

М. Я. Головенко, В. Є. Кузьмін, А. Г. Артеменко, В. Б. Ларіонов,
Л. М. Огніченко, М. Є. Кічова, І. П. Валіводзь

Визначення фармакокінетичної лікарської взаємодії пропоксазепаму за допомогою моделі *in silico*

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

Ключові слова: пропоксазепам,
лікарська взаємодія, *in silico* моделювання

Взаємодію між лікарськими засобами (ВЛЗ) можна описати як вплив одного препарату, дія якого змінюється (посилюється, зменшується або модифікується) присутністю іншого препарату за одночасного або послідовного їхнього застосування [1]. Поширеність цього явища коливається від 8 до 100 %, особливо серед госпіталізованих пацієнтів похилого віку та становить небезпеку для них [2]. Одним із ключових компонентів для досягнення належного лікування є доступ до необхідної інформації лікарів, що виписують рецепти, фармацевтів і пацієнтів [3]. Інформація та знання про лікарські засоби постійно збільшуються та змінюються, оскільки з'являються нові методи лікування, що приводить до перегляду та доповнення існуючих рекомендацій. Управління ВЛЗ є складним процесом, який передбачає оцінку ризику та користі відповідних препаратів, тому в світовій практиці використовується Система підтримки клінічних рішень (Clinical Decision Support System, CDSS), яка використовується для покращання якості й ефективності медичної допомоги [4]. CDSS може допомогти професіоналам охорони здоров'я, лікарям і фармацевтам у

виявленні потенційних ВЛЗ, поєднуючи специфічні для пацієнта фактори та наявні ліки разом із базою даних знань. Розробка високоякісної бази даних знань щодо ВЛЗ вимагає великої роботи та постійного оновлення, щоб потім можна було використовувати в різних програмах та інтерфейсах.

Відповідно до світової практики інформація про лікарський засіб має два рівня: 1-й – професійний, призначений для лікаря, інформація наводиться в Інструкції для застосування; 2-й – призначений для пацієнта, інформація про препарат наводиться в листку-вкладиші або на вторинній упаковці. Щодо важливості таких досліджень свідчить той факт, що в зазначених документах, які супроводжують лікарський засіб, повинні бути викладені дані взаємодії препарату з іншими. Описується характер взаємодії (посилення, пригнічення ефекту), оцінюється доцільність (недоцільність) сумісного прийому. Визначаються додаткові умови, яких треба дотримуватися при застосуванні препарату. Тому інформація щодо можливої взаємодії пропоксазепаму – новаторського препарату з анагетичним, протизапальним і протисудомним механізмами дії [5] з іншими лікарськими засобами є актуальною та необхідною для другої фази клінічних випробувань і рекомендацій лікарям у умовах політерапії.

Мета дослідження – визначити потенціал лікарської взаємодії пропоксазепаму в фармакокінетичній фазі на основі його структурних і фізико-хімічних характеристик й інформації, отриманої з бази даних DrugBank для аналізу *in silico*.

Матеріали та методи. Фізико-хімічні параметри сполуки (константа іонізації, pK_a , ліпофільність, $\log P$, ліпофільність за певного рівня рН, $\log D$, кількість донорів та акцепторів протонів, розчинність) були розраховані за допомогою комп'ютерної програми ACD/pKaDB.

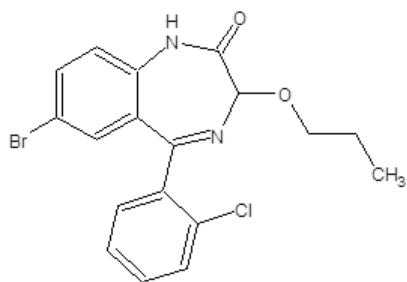
Прогнози, отримані нами в дослідженні [6], були використані для визначення *in silico* передбачуваної фармакокінетичної взаємодії пропоксазепаму. Для реалізації цієї ідеї з використанням програмного комплексу HIT QSAR [7] було розраховано інтегральні та симплексні 2D дескриптори [8], в яких диференціація вершин симплексів проводилась за природою атому. З використанням цих дескрипторів було розраховано характеристику структурної відмінності (structural dissimilarity, SD) пропоксазепаму від інших ліків (1134 структури) як евклідову відстань у просторі структурних дескрипторів молекул.

Результати та їх обговорення. У людини описано кілька механізмів, що лежать в основі ВЛЗ, але загалом їх можна розділити на дві основні категорії: фармакокінетичні та фармакодинамічні. Найчастішим випадком ВЛЗ є ситуація, коли препарати, що одночасно приймаються, є субстратами, індукторами або інгібіторами одного й того самого метаболізуючого ферменту(ів), потенційно здатні змінювати очікувану швидкість метаболізму однієї або обох сполук. Зазначені зміни залежать у більшості випадків від структури та фізико-хімічних властивостей лікарського

