

А. Г. Артеменко, В. Е. Кузьмин, Е. Н. Муратов, П. Г. Полищук,  
И. Ю. Борисюк, Н. Я. Головенко

## АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ НА ИХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина,  
e-mail: artanat@ukr.net

Изучено влияние структуры замещенных бензодиазепинов на изменение их фармакокинетических показателей: биодоступности, периода полувыведения, клиренса, объема распределения в организме человека. В качестве основного инструмента анализа использован метод QSAR/QSPR на основе симплексного представления молекулярной структуры. С использованием статистических методов проекций на латентные структуры и множественной линейной регрессии получены вполне адекватные модели, количественно описывающие связь структура — фармакокинетические свойства. На основе интерпретации полученных моделей выявлены структурные факторы, влияющие на изменение фармакокинетических свойств замещенных бензодиазепинов.

**Ключевые слова:** бензодиазепины, ADME, биодоступность, фармакокинетические свойства, QSAR/QSPR, симплексное представление.

Термин “транквилизаторы” был введен в медицинскую практику в 1957 г. для обозначения психотропных средств, используемых в лечении неврозов, психического напряжения и страха [1, 2].

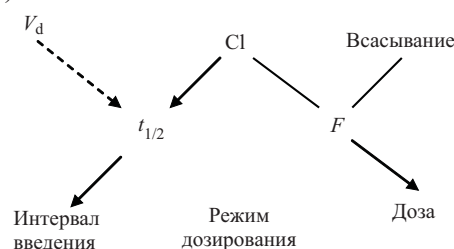
В 1959 г. на фармацевтическом рынке появился первый транквилизатор — производное 1,4-бензодиазепина — хлордiazепоксид (либриум), а в 1960 г. его аналог — diaзепам (валиум), которые и стали основой наиболее широко распространенной группы психотропных препаратов.

Сегодня насчитывается более 3 тыс. соединений, синтезированных в различных лабораториях мира, из них более 30 являются лекарственными средствами [3], среди которых феназепам [4] и гизазепам [5] отечественного производства. Такой широкий набор препаратов дает возможность выбора наиболее подходящего специфического средства. В то же время врачу необходимо иметь соответствующие критерии (фармакодинамические, фармакокинетические) для предоставления препарату определенного преимущества [6].

К фармакодинамическим критериям относят продолжительность действия бензодиазепинов, и они включают 3 группы: а) короткого времени действия, составляющего 2–10 ч (оксазепазепам, темазепам, триазолам); б) среднего времени действия, около 10–15 ч (альпрозалам, бромазепам, лоразепам); в) длительного, 15–30 ч (клобазам, клоназепам, diaзепам, нитразепам) [7].

Среди фармакокинетических показателей особое место занимает период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) бензодиазепинов, который четко делит их на 3 группы: а) длительный период > 48 ч; б) средний — 24–48 ч; в) короткий < 24 ч [8]. Отметим также, что в последнее время именно с  $t_{1/2}$  клинические фармакологи связывают появление зависимости пациентов к бензодиазепинам [9].

Период полувыведения тесно связан посредством клиренса (Cl) с другими фармакокинетическими параметрами: объемом распределения ( $V_d$ ) и биодоступностью ( $F$ ).



Препараты с коротким  $t_{1/2}$  (альпрозалам) назначаются пациентам в дозах 0,2–0,5 мг перорально 2–3 раза в день, триазолам 0,125–0,5 мг. Для препаратов со средним периодом  $t_{1/2}$  (дiazепам) 2–10 мг, 2–4 раза в день, а длительным (флунизразепам 15–30 мг, гизазепам 20–50 мг) 3 раза в сутки.

Эти и другие свойства препаратов бензодиазепинового ряда делают актуальным установление количественной связи между их структурой и фармакокинетическими свойствами с целью оптимизации их действия и прогноза свойств инновационных препаратов с помощью разработанных нами моделей QSPR\*.

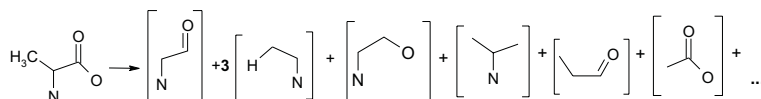
### Экспериментальная часть

В данной работе изучалось влияние структуры и физико-химических свойств замещенных бензодиазепинов (27 препаратов, табл. 1) на изменение их фармакокинетических показателей ( $t_{1/2}$ , Cl,  $V_d$ ,  $F$ ,  $t_{max}$ ) в организме человека [6].

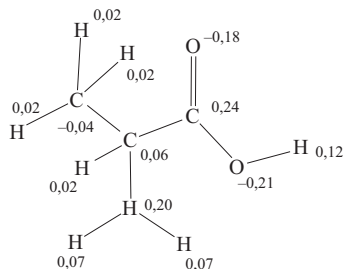
В качестве основного инструмента исследования количественной связи структура — свойство был ис-

\* QSAR/QSPR — quantitative structure — activity (property) relationships (количественные соотношения структура — активность (свойство)).

