

REFERENCES

1. Bagmut I.Yu. *Pidgostra diya oligoefirov na pokazniki nukleyinovogo ta bilkovogo obminu u pechintsi eksperimentalnih tvarin*. Actual problems of functional morphology. Abstr. of the internet-conf. dedicated to 100th Ye. D. Bromberg anniversary. Poltava, 2014. p. 4.
2. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie raznykh doz oligoefirov novoy gruppy na produktsiyu eykozanoidov v eksperimente*. Education and science of the 21st century 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Sofia. "Byal GRAD-BG" OOD 2013; 11: 34-39.
3. Bagmut I.Yu., Zhukov V.I., Klimenko N.A. *Vliyanie malyykh doz oligoefirov na uglevodnyy i energeticheskiy obmen*. Scientific Industry of the European continent in 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Czech Republic, Prague: Publishing House "Education and Science" s. r. o. 2013; 27: 9-14.
4. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie oligoefirov na sodержanie gonadotropinov i polovykh gormonov v syivorotke krovi krysa*. Achievements of high school in 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Bulgaria, Sofia: "Byal GRAD-BG" OOD 2013; 37: 7-10.
5. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie oligoefirov na sodержanie gonadotropinov i polovykh gormonov v syivorotke krovi krysa*. Educational Perspectives in Science and Technology - 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Polska, Przemysl. "Nauka i studia" 2013; 28: 3-6.
6. Bagmut I.Yu., Zhukov V.I., Zaitseva O.V. et al. *Oligoethers influence on warm-blooded animals ionic metabolism under subacute experiment condition*. *Nauka i studia* 8 (118). Polska, Przemysl "Nauka i studia" 2014. C. 15-21.
7. Zhukov V.I., Popova L.D., Zaitseva O.V. et al. *Prostyie i makrotsiklicheskie efiry: nauchnyie osnovy okhrany vodnykh obyektov*. Kharkov, Torrado 2000, 435 p.
8. Zhukov V.I., Zaitseva O.V., Piven V.I. *Ftoridy: biologicheskaya rol i mekhanizm deystviya*. Belgorod 2006. 224 p.
9. Klimenko N.A., Kucheryavchenko M.A., Bagmut I.Yu., Zhukov V.I. *Condition of function of detoxication and basic types of metabolism in animals subjected to peroral subtoxic action by laproxides*. *Bull. biol. i med. problem* 2014; 2 (111); 3: 138-144.
10. Klimenko N.A., Kucheryavchenko M.A., Bagmut I.Yu., Zhukov V.I. *Vliyanie subtoksicheskikh doz laproksidov na osnovnyie vidy obmena veschestv u zhivotnykh v eksperimente*. Directions implementation of the European health strategy in 2020 in Ukraine. Abstr. Int. Conf. Poltava 2014: 43-45.
11. Shcherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Kapustnik V.A. *Bio-khimicheskie mekhanizmy radiomimeticheskikh effektov poverkhnostno-aktivnykh veschestv*. Kharkov. Ukrainian Raritets 2012. 120 p.
12. Shcherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V. *Health Risk Assessment of Hazardous Wastes population (biological aspects)*. Kharkov. Virovets A. P. "Apostrof" 2010. 156 p.
13. Mathien-Nolf M. *Poisons in the air: A cause of chronic disease in children*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002; 40 (4): 483-491.
14. Moncada S., Higgs A. *Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway*. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 2002-2012.

Надійшла 08.11.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов

УДК 615.(015/07).276

М. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер,
І. П. Валиводзь, К. В. Олійник

МЕТАБОЛІЗМ ТА ЕКСКРЕЦІЯ ПОХІДНОГО 3-ПРОПІЛОКСИ-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ТА КУРСОВОМУ ВВЕДЕННЯХ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.(015/07).276

Н. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер, І. П. Валиводзь, Е. В. Олейник
МЕТАБОЛІЗМ И ЭКСКРЕЦИЯ ПРОИЗВОДНОГО 3-ПРОПИЛОКСИ-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ И КУРСОВОМ ВВЕДЕНИЯХ

Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Цель работы состояла в изучении путей экскреции и их эффективности после однократного интрагастрального введения пропексазепам и на фоне курсового применения его нерадиоактивного аналога. Параметры экскреции ^{214}C -7-бром-5-(о-хлорфенил)-3-пропокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (пропексазепам) оценивали после его однократного введения и на фоне предварительного курсового (7 сут., 35,2 мг/кг) применения его нерадиоактивного аналога методом жидкостной сцинтилляционной фотометрии. Идентификацию метаболитов осуществляли на ВЭЖХ-масс-хроматографе 1260 Infinity с детектором 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США).