засобу. Зазвичай це має місце вже на етапі абсорбції сполуки з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), оскільки має місце локально високий вміст молекул, регіонарно залежне рН-середовище, порозність інтестинальної стінки, яка сприяє всмоктуванню в його окремих відділах. Сукупність зазначених властивостей отримала назву «вікно всмоктування» [9], що створює перевагу відповідних лікарських засобів у їхній біодоступності та залежить від наступних факторів: 1) фізико-хімічні (ліпофільність, розчинність, молекулярна маса, конформація, pK_a , іонізація, хімічна та ензиматична стабільність); 2) фармацевтичні (кристалічна форма/солі, розмір частинок, допоміжні речовини, швидкість вивільнення з таблетки, швидкість розчинення, форма препарату); 3) фізіологічні (швидкість шлункової евакуації, транзит у ШКТ, кишковий рН, жовчна та панкреатична секреції, пристінковий метаболізм, транспортні білки, дієта, вік, захворювання). З огляду на це вибір найадекватнішої фармакокінетичної моделі повинен ґрунтуватися на врахуванні зазначених 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 (рисунок).

Зазначені зміни найчастіше відбуваються при всмоктуванні лікарських засобів з ШКТ. Основним механізмом всмоктування більшості лікарських речовин з травного тракту є пасивна дифузія. Так всмоктуються ліпофільні (неіонізовані) речовини.

Одним з головних показників є здатність до іонізації, що пов'язана з балансом неіонізованої та іонізованої форм молекули. Для пропоксазепаму



Константи іонізації
 $pK_{a_1} (1N) = 10,65 \pm 0,70$
 $pK_{a_2} (4N) = 1,20 \pm 0,50$

Ліпофільність
 $\text{Log } P = 4,31 \pm 0,64$

Ліпофільність у фізіологічних межах
 $pH (\text{Log } D = 4,31 \pm 0,64)$

Розчинність у воді
 $3,4 \cdot 10^{-3} \text{ г/л}$

Кількість донорів протонів – 1

Кількість акцепторів протонів – 4

Рисунок. Структурна формула та теоретично розраховані фізико-хімічні параметри пропоксазепаму

протонізація може здійснюватись по атомам азоту в положеннях 1 і 4, проте, виходячи з показників pK_a цих центрів, слід визнати, що в фізіологічному діапазоні pH переважна частина його молекул існує в неіонізованому стані. Результатом цього є високі значення ліпофільності неіонізованої сполуки ($\text{Log } P$ та $\text{Log } D$ $4,31 \pm 0,64$), яке є незмінним у межах фізіологічного pH . Як наслідок, розчинність сполуки у водному середовищі є дуже низькою, незважаючи на значну кількість акцепторів протонів (4 реакційні центри – атоми азоту гетероцикла, кисень карбонільної й етерної груп), і становить $3,4 \cdot 10^{-3} \text{ г/л}$.

На підставі цих показників очікувалось підвищення розчинності у водному середовищі за рахунок утворення водневих зв'язків, процесу протонізації (по зазначеним центрам) та депротонізації (по азоту в положенні «1» гетероцикла), але в межах фізіологічних значень pH такі зміни не спостерігаються. Утворення катіона можливе лише в сильноокислому середовищі, що має місце в шлунку ($pK_{a_2} = 1,2 \pm 0,5$), внаслідок чого має бути обмежена проста дифузія крізь ліпідний бішар 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 спорожненням дає змогу не враховувати роль цього процесу в загальній абсорбції пропоксазепаму. Це підтверджується профілем вмісту сполуки в шлунку протягом експерименту [10]. Виходячи з наданих результатів, можна зробити висновок про те, що всмоктування пропоксазепаму здійснюється за рахунок простої дифузії, що виключає можливість його взаємодії з іншими препаратами, які всмоктуються за аналогічними механізмами.

Водночас особливості ВЛЗ на даному етапі фармакокінетики залежать від швидкості та повноти їхнього всмоктування [11], що може вплинути на ефективність лікарських речовин, терапевтична дія яких залежить не від концентрації препарату в крові, а від швидкості зміни цієї концентрації. Останнє явище має місце тоді, коли лікарські речовини хімічно взаємодіють одна з одною, змінюють кислотність у шлунку, впливають на швидкість проходження хімусу через ШКТ або конкурують за транспортні системи тонкої кишки. Щодо зазначених показників, то пропоксазепам є індиферентним, тому не буде впливати на повноту та швидкість всмоктування інших препаратів.

Щодо ВЛЗ на етапі розподілу в організмі, то для препаратів системної дії відбувається їхня взаємодія з білками плазми крові та форменими

елементами. У результаті утворюється вільна та зв'язана фракції лікарської речовини, що призводить до зміни швидкості її метаболізму та елімінації, а в ряді випадків – до зміни характеру розподілу в органах і тканинах. У першу чергу подібні взаємодії є характерними для лікарських засобів, які мають високий ступінь зв'язування з білками крові.