Дифференциация атомов по природе



Дифференциация атомов по заряду



Разбиение на группы (A...G), в зависимости от заряда на атоме:

$$A \leq -0,10 < B \leq -0,05 < C \leq -0,01 < D \leq 0,01 < E \leq 0,05 < F \leq 0,10 < G$$

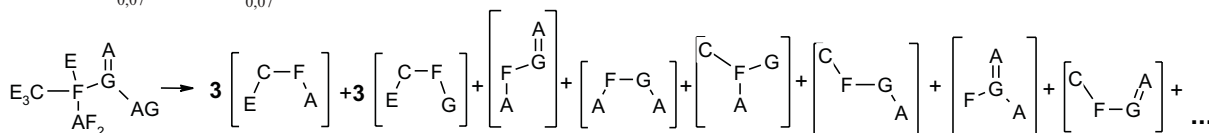
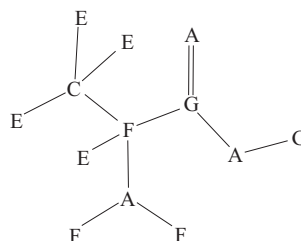


Рис. 1. Симплексное представление молекулярной структуры на примере молекулы аланина

пользован метод симплексного представления молекулярной структуры [10]. В этом методе для описания

молекулярной структуры используются симплексные дескрипторы, отражающие количество четырехатом-

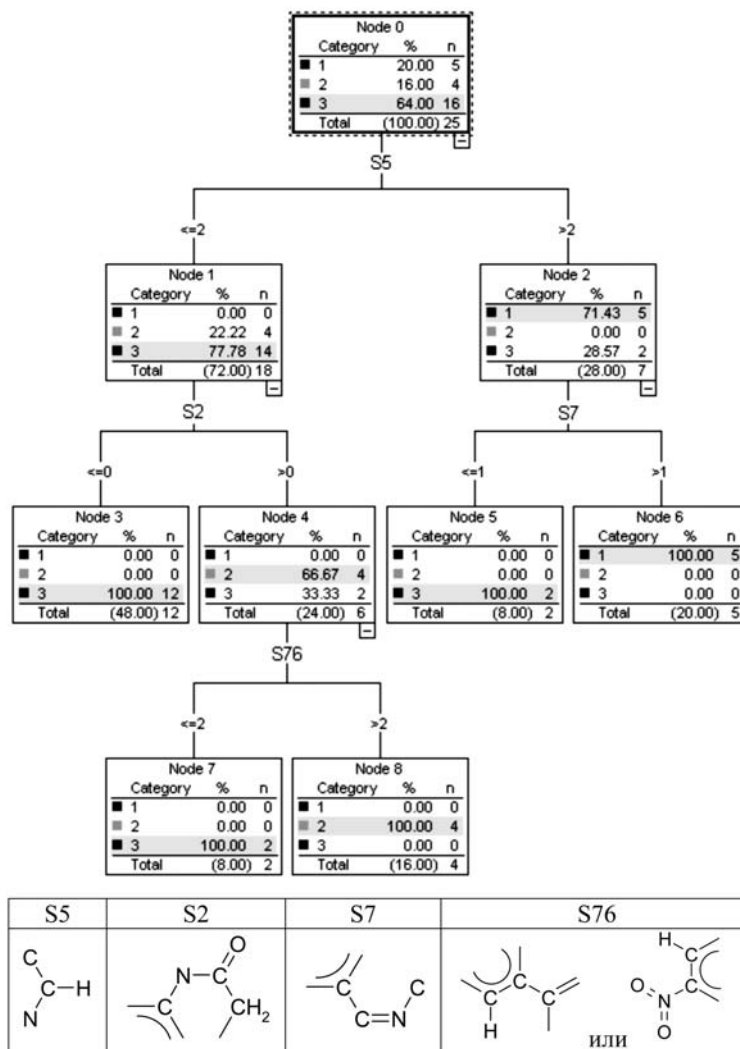


Рис. 2. Схема дерева классификации для определения периода полувыведения замещенных бензодиазепинов.

ных фрагментов (симплексов) фиксированного состава, структуры, симметрии и хиральности. В рамках данного представления возможен учет не только типа атома, но и ряда других характеристик (например, заряд, липофильность, поляризуемость и т.п.), важных для проявления соединением его фармакокинетических свойств (рис.1).

Важными преимуществами симплексного метода являются возможность анализа значительно различающихся по структуре молекул в пределах одной выборки, а также возможность решения обратной задачи —

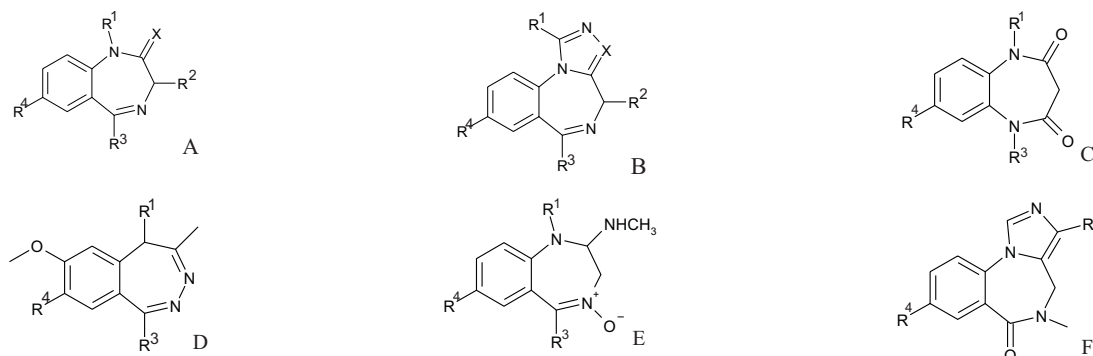
выявления в ряду исследуемых соединений общих фрагментов структуры (комбинаций симплексов) как способствующих, так и препятствующих проявлению изучаемых свойств [11].