Установлено, что пропексазепам после однократного введения медленно выводится из организма ($k_{el}=(0,019\pm 0,050) \text{ ч}^{-1}$), преимущественно с мочой — (67,5±18,5) % от введенной дозы. Длительное (7 сут.) введение пропексазепам не изменяло параметров его экскреции (величи-



на константи елімінації після курсового введення ($k_{el}=(0,016\pm 0,007) \text{ ч}^{-1}$) і мало впливає на перерозподілення кількості виводимого радіоактивного матеріалу. В процесі метаболізму пропоксазепаму в організмі мишей утворюються гідроксилировані по ароматическим кольцям і їх метилировані производні, а також 3-гідроксипроизводне, що свідчить про частиничну елімінацію алкоксильного радикала з вихідної молекули.

Ключеві слова: пропоксазепам, екскреція, метаболіти.

UDC 615.(015/07).276

**M. Ya. Golovenko, V. B. Larionov, A. S. Reder, I. P. Valivodz, K. V. Oleynik
METABOLISM AND EXCRETION OF A 3-PROPYLOXY-1,4-BENZODIAZEPINE DERIVATIVE
AFTER SINGLE AND COURSE ADMINISTRATIONS**

*O. V. Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine,
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The aim of the work was studying of excretion ways and their effectiveness after oral propoxazepam administration single and after its non-radioactive analog administration course. Excretion parameters of ^{214}C -7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (propoxazepam) were determined after single administration and after previous course (7 days, 35.2 mg/kg) administration of non-radioactive analog by liquid scintillation photometry. Metabolites identification was performed on a HPLC-mass chromatograph with 1260 Infinity 6530 Accurate Mass Q-TOF detector (Agilent Technologies, USA). It was found that after a single administration propoxazepam is slowly excreted from the body ($k_{el}=(0.019\pm 0.050) \text{ h}^{-1}$), mainly with the urine ((67.5±18.5)% of the administered dose). Long term (7 days) propoxazepam administration did not change its excretion parameters (k_{el} after previous course administration was $(0.016\pm 0.007) \text{ h}^{-1}$), and has little effect on the redistribution of radioactive material quantity excreted. During propoxazepam metabolism in mice hydroxylation at aromatic ring with further methylation as well as 3-hydroxyderivative formation occurs, which proves the partial alcoxypart elimination from the parent molecule.

Key words: propoxazepam, excretion, metabolites.

Вступ

У Фізико-хімічному інституті НАН України під керівництвом акад. НАН України С. А. Андронаті було синтезовано низку 3-заміщених похідних 1,4-бензодіазепіну та проведено біоскринінг. Їх фармакологічна дія виявилася дещо незвичною, тому що, на відміну від більшості препаратів цього класу, зазначені речовини проявили значну аналгетичну активність [6; 7]. Одна з них, яка дістала назву пропоксазепам — 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он більшою мірою гальмувала нейропатичний біль, ніж ноцицептивний і розглядається як один з перспективних можливих лікарських засобів [1; 2].

Обґрунтування вибору шляхів і методів введення інноваційного засобу, виявлення тканин, у які найбільш інтенсивно проникає і/або найтриваліше він або його метаболіт утримується, а також діагностування шляхів елімінації є необхідною частиною фармакокінетичних досліджень.

У попередніх роботах нами було встановлено, що пропоксазепам у широкому інтерва-

лі доз (10–45 мг/кг) легко (до 60 % за 2 год) та швидко (константа всмоктування близько $0,3 \text{ год}^{-1}$) всмоктується з шлунково-кишкового тракту мишей після перорального введення [3]. Також було показано, що сполука, незважаючи на високий показник ліпофільності, рівномірно розподіляється між внутрішніми органами та тканинами, а її розподіл описується однокамерною моделлю. Втім, дослідженнями близько за структурою етоксипохідного було встановлено, що метаболізм сполук цієї групи перебігає через окиснення алкоксильного радикала з подальшим звуженням семичленного гетероциклічного кільця до шестичленного внаслідок елімінації атома вуглецю з положення «3» гетерокільця, та запропоновано механізм цього процесу, який включає як інтермедіат 3-гідроксипохідне [4]. Це, по-перше, зумовило вибір введення радіоактивної мітки у положення «2» гетерокільця (що запобігає її елімінації), а по-друге — визначило необхідність вивчення можливої зміни ступеня метаболізму та вибір основних метаболітів як референтних сполук при аналізі екскретів мишей.

Мета даної роботи — вивчення процесів метаболізму й ефективності екскреції пропоксазепаму після його одноразового і курсового інтрагастрального введення.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на білих безпородних мишах (18–25 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.

^{214}C -пропоксазепам (2,68 мКю/моль, або $1,61 \cdot 10^5$ Бк/моль) вводили дозою 35,2 мг/кг мишам інтрагастрально у фізіологічному розчині (суспензія у Tween 80). Тварин розміщували у метаболічних комірках і проводили взяття сечі та калу кожні 24 год протягом чотирьох діб. Вміст радіоактивного матеріалу в екскретах (сеча та кал) визначали після попереднього гідролізу мурашиною кислотою, упарюванням до об'єму 1,5–2 см³, з додаванням 8 см³ ксилітольно-спиртового сцинтилятора, на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700.