Як свідчать наші дослідження [12], пропоксазепаму притаманне значне зв'язування з білками плазми крові щура, собаки та людини, і загальні середні вільні фракції препарату становлять тільки 1,60 %, 2,90 % і 1,96 % відповідно. Таким чином, це може призвести до витіснення інших лікарських засобів з білків, й є також одним із механізмів, за допомогою якого відбуваються ВЛЗ. Надзвичайна здатність сироваткового альбуміну оборотно зв'язувати різні лікарські речовини в плазмі дозволяє контролювати закономірності їхнього розподілу до різних тканин-мішеней під час циркуляції плазми [13]. Таким чином, високий рівень зв'язування пропоксазепаму з білками свідчить про те, що цей фактор необхідно враховувати при плануванні та інтерпретації фармакодинамічних і фармакокінетичних клінічних досліджень.

Ферментативна активність ізоформ цитохрому P450 (CYP) також впливає на ефективність і безпечність лікарського засобу, залежного від його метаболізму. Значна кількість препаратів може підвищувати або знижувати активність різних ізоформ CYP завдяки здатності зв'язуватися з ними. Тому важливим є визначення взаємодії новаторського препарату з найзначущими ізоферментами CYP. Нами доведено [14], що пропоксазепам та його основний метаболіт (3-гідроксипохідне) при взаємодії із суміш-

стю ізоформ CYP печінки щурів мають 2-й тип спектральних змін гемопротеїну, що є характерним у разі зв'язування сполук з гемовим залізом. Константи зв'язування пропоксазепаму та його метаболіту суттєво відрізняються, що вказує на можливість взаємодії субстратів з різними ділянками CYP, і характерні точки (максимум, мінімум та ізобестика) спектра CYP були зміщені під час титрування метаболітом до довгохвильової ділянки. Ці сполуки виявляли незначну спорідненість до мікросом щурів, які отримували такі індуктори, як фенобарбітал (80 мг/кг) і 3-метилхолантрен (40 мг/кг). Відповідно значення константи дисоціації фермент-субстратного комплексу були в межах $0,76 \cdot 10^{-4}$ – $1,25 \cdot 10^{-4}$ М. Таким чином, кількісні показники інгібіторної активності пропоксазепаму та його метаболіту, які було визначено методом диференційної спектрофотометрії, є лише орієнтовними за своєю природою, але все ж дають можливість припускати інгібіторну взаємодію при клінічному застосуванні ліків.

Як показали наші подальші дослідження *in silico* [15], пропоксазепам має досить високі показники вільної енергії взаємодії з усіма ізоформами CYP (8,15–9,80 кал/моль) і відрізняється лише за кількістю спільних амінокислотних залишків, що беруть участь у взаємодії зі специфічними субстратами. За різницею енергії зв'язків можна припустити, що найменшу конкурентну гальмуючу дію пропоксазепам здійснює на ізоформу 3A4 (із субстратом тестостероном) і 2D6. Аналіз взаємодій пропоксазепаму з різними ізоформами CYP з урахуванням їхніх індивідуальних субстратів дозволяє припустити існування конкурентної взаємодії для 1A2, 2C19 та 2C8 і, у меншому ступені, з

2С9, 3А4 та 2В6. Також очікується, що пропоксазепам може бути субстратом для деяких зазначених ізоформ цитохрому.

Позитивною інформацією щодо визначення ВЛЗ є використання таких обчислювальних підходів, як мережеві методи та моделювання кількісних співвідношень «структура-активність» (QSAR). Мережеві методи передбачають аналіз загальних ВЛЗ, які пов'язані з їхньою побічною дією, та основними їхніми обмеженнями є використання значної кількості припущень, що значно знижує точність прогнозів [16].

Нами разом з колегами з США [6] було розроблено та ретельно перевірено моделі QSAR для прогнозування ВЛЗ препаратів, які найчастіше використовуються. Зокрема, було зібрано інформацію про 25 000 взаємодій між препаратами для чотирьох типів ізоформ СYP (1А2, 2С9, 2D6, 3А4). Використовуючи двійникове подання хімічної суміші для формальної характеристики пар препаратів, що взаємодіють, ми розробили моделі на основі дескрипторів QNA і Simplex для сумішей, застосовуючи підходи машинного навчання RBF-SCR і Random Forest відповідно. Оскільки валідація моделей QSAR для сумішей загалом і ВЛЗ зокрема є складнішою, ніж у традиційному QSAR-аналізі, отримані моделі було перевірено за допомогою стратегії «Compounds out», спеціально розробленої для критичної перевірки QSAR-моделей сумішей. Розроблені моделі показали збалансовану точність прогнозування понад 70 % в умовах збереження значного охоплення зовнішніх наборів тестів (80–100 %). На додаток, було створено 642 411 бінарних комбінацій із 1134 лікарських засобів і виконано комплексне прогнозування ВЛЗ. Виявилось, що серед них 86 164

лікарських засобів було передбачено як небезпечні та понад 4500 підтверджено даними DrugBank.

Зазначені прогностичні дані було використано нами для дослідження *in silico* передбачуваної фармакокінетичної взаємодії пропоксазепаму. Основною ідеєю дослідження було визначити подібність хімічної структури та фізико-хімічних властивостей пропоксазепаму з лікарськими засобами, які було проаналізовано раніше. Основні результати цього дослідження наведено в таблиці 1.

За результатом досліджень знайдено, що вісім