При построении статистических уравнений использовался также ряд интегральных параметров (описывающих свойства молекулы в целом), генерируемых программой “Dragon” [12].

Таким образом, на начальном этапе работы для всех молекул были рассчитаны симплексные и интегральные дескрипторы (всего более 10 тыс.). Дифференциация

Таблица 1

Исследуемые структуры



Название препарата	Остов	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
Альпразолам	B	N	CH <sub>3</sub>	H	Ph	Cl
Бромазепам	A	O	H	H	2-пиридил	Br
Галазепам	A	O	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	Ph	Cl
Гидазепам	A	O	CH <sub>2</sub> -CO-NHNH <sub>2</sub>	H	Ph	Br
Диазепам	A	O	CH <sub>3</sub>	H	Ph	Cl
Естазолам	B	N	H	H	Ph	Cl
Камазепам	A	O	CH <sub>3</sub>	O-CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ph	Cl
Квазепам	A	S	CH <sub>3</sub>	H	<i>o</i> -F-Ph	Cl
Клобазам	C		CH <sub>3</sub>		Ph	Cl
Клоназепам	A	O	H	H	<i>o</i> -Cl-Ph	NO <sub>2</sub>
Клоразепат	A	O	H	COOK	Ph	Cl
Лоразепам	A	O	H	OH	<i>o</i> -Cl-Ph	Cl
Медазепам	A	2H	CH <sub>3</sub>	H	Ph	Cl
Мендон	A	O	H	COOH	Ph	Cl
Мидазолам	B	C	CH <sub>3</sub>	H	<i>o</i> -F-Ph	Cl
Нитразепам	A	O	H	H	Ph	NO <sub>2</sub>
Нордазепам	A	O	H	H	Ph	Cl
Оксазепам	A	O	H	OH	Ph	Cl
Пиназепам	A	O	CH <sub>2</sub> CCH	H	Ph	Cl
Празепам	A	O	CH <sub>2</sub> -циклопропил	H	1-циклогексенил	Cl
Темазепам	A	O	CH <sub>3</sub>	OH	Ph	Cl
Тофизопам	D	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	3,4-диметоксифенил	OCH <sub>3</sub>
Триазолам	B	N	CH <sub>3</sub>	H	<i>o</i> -Cl-Ph	Cl
Хлордiazепоксид	E		H		Ph	Cl
Феназепам	A	O	H	H	<i>o</i> -Cl-Ph	Br
Флумазенил	F	-	CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	F
Флуразепам	A	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	<i>o</i> -F-Ph	Cl
P02	A	O	H	OH	<i>o</i> -Cl-Ph	Br
P03	A	O	H	OCOCH <sub>3</sub>	<i>o</i> -Cl-Ph	Br
P04	A	O	H	OCO-CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	<i>o</i> -Cl-Ph	Br
P05	A	O	H	OCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	<i>o</i> -Cl-Ph	Br
P06	A	O	H	OCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	<i>o</i> -Cl-Ph	Br
P07	A	O	H	OCO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>o</i> -Cl-Ph	Br
P08	A	O	H	OCO-4-пиридил	<i>o</i> -Cl-Ph	Br

Таблица 2  
Наблюдаемые значения изучаемых фармакокинетических характеристик

№	Препарат	F*	Cl*	t <sub>max</sub> *	T <sub>1/2</sub> *		V <sub>d</sub> *
					Значение	Класс**	
1.	Альпразолам	0,88	0,74	1 – 2	10 – 12	3	0,72
2.	Бромазепам	0,84		0,5 – 1,5	8 – 20	3	
3.	Галазепам			1 – 3			
4.	Гидазепам		3,03		86	1	
5.	Диазепам	0,99	0,38	0,5 – 1,5	43	2	1,1
6.	Естазолам	1,00		1 – 1,5	10 – 24	3	
7.	Камазепам				12 – 24	3	
8.	Квазепам			0,4 – 1	36 – 120	1	
9.	Клобазам			2 – 4	10 – 30	3	
10.	Клоназепам	0,90	92,0	1 – 4	20 – 60	2	3,2
11.	Клоразепат	0,98		0,75 – 1	48	2	
12.	Лоразепам	0,93	1,10	1 – 2	10 – 12	3	1,3
13.	Медазепам	0,60		1 – 2	48 – 60	1	
14.	Мендон			1	12 – 24	3	
15.	Мидазолам	0,40	6,6	0,5 – 1	1,5 – 3,5	3	1,1
16.	Нитразепам	0,78	0,86	1,5 – 2	18 – 25	2	1,9
17.	Нордазепам				24	2	
18.	Оксазепам	0,97	1,05	1 – 2	8 – 10	3	0,6
19.	Пиназепам				48 – 60	1	
20.	Празепам	0,25	1400	0,5	1,3	3	14,4
21.	Темазепам	0,90	1,00	0,3 – 0,7	5 – 15	3	0,95
22.	Тофизолам			2	6 – 8	3	
23.	Триазолам	0,44	5,60	0,5 – 1	1,5 – 5,5	3	1,1
24.	Хлордиазепоксид	1,00	0,54	2 – 4	5 – 30	3	0,3
25.	Феназепам				10 – 18	3	
26.	Флумазенил	0,20	17,0	0,25	0,9	3	1
27.	Флуразепам	0,93	4,5	0,5 – 1	36 – 120	1	22