Для визначення параметрів кінетики екскреції ^{14}C -пропоксазепаму на тлі його курсового застосування тваринам попередньо вводили нерадіоактивну сполуку дозою 35,2 мг/кг протягом 7 діб. Величини константи елімінації (k_{el}) та максимальну кількість речовини, що виводиться з організму при нескінченному часу експозиції (Q_{max} , у відсотках від дози, що було введено) розраховано за методом А. А. Фірсова [5]. Результати представлено як «середнє — стандартне відхилення від середнього» ($M \pm m$) та оброблено за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Наявність метаболітів визначали у сечі та калі мишей, яким протягом чотирьох діб вводили інтрагастрально пропоксазепам (10 мг/кг) із щодобовим взяттям зразків екскретів. Для концентрування метаболітів поєднували зразки сечі, упарювали на роторному випарювачі до об'єму 1/10–1/20 від загального. Вихідну сполуку та її метаболіти екстрагували хлороформом (4 послідовні екстракції по 3 см³) із подальшим видаленням розчинника при зниженому тиску [6]. Вміст сполук у сечі (цільна проба) та у хлороформному екстракті калу (після розчинення

у диметилформаміді) визначали хромато-мас-спектрометрією на комбінованій системі ВЕРХ-МС — рідинному хроматографі 1260 Infinity з детектором 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США) за таких умов: колонка з нержавіючої сталі (10 см x 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії з розміром частинок 3,5 мкм; рухома фаза ацетонітрил-мурашина кислота (0,5 % водний розчин)-метанол (35 : 15 : 50); швидкість елювання 0,5 см³/хв; температура колонки 40 °С; об'єм проби 1 мкл; час проведення аналізу 10–20 хв. Детекцію проведено за іонним струмом; спосіб іонізації — подвійний електроспрей під атмосферним тиском; температура газу-носія 300 °С; енергія фрагментації 270 Вт. Як контроль матриці (для виключення можливих молекулярних фрагментів у нативних зразках) використовували проби сечі та калу, оброблені аналогічно зазначеному вище.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки при тривалому застосуванні лікарського засобу можлива модуляція ним механізмів екскреції (індукція або пригнічення активності ензимів

метаболізму, зміна екскреторної функції нирок та ін.), одним з етапів дослідження потенційних лікарських засобів є вивчення процесів елімінації з організму в умовах курсового введення.

Відповідно до принципу суцільності доз кожна окрема порція речовини розподіляється та виводиться з організму незалежно від попередньо введених доз. В умовах відсутності впливу сполуки на процеси її розподілу та елімінації кінетичні параметри ^{14}C -препарату є інваріантними незалежно від того, вводиться ця доза першою або у черзі доз інтермітуючого введення. Це визначає схему дослідження, яка полягає у попередньому визначенні параметрів кінетики екскреції ^{14}C -пропоксазепаму інтактним тваринам і зіставленні аналогічних показників після введення ^{14}C -сполуки на тлі попереднього застосування нерадіоактивного аналога (7 діб).

Процеси екскреції загальної кількості радіоактивного матеріалу після одноразового введення ^{14}C -пропоксазепаму мають експоненційний характер (рис. 1, а), при цьому співвідношення кількості метаболітів, що виводяться окремими шляхами (сечею та/або калом), залишається майже незмінним

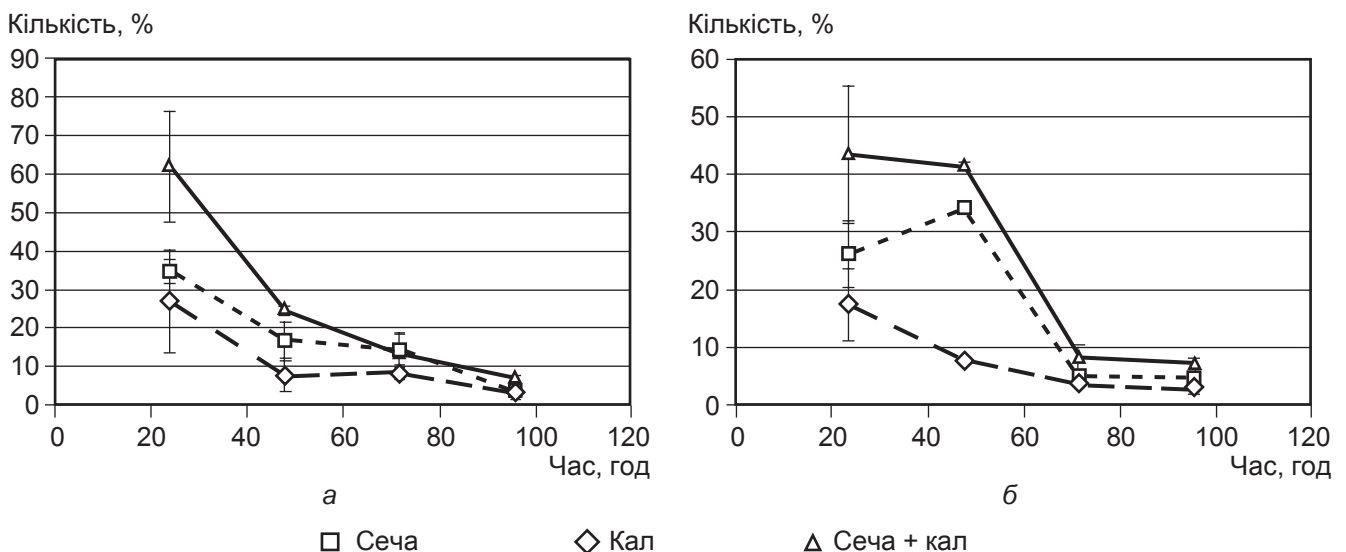


Рис. 1. Зміна загальної кількості радіоактивного матеріалу, що виводиться з сечею та калом при одноразовому введенні ^{14}C -пропоксазепаму в дозі 35,2 мг/кг (а) та на тлі попереднього введення нерадіоактивного аналога (б) в залежності від часу



протягом часу відбору проб. Так, із сечею виводиться до 2/3 загальної кількості радіоактивного матеріалу. Після курсового введення нерадіоактивного пропоксазепаму рівень радіоактивних сполук, які виводяться з сечею протягом перших 48 год, залишається на досить високому рівні, що, ймовірно, пов'язано з насиченням процесів його фільтрації з плазми крові у нирках. Оскільки сполука є ліпофільною, слід очікувати на її присутність у плазмі крові у зв'язаному з транспортними протеїнами стані [7; 8] та підтримку внаслідок цього на сталому рівні тієї фракції, що піддається канальцевій фільтрації. Починаючи з 48-ї години після введення дози радіоактивної сполуки, процес екскреції з сечею також набуває експоненційного характеру (рис. 1, б). На відміну від цього, екскреція радіоактивного матеріалу з калом не зазнає значних змін при курсовому введенні пропоксазепаму.

Кількісна характеристика процесів екскреції ^{14}C -пропоксазепаму була визначена на підставі розрахованих величин констант елімінації та загальної кількості радіоактивного матеріалу (у відсотках введеної дози), що виводиться при нескінченному часі експозиції.

Концентрація загальних радіоактивних метаболітів, що виводяться при нескінченному часі експозиції після одноразового введення ^{14}C -пропоксазепаму, становить $(110,08 \pm 60,20)$ % від введеної дози (табл. 1). На тлі попереднього введення нерадіоактивної сполуки спостерігається статистично невірогідне зменшення кількості радіоактивного матеріалу до $(78,50 \pm 9,77)$ % від введеної дози, що може бути зумовлено частковою кумуляцією сполуки та її метаболітів унаслідок насичення процесів біотрансформації або екскреції. Зменшення швидкості екскреції кількісно може бути оцінене величиною константи елі-

мінації з організму (k_{el}), однак для загального процесу (виведення із сечею та калом) зміни цього показника не спостерігається — для інтактних тварин і після попереднього введення пропоксазепаму k_{el} становить $(0,019 \pm 0,050)$ та $(0,0160 \pm 0,0076)$ год $^{-1}$ відповідно (табл. 2).

Спостерігається також певний перерозподіл ефективності елімінації радіоактивних продуктів окремими екскреторними шляхами. Так, якщо для інтактних тварин внесок екскреції із сечею та калом у загальний процес елімінації дорівнює близько 61 та 38 % відповідно, то після попереднього введення пропоксазепаму ефективність обох шляхів становить 57 та 42 %. Разом із тим загальна швидкість елімінації метаболітів із сечею підвищується — $(0,030 \pm 0,008)$ та $(0,052 \pm 0,004)$ год $^{-1}$. Оскільки ренальний шлях екскреції притаманний водорозчинним сполукам або тій фракції ліпофільної речовини, що знаходиться у незв'язаному стані в плазмі крові, ймовірним є одночасне зменшення кількості радіоактивного матеріалу у крові з підвищенням відсоткового вмісту більш гідрофільних метаболітів. Останнє можливе за умов індукції систем цитохрому P450 попереднім введенням нерадіоактивного препарату, який вивчається.

Процес елімінації з калом також зазнає певних змін, що виражаються у зменшенні як кількості ^{14}C -сполук, що виводяться (з $(42,5 \pm 20,1)$ до $(33,60 \pm 3,34)$ % від введеної дози), так і загальної швидкості процесу (k_{el} дорівнює $(0,051 \pm 0,014)$ та $(0,024 \pm 0,011)$ год $^{-1}$ відповідно). Зважаючи на те, що похідним 1,4-бенздіазепіну та їх метаболітам притаманна шлунково-печінкова циркуляція, цей факт також підтверджує підвищення інтенсивності їх біотрансформації (зміна загальної кількості матеріалу, що виводиться) поряд з більш ін-

тенсивним процесом реабсорбції до системного кровообігу тих метаболітів, які секретуються із жовчю. У цілому на підставі отриманих даних можна зробити висновок про низький вплив пропоксазепаму на ферментні системи, які беруть участь у його метаболізмі, що виражається у статистично невірогідному зменшенні кількості радіоактивного матеріалу та перерозподілі відносної ефективності шляхів екскреції з сечею та калом.