\* F — абсолютная биодоступность, Cl — общий клиренс препарата, t<sub>max</sub> — время достижения максимальной концентрации препарата в крови, T<sub>1/2</sub> — период полувыведения препарата, V<sub>d</sub> — объем распределения препарата.

\*\* Классификация по периоду полувыведения: 1 — длительный период, T<sub>1/2</sub> > 48 ч; 2 — средний период, T<sub>1/2</sub> = 24 – 48 ч; 3 — короткий период, T<sub>1/2</sub> < 24 ч.

цию атомов в симплексах проводили на основе следующих характеристик: 1) тип атома; 2) частичный заряд, жесткость, нуклеофильность, электрофильность атома [13, 14]; 3) липофильность атома [15]; 4) атомная рефракция; 5) возможность атома выступать доно-

ром/акцептором водорода при образовании водородной связи; 6) способность атома к Ван-дер-ваальсовому притяжению и отталкиванию [16].

Построение статистических зависимостей осуществляли методами множественной линейной регрессии (МЛР), проекций на латентные структуры (PLS) [17] и деревьев классификации [18, 19]. При отборе дескрипторов использовались генетический алгоритм [20] и метод тренд-вектора [21]. Учитывая небольшое количество исследуемых соединений, во избежание потерь необходимой структурной информации, валидация моделей на тестовом наборе не проводилась. Проверка устойчивости моделей проводилась с помощью процедуры скользящего контроля [10].

### Результаты и их обсуждение

Наблюдаемые значения изучаемых фармакокинетических характеристик приведены в табл. 2. Необходимо отметить, что данная серия является недостаточно представительной в области высоких значений объема распределения (V<sub>d</sub>) и не достаточно представительна в области малых значений биодоступности, поэтому построенные для этих свойств QSPR модели (см. ниже) имеют ограниченную область применимости.

Анализ данных, представленных в табл. 1, показал, что по величинам одного из важнейших фармакокинетических показателей — t<sub>1/2</sub> (период полуэлиминации препарата) препараты можно разделить на 3 группы (см. табл. 2).

Бензодиазепины, в большинстве случаев, относятся к высоколипофильным соединениям (log P = 2 – 4) и их элиминация осуществляется посредством экскреции и метаболизма. Вещества с высоким значением t<sub>1/2</sub> в процессе метаболизма подвергаются N<sup>1</sup>-деалкилированию (CYP3A4), C<sup>3</sup>-гидроксилированию (CYP2C19). Для этой группы веществ отмечен эффект первого прохождения [22], обусловленный кишечным и печеночным CYP450. С точки зрения фармакометаболического профиля [23] все метаболиты этой группы веществ обладают аналогичным спектром психотропного действия.

Препараты второй группы восстанавливают нитрогруппы в процессе метаболизма до аминопроиз-

Таблица 3  
Статистические характеристики QSPR моделей, полученных методом PLS

Статистические характеристики	Фармакокинетические характеристики				
	F*	log(Cl) *	log(T <sub>1/2</sub> ) *	log(V <sub>d</sub> ) **	t <sub>max</sub> *
M — количество молекул в обучающей выборке	17	13	26	13	22
N — количество структурных параметров в модели	9	7	6	3	7
A — количество латентных переменных	1	1	1	1	1
R <sup>2</sup> — коэффициент детерминации	0,948	0,906	0,910	0,820	0,930
Q <sup>2</sup> — коэффициент детерминации в условиях скользящего контроля	0,936	0,811	0,868	0,814	0,848
SE — стандартная ошибка предсказания для обучающей выборки	0,063	0,252	0,157	0,223	0,203

\* Модель построена на основе симплексных параметров структуры.

\*\* Модель построена на основе интегральных параметров программы “Dragon”

водных (NAT1), не обладающих психотропной активностью.

Часть препаратов третьей группы (3-оксипроизводные) в организме людей образуют соответствующие неактивные глюкураниды (UGT 1). Другая часть — триазолобензодиазепины и имидазолбензодиазепины — окисляются в организме человека до 3-оксипроизводных (CYP3A4).