Враховуючи загальну кількість радіоактивного матеріалу, який виводиться з організму мишей як при одноразовому введенні ^{14}C -сполуки, так і

Таблиця 1
Параметри екскреції загальної кількості метаболітів, що виводяться з організму мишей після інтрагастрального введення пропоксазепаму (35,2 мг/кг), $M \pm m$, $n=4$

Параметр	Сеча	Кал	Сеча + кал
Q_{\max} , % від введеної дози	$67,5 \pm 18,5$	$42,5 \pm 20,1$	$110,08 \pm 60,20$
k_{el} , год $^{-1}$	$0,030 \pm 0,008$	$0,051 \pm 0,014$	$0,019 \pm 0,050$

Примітка. У табл. 1, 2: Q_{\max} — максимальна кількість речовини, що виводиться при нескінченній експозиції; k_{el} — константа елімінації.

Таблиця 2
Параметри екскреції загальної кількості метаболітів, що виводяться з організму мишей після інтрагастрального введення пропоксазепаму (35,2 мг/кг) на тлі попереднього (7 днів) введення нерадіоактивної сполуки, $M \pm m$, $n=4$

Параметр	Сеча	Кал	Сеча + кал
Q_{\max} , % від введеної дози	$44,90 \pm 3,37$	$33,60 \pm 3,34$	$78,50 \pm 9,77$
k_{el} , год $^{-1}$	$0,052 \pm 0,004$	$0,024 \pm 0,011$	$0,016 \pm 0,007$



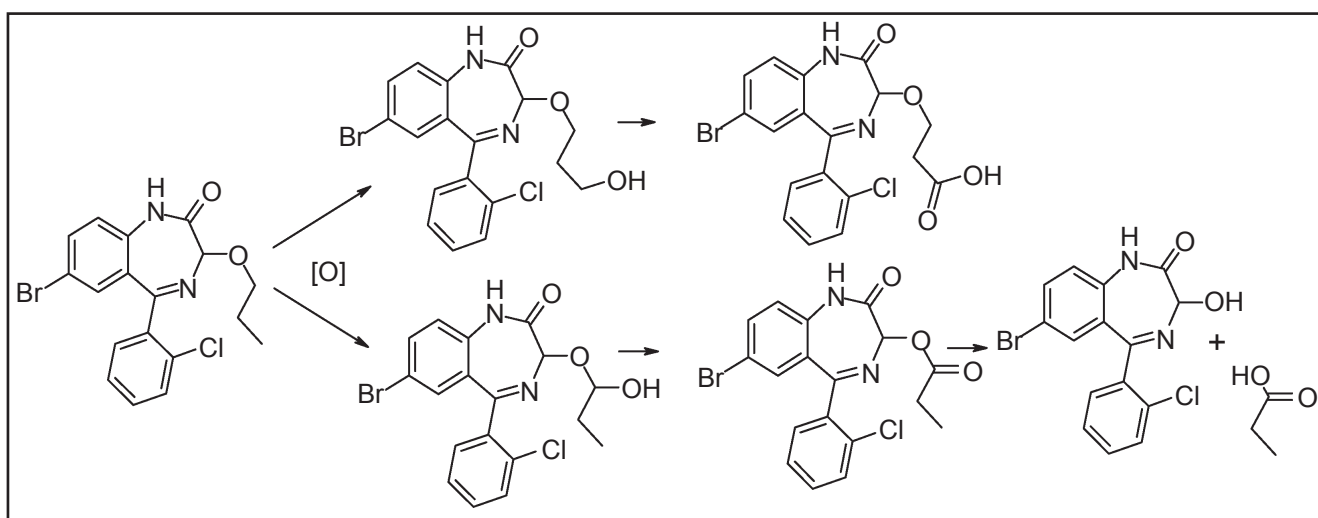
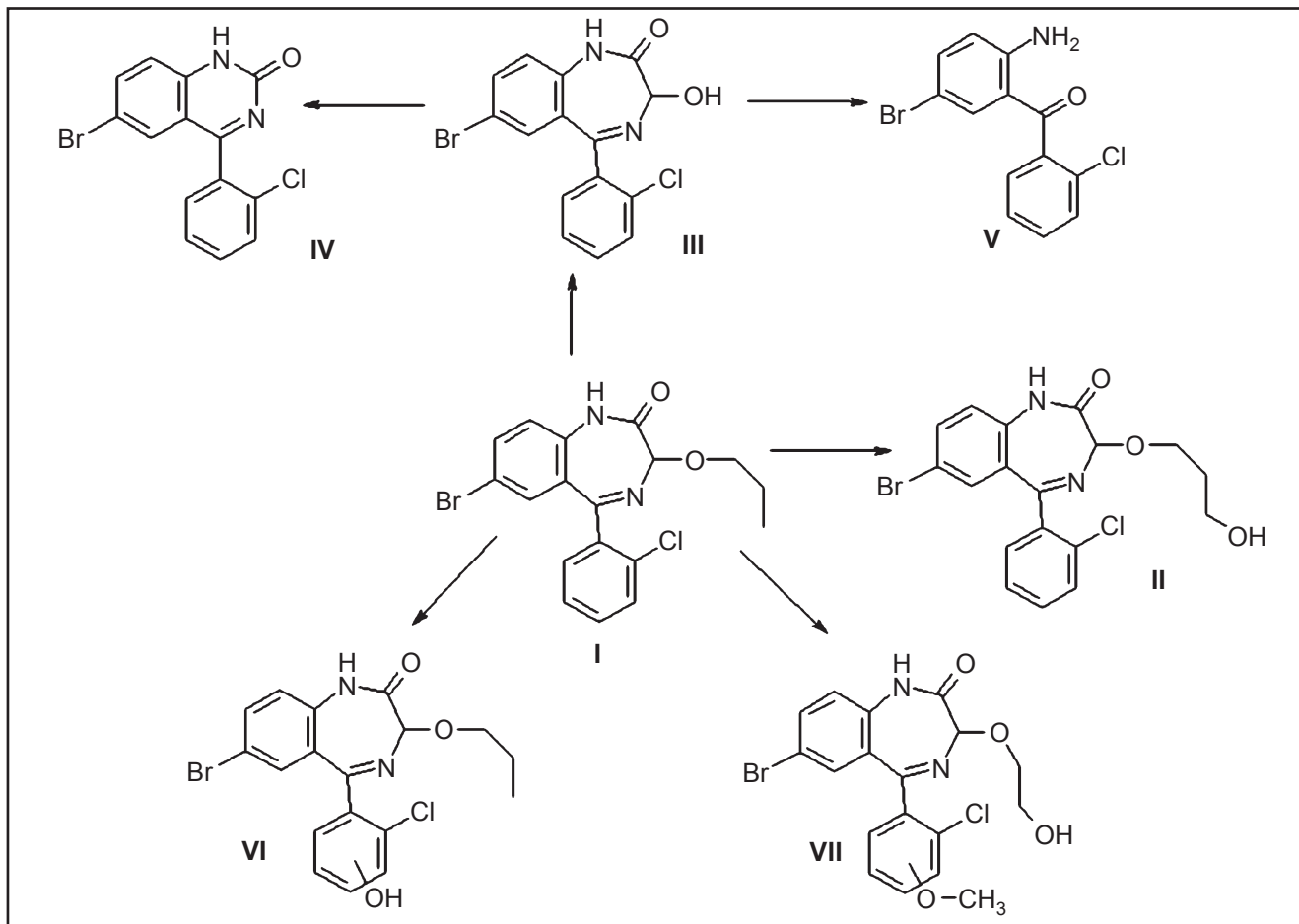


Рис. 2. Схема метаболізму пропоксазепаму (а) та елімінації алкоксильного радикала з молекули пропоксазепаму в процесі утворення 3-гідроксипохідного в організмі мишей (б)

на тлі попереднього введення нерадіоактивного аналога, можна зробити висновок, що сполука практично не кумулює в організмі та виводиться повністю, але дана речовина може бути віднесена до тих, що

повільно екскретуються з організму.

З метою визначення окремих метаболітів, що утворюються в організмі мишей, проведено оцінку їх наявності в екскретах тварин. Виходячи із

запропонованої теоретичної схеми (рис. 2, а), окрім класичних метаболітів похідних 1,4-бенздіазепіну, гідроксильованих за ароматичними системами (VI та VII), можна було очікувати також на специфіч-



ний гідроксильований за термінальним атомом вуглецю алкоксильного радикала метаболіт (II). Також присутність близьких груп з високою електро-негативністю (азот у положенні «4» та карбонільна група у положенні «2») зумовлює схильність проміжного атома вуглецю до окиснення й утворення 3-гідроксипохідного (III), з подальшим формуванням відповідного хіназолінону (IV) або бензофенону (V). Можливість реалізації цього шляху підтверджується тим, що близька за структурою сполука, яка містить радіоактивну мітку в етоксильному радикалі положення «3», утворює нерадіоактивні метаболіти внаслідок елімінації відповідної частини молекули [9]. Виходячи з вищезазначеного, окремі сполуки було використано як референтні сполуки можливих метаболітів після попереднього визначення термінів їх утримання на ВЕРХ-колониці з мас-детектором.