Предложенную систему классификации мы попытались проинтерпретировать на основе структурных параметров (молекулярных симплексов). Было построено дерево классификации (рис. 2), с помощью которого, используя только 4 структурных параметра (S2, S5, S7, S76), удается безошибочно провести классификацию всего набора бензодиазепинов. Как следует из полученных результатов, к третьему классу относятся бензодиазепины, в большинстве случаев содержащие 2 или менее фрагмента S5 и не имеющие ни одного фрагмента S2. Соединения второго класса также содержат 2 или менее фрагментов S5, фрагменты S2 и более 2 фрагментов S76. К первому классу относятся бензодиазепины, содержащие больше 2 фрагментов S5 и более 1 фрагмента S7. Таким образом, нам представляется, что построенное дерево классификации вполне пригодно для качественных экспресс-оценок периода полувыведения препаратов бензодиазепинового ряда.

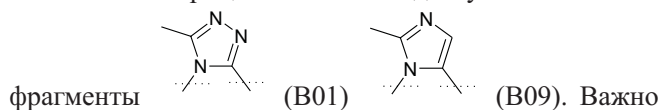
Анализ взаимных корреляций между наблюдаемыми значениями фармакокинетических характеристик (табл. 2) препаратов бензодиазепинового ряда показывает наличие корреляции ( $R = 0,78$ ) между абсолютной биодоступностью  $F$  и логарифмом периода полувыведения  $\log T_{1/2}$ . Кроме того, имеется слабая ( $R = 0,60$ ) корреляция между общим клиренсом  $Cl$  препарата и объемом распределения препарата  $V_d$ . Обратная корреляция ( $R = -0,65$ ) наблюдается между биодоступностью  $F$  и общим клиренсом  $Cl$ .

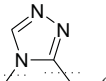
Статистические характеристики QSPR моделей, полученных PLS методом, приведены в табл. 3. Достаточно высокие значения параметров  $R^2$  и  $Q^2$  свидетельствуют о возможности использования полученных моделей для прогноза изучаемых фармакокинетических характеристик.


На основе полученных QSPR моделей определены фрагменты (табл. 4, рис. 3), оказывающие наибольшее влияние на изменение фармакокинетических характеристик препаратов бензодиазепинового ряда.

Хотя и не наблюдается корреляции абсолютной биодоступности ( $F$ ) с липофильностью соединения ( $R \approx 0$ ), достаточно четко видна тенденция к увеличению вклада молекулярного фрагмента в общую биодоступность при увеличении его липофильности, что особенно хорошо заметно для ароматических фрагментов A01 – A03, D01 – D04 (см. рис. 3). В случае неароматических фрагментов данная тенденция нарушается (например, для фрагментов B11, B14, D05).

Наиболее отрицательно на биодоступность влияют



отметить, что аналогичный фрагмент  (B06), не содержащий метильную группу, обладает более высокой биодоступностью. Интересно отметить также, что все молекулы, имеющие в наличии группировку с

двойной связью , и не имеющие отрицательно влияющих фрагментов B01 и B09 (см. табл. 4) обладают высоким уровнем биодоступности.

Эти наблюдения подтверждает модель, полученная с использованием интегральных параметров молекул (программа “Dragon”) методом множественной линейной регрессии:

$$F(\%) = 0,44 \cdot C_{024} + 1,63Me - 1,05n_{CaR} - 1,53n_O,$$

$$R^2 = 0,886; F^{**} = 23,3, SE = 0,11, Q^2 = 0,813,$$

где  $C_{024}$  — количество бензольных колец,  $Me$  — средняя атомная электроотрицательность по Сандерсону,  $n_{CaR}$  — количество замещенных ароматических углеродов,  $n_O$  — количество атомов кислорода.

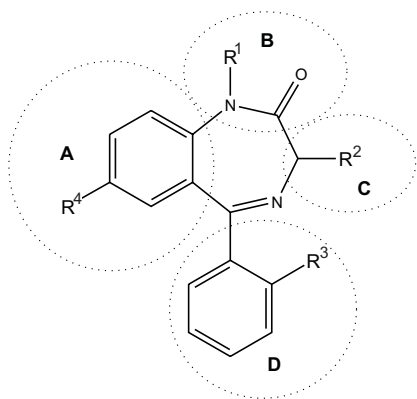
Таким образом, наличие в молекуле бензольных колец увеличивает ее биодоступность в ряду замещенных бензодиазепинов, причем замещение в ароматических кольцах приводит к понижению биодоступности. Также можно отметить, что чем больше атомов кислорода в молекуле, тем меньшей биодоступностью она будет обладать. По всей вероятности, это в значительной степени определяется способностью атомов кислорода быть акцепторами при образовании водородной связи. Данный параметр ( $n_O$ ) в значительной степени коррелирует с количеством акцепторных центров водородных связей в молекуле ( $R = 0,9$ ). Это вполне согласуется с классическим “правилом пяти” [24], в соответствии с которым надлежащая биодоступность наблюдается тогда, когда лекарство отвечает таким физико-химическим характеристикам: молекулярная масса  $< 500$ ;  $\log P \leq 5$ ; количество групп доноров протонов, способных образовывать водородные связи,  $\leq 5$ ; количество групп акцепторов протонов  $\leq 10$ .