У зразку цільної сечі та хлороформного екстракту калу експериментальних тварин присутній іонний пік ($M/z=407$), що відповідає вихідній сполу-

ці I, проте його інтенсивність значно відрізняється у зразках сечі та калу. У калі вміст сполуки, за даними величини іонного струму при $M/z=407$, є більш характерним і майже на порядок вищий за показники у сечі. Також на хроматограмах зареєстровано пік іонного струму при $M/z=366$ (рис. 3, а) із відповідним мас-спектром (рис. 3, б). Наявність інтенсивного іонного струму з $M/z=366$ свідчить про перетворення пропоксазепаму у метаболіт III (3-гідроксипохідне).

Оскільки у молекулі пропоксазепаму положення «3» займає хімічно стабільна алкоксильна група, постає питання, чи може реалізовуватися відповідно до цієї структури зазначений шлях біотрансформації та через які можливі інтермедіати він перебігає. Факт елімінації радіоактивної мітки з молекули I передбачає напрямки метаболізму, що функціоналізують алкоксильний радикал і призводять до його деструкції та видалення з молекули. Оскільки у ньому відсутні групи, здатні до реакцій обміну (гідролітичне розщеплення естерного зв'язку, амідної

групи чи інші), таким процесом можуть бути лише окислювально-відновлювальні реакції, що здійснюються в організмі за допомогою монооксигеназ і призводять до гідроксильованих продуктів. У пропоксильному радикалі локалізація реакційних центрів може бути у термінальному атомі вуглецю, який є більш доступним для активного центру ферментів, або найближчому до атома кисню атомі вуглецю (знижена електронна густина за рахунок негативного індукційного ефекту атома кисню) (рис. 2, б).

У зразку сечі та калу ідентифіковано пік, який має іонний струм маси $M/z=423$. Зазначений метаболіт із відповідними характеристиками може бути зарахованим до сполук II та/або VI. Утворення останньої відбувається через проміжну нестійку стадію аренового окису. Ми не виключаємо можливість метаболітів II, III та VI до подальшого ферментативного перетворення. Наявність у молекулах гідроксилу робить їх субстратами УДФ-глюкуронозилтрансферази та сульфотрансферази, що призводить до утворення відповідних глюку-

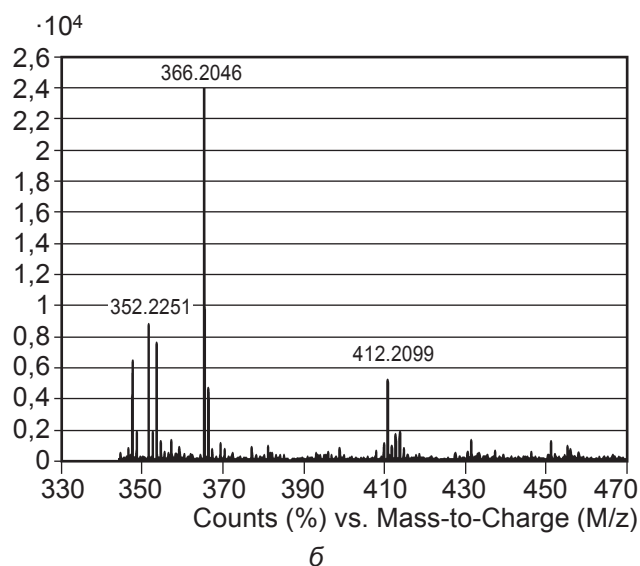
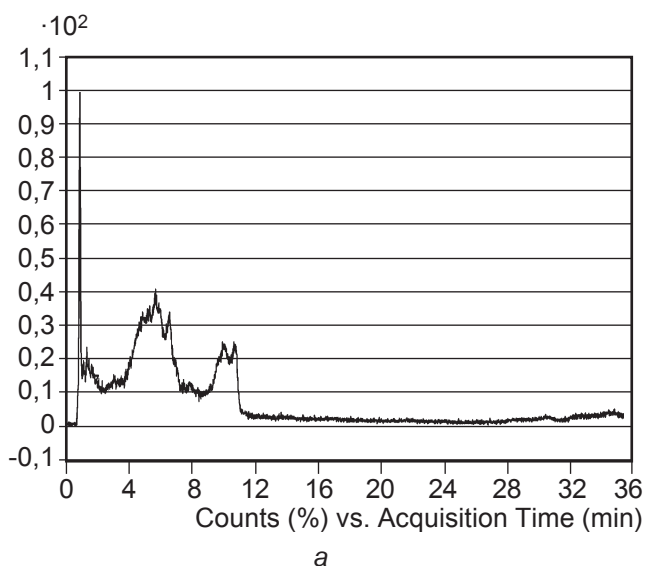


Рис. 3. Іонний струм при $M/z=366$ зразка калу мишей, що отримували пропоксазепам (10 мг/кг, 4 доби) (а), та мас-спектр цього піка (б)

ронідів і сульфатів. Окрім того, нами ідентифіковано іонний струм маси $M/z=439$, що може відповідати за характеристичними даними метаболіту VII (метоксильне похідне). Отже, у процесі метаболізму пропоксазепаму утворюються, принаймні, чотири метаболіти: 3-гідроксипохідне (III), окиснені за ароматичним кільцем (VI) і алкоксильним радикалом (II) та метоксильований продукт біохімічної реакції (VII). Щодо теоретично можливих метаболітів IV та V, попередником яких міг бути метаболіт III (див. рис. 2, а) то в наших дослідках їх не ідентифіковано.