Для общего клиренса ( $Cl$ ) препарата, в целом, наблюдаются тенденции, обратные биодоступности (см. выше). Так, наличие незамещенных бензольных колец (D01) и  $\pi$ -донорных заместителей (-F, -Cl, -Br) в ароматическом кольце, уменьшает значение клиренса, наличие же  $\pi$ -акцепторных (-NO<sub>2</sub>, см. фрагмент A03) — существенно увеличивает. Увеличивает клиренс также замена ароматического кольца в положении D на цик-

\* Приведены нормированные значения коэффициентов регрессии.

\*\* F — критерий Фишера.

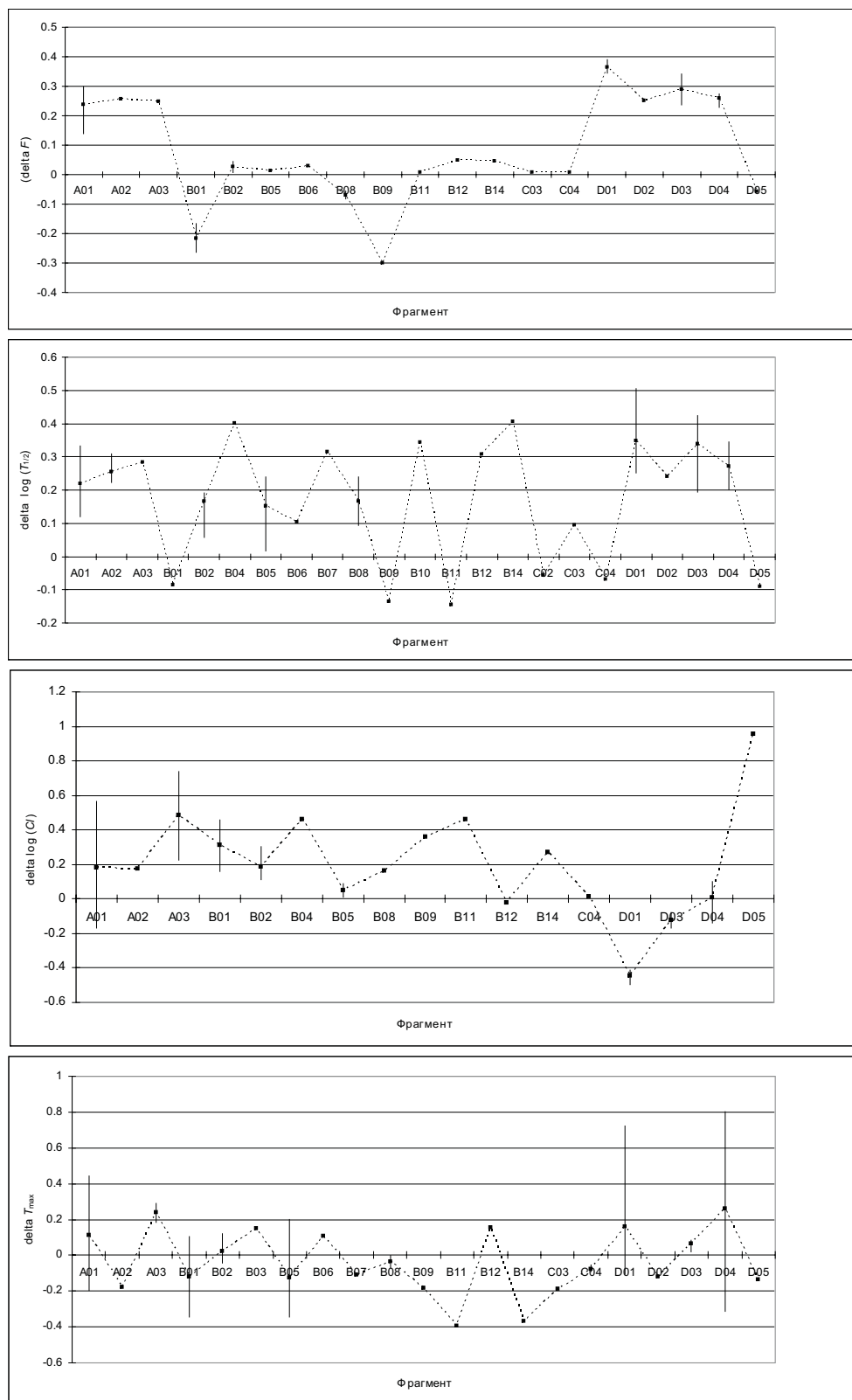
Таблица 4  
Относительное влияние фрагментов структуры замещенных бензодиазепинов на изменение их фармакокинетических характеристик ( $\Delta X$ )



Фрагмент	$\Delta X$					
	$\Delta \log P$	$\Delta F$	$\Delta \log(Cl)$	$\Delta \log(T_{1/2})$	$\Delta t_{max}$	
	A01	2,19	0,24	0,18	0,22	0,11
	A02	2,36	0,26	0,18	0,26	-0,18
	A03	0,61	0,25	0,48	0,28	0,24
	B01	-0,04	-0,22	0,31	-0,08	-0,12
	B02	-0,37	0,03	0,19	0,17	0,02
	B03	0,55	-	-	-	0,15
	B04	-1,64	-	0,46	0,40	-
	B05	0,03	0,01	0,05	0,15	-0,13
	B06	-0,46	0,03	-	0,10	0,11
	B07	0,79	-	-	0,32	-0,11

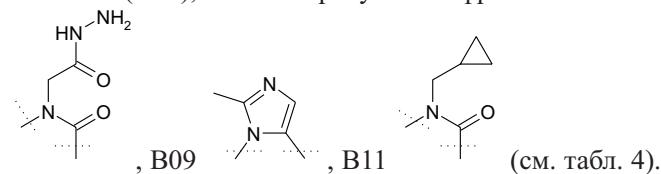
Таблица 4 (продолжение)

Фрагмент	$\Delta X$					
	$\Delta \log P$	$\Delta F$	$\Delta \log(Cl)$	$\Delta \log(T_{1/2})$	$\Delta t_{max}$	
	B08	0,17	-0,07	0,16	0,17	-0,04
	B09	0,06	-0,30	0,36	-0,14	-0,18
	B10	0,23	-	-	0,34	-
	B11	0,80	0,01	0,46	-0,15	-0,40
	B12	-0,25	0,05	-0,02	0,31	0,16
	B14	0,76	0,05	0,27	0,41	-0,37
	C02	0,12	-	-	-0,06	-
	C03	-0,77	0,01	-	0,10	-0,19
	C04	-0,75	0,01	0,01	-0,07	-0,08
	D01	1,93	0,36	-0,45	0,35	0,16
	D02	0,56	0,25	-	0,24	-0,12
	D03	2,05	0,29	-0,12	0,34	0,07
	D04	2,57	0,26	0,01	0,27	0,26
	D05	1,53	-0,06	0,95	-0,09	-0,14



**Рис. 3.** Относительное влияние фрагментов структуры замещенных бензодиазепинов на изменение их фармакокинетических характеристик. Точками обозначены усредненные вклады фрагментов. Диапазон их изменения, обусловленный окружением, представлен вертикальными линиями

логексен (D05), а также присутствие фрагментов B04



Обратная связь клиренса (*Cl*) с липофильностью прослеживается только для ароматических фрагментов.

С использованием интегральных параметров молекул (программа “Dragon”) получена следующая регрессионная модель:

$$\log(Cl) = -1,88U_i + 0,99n_{HDOn} + 1,70n_{CaR}$$


Таблица 5  
Предсказанные значения фармакокинетических характеристик для некоторых молекул бензодиазепинов

Соединение	F	log(CI)	$t_{abc}$	log( $T_{1/2}$ )	Класс по $T_{1/2}$	log( $V_d$ )
Феназепам	0,90	0,34	1,75	1,41 (1,15)*	3 (3)	0,21
p02	0,90	0,34	1,40	0,92	3	0,00
p03	≈ 1,0	0,61	0,96	0,79	3	0,66
p04	≈ 1,0	0,84	1,01	0,79	3	1,68**
p05	≈ 1,0	1,18	2,07	0,66	3	1,08
p06	≈ 1,0	1,13	2,01	0,66	3	1,25**
p07	≈ 1,0	-0,52	1,52	1,47	3	1,11
p08	≈ 1,0	-0,12	1,35	1,26	3	1,02

\* В скобках приведены наблюдаемые значения.  
\*\* Ненадежные значения прогноза по причине значительного структурного отличия данных молекул от обучающей выборки по структурным параметрам модели.

$$R^2 = 0,830, F = 14,68, SE = 0,39, Q^2 = 0,62$$

где  $U_i$  — индекс ненасыщенности [25],  $n_{HDon}$  — количество Н-доноров,  $n_{CaR}$  — количество замещенных

ароматических углеродов . Таким образом, наличие в молекуле Н-доноров и замещение в ароматических кольцах приводит к повышению клиренса. Также можно отметить, что чем больше насыщенность молекулы, тем выше ее клиренс.

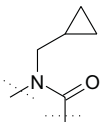
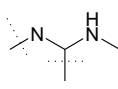
Влияние фрагментов структуры на изменение периода полуэлиминации препарата ( $T_{1/2}$ ) имеет некоторое сходство с описанным ранее для биодоступности. Так, все липофильные ароматические фрагменты имеют высокие значения периода полувыведения (см. рис. 3). С использованием интегральных параметров молекул (программа “Dragon”) методом МЛР была получена следующая модель:

$$\log(T_{1/2}) = 0,77C_{-024} - 0,28n_{CIC} + 0,35n_{C=N} + 0,35C_{-006}$$

$$R^2 = 0,860; F = 32,1; SE = 0,21; Q^2 = 0,814,$$

где  $C_{-024}$  — количество бензольных колец,  $n_{CIC}$  — количество циклов,  $n_{C=N}$  — количество алифатических иминогрупп,  $C_{-006}$  — количество фрагментов  $-CH_2RX$ , где X — галоген.

При изучении влияния структуры производных замещенных бензодиазепинов на объем распределения препарата ( $V_d$ ) обнаружены общие тенденции влияния заместителей, сходные с таковыми при изучении кли-

ренса. Так, увеличивают  $V_d$  фрагменты B11 , уменьшает — B12  (см. табл. 4).