Висновки

1. Процес екскреції пропоксазепаму після його одноразового введення є досить тривалим (загальна константа екскреції $(0,019 \pm 0,050)$ год⁻¹). В умовах інтрагастрального шляху введення сполуки радіоактивні метаболіти виводяться переважно із сечею — $(67,5 \pm 18,5)$ % від введеної дози, тимчасом як виводяться з калом (до 1/3 від введеної дози), що є наслідками процесів неповного всмоктування та кишково-печінкової циркуляції.

2. Тривале введення (7 діб) пропоксазепаму не змінює параметрів його екскреції. Низький вплив на ферментні системи, що каталізують біотрансформацію пропоксазепаму, підтверджується відсутністю статистично значущих змін константи елімінації до та після курсового введення — $(0,019 \pm 0,050)$ та $(0,016 \pm 0,007)$ год⁻¹ відповідно.

3. У процесі метаболізму пропоксазепаму в організмі мишей утворюються 3-гідроксипохідне, що свідчить про часткову елімінацію алкоксильного радикала у вихідній молекулі, а також окиснені за

ароматичним кільцем, алкоксильним радикалом і метоксильований продукт біохімічної реакції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms / V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynyuk [et al.] // *Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 45, N 5/6. – P. 427–432.

2. Аналгетичні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3н-1,4-бенздіазепін-2-онів / В. І. Павловський, Т. А. Кабанова, О. І. Халімова [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. – 2015. – № 1 (25). – С. 38–41.

3. Оцінка дозозалежності процесів фармакокінетики ¹⁴C-пропоксазепаму / М. Я. Головенко, В. І. Павловський, В. Б. Ларіонов, І. П. Валіводзь // *Одеський медичний журнал*. – 2016. – № 3 (155). – С. 22–27.

4. Головенко М. Я. Участь фенобарбітал-індукованих ізоформ CYP450 у о-дезалкоксилуванні ¹⁴C-етоксазепаму / М. Я. Головенко, І. П. Валіводзь, В. Б. Ларіонов // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2016. – № 1 (47). – С. 53–59.

5. Соловьев В. Н. Фармакокинетика : руководство / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филев. – М. : Медицина, 1980. – 423 с.

6. Головенко Н. Я. Определение транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда и их метаболитов в биологических средах / Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1978. – Т. 12, № 1. – С. 3–14.

7. Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles / F. Kratz // *Journal of controlled release*. – 2008. – Vol. 132. – P. 171–183.

8. Механізми реакцій метаболізму етоксазепаму в гомогенатах печінки щурів / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, І. П. Валіводзь, Н. О. Жукова // *Запорізький медичний журнал*. – 2015. – № 4 (91). – С. 100–104.

nisms. *Neurophysiology* 2013; 5/6(45): 427-432.

2. Pavlovsky V.I., Kabanova T.A., Khalimova E.I., Voronenko O.V., Andronati S.A. Analgesic properties of 1-alkyl-3-acetoxy-1.2-dihydro-3H-1.4-benzodiazepine-2-ones. *Dos. biol med*. 2015; 1(25): 38-41.

3. Golovenko M.Ya., Pavlovsky V.I., Larionov V.B., Valivodz' I.P. Estimating of ¹⁴C-propoxazepam dose-dependence pharmacokinetic processes. *Od. med. j.* 2016; 3(155): 22-27.

4. Golovenko M.Ya., Valivodz' I.P., Larionov V.B. Participating of phenobarbital-induced CYP450 izoforms in desalcoxylation of ¹⁴C-etoxazepam. *Pharmacol lik. toxicol.* 2016; 1(47): 53-59.

5. Solovyev V.N., Firsov A.A., Filov V.A. *Pharmacokinetica (rukovodstvo)* [Pharmacokinetics (guidance)]. Moscow, Medicina., 1980. 423 p.

6. Golovenko M.Ya., Zin'kovskiy V.G. Determination of 1.4-benzdiazepine derivatives and their metabolites in biological media. *Khim. pharm. j.* 1978; 12 (1): 3-14.

7. Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. *J. Control. Release*. 2008; 132: 171-183.

8. Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Valivodz' I.P., Zhukova N.A. The metabolism reactions mechanisms of 3-ethoxozepam in rat liver homogenates. *Zaporizh. med. j.* 2015; 4(91):100-104.

Надійшла 9.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

REFERENCES

1. Pavlovsky V.I., Tsybalyuk O.V., Martynyuk V.S., Kabanova T.A., Semishyna E.A., Khalimova E.I., Andronati S.A. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mecha-