PLS модель, полученная с использованием интегральных параметров (табл. 3) молекул имеет вид:

$$\log(V_d) = 0,480MR - 0,422ARR - 0,375Hy,$$

где MR — молярная рефракция; ARR — индекс ароматичности [25]; Hy — гидрофильный фактор [25]. Таким образом, можно сказать, что рефракция (электронная поляризуемость) способствует увеличению объема распределения препарата, а высокая ароматичность и гидрофильность — препятствуют.

По полученной PLS модели, описывающей связь структуры замещенных бензодиазепинов с временем достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) (см. табл. 3, 4) выявить устойчивые тенденции влияния различных фрагментов не удалось. С помощью параметров программы “Dragon” вообще не удалось получить адекватных статистических уравнений для этого свойства.

Результирующие PLS модели были использованы для прогноза значений фармакокинетических характеристик некоторых соединений бензодиазепинового ряда (табл. 5).

Как мы видим, все прогнозируемые соединения предположительно будут обладать высокой биодоступностью и коротким периодом полуэлиминации. По всей вероятности, высокие значения биодоступности обусловлены наличием 2 арильных фрагментов и небольшим количеством доноров и акцепторов водородной связи, а короткий период полуэлиминации обусловлен наличием у этих соединений менее 2 фрагментов S5 и отсутствием фрагментов S2 (см. рис. 2, Node 3).

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко, *Транквилизаторы (1,4-бензодиазепины и родственные структуры)*, Наукова думка, Киев (1980).
2. С. О'Brien, *Clin. Psychiatr.*, **66**, 28 – 33 (2005).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(5), 4 – 17 (2002).
4. С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, Н. Я. Головенко и др., *Феназепам*, Наукова думка, Киев (1982).
5. С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко, *Гидазепам*, Наукова думка, Киев (1992).
6. М. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк, К. В. Преподобна, *Одесский мед. журн.*, **12**(3), 25 – 28 (2006).
7. N. Uchimura, N. Takcuchi, U. Kuwahara, et al., *Psych. Clin. Neurosci.*, **56**(3), 295 – 296 (2002).
8. S. Caccia, S. Yaratini, in: *Antiepileptic drug*, Springer-Verlag, Berlin (1985), pp. 575 – 593.
9. D. D. Hallfors, L. Saxe, *Am. J. Public Health*, **83**(9), 1300 – 1304 (1993).
10. V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, P. G. Polischuk, et al., *J. Mol. Mod.*, **11**, 457 – 467 (2005).
11. V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, R. N. Lozitska, et al., *SAR and QSAR in Env. Res.*, **16**, 219 – 230 (2005).
12. DRAGON Software v. 3.0, Milano Chemometrics and QSAR Research Group, www.disat.unimib.it/chm
13. W. L. Jolly and W. B. Perry, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5442 – 5450 (1973).
14. А. Н. Чеботарев, В. Е. Кузьмин, М. В. Шестакова и др., *Кордиц. химия*, **31**(9), 654 – 658 (2005).



15. R. Wang, Y. Fu, and L. Lai, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **37**, 615 – 621 (1997).
16. A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10024 – 10035 (1992).
17. S. Rannar, F. Lindgren, P. Geladi, and S. Wold, *J. Chemometrics*, **8**, 111 – 125 (1994).
18. L. Breiman, J. H. Friedman, R. A. Olshen, and C. T. Stone, *Classification and Regression Trees*, California (1984).
19. Программа SPSS AnswerTree 3.0. Trial версия с <http://www.spss.com>.
20. K. Hasegawa, Y. Miyashita, and K. Funatsu, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **37**, 306 – 310 (1997).
21. R. E. Carhart, D. H. Smith, and R. Venkataraghavan, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **25**, 64 – 73 (1985).
22. M. Perloff, L. Von Moltke, M. Court, et al., *Pharmacol. Exper. Ther.*, **292**(2), 618 – 628 (2000).
23. Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко, *Биохимическая фармакология пролекарств*, Экология, Одесса (2007).
24. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **23**, 3 – 25 (1997).
25. R. Todeschini and V. Consonni, *Handbook of Molecular Descriptors*, in: *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, R. Mannhold, H. Kubinyi, and H. Timmerman H (eds.), Wiley-VCH, Vol. 11.

Поступила 09.08.07

## INFLUENCE OF THE STRUCTURE OF SUBSTITUTED BENZODIAZEPINES ON THEIR PHARMACOKINETIC PROPERTIES

A. G. Artemenko\*, V. E. Kuz'min, E. N. Muratov, P. G. Polishchuk, I. Yu. Borisjuk, and N. Ya. Golovenko

Bogatsky Physico-Chemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, 65080 Odessa, Ukraine

\*e-mail: artanat@ukr.net

Influence of the structure of substituted benzodiazepines on their pharmacokinetic properties including the bioavailability, half-elimination period, clearance, and volume of distribution in the human organism has been studied. The analysis was performed using the QSAR/QSPR method based on the Simplex representation of molecular structure. Quite adequate models capable of quantitatively describing the structure – pharmacokinetic properties relationship were obtained using the statistical methods of projection onto latent structures and multiple linear regression. Structural factors determining changes in the pharmacokinetic properties of substituted benzodiazepines are established on the basis of obtained models.

**Key words** Benzodiazepines, ADME, bioavailability, pharmacokinetic properties, QSAR/QSPR, Simplex representation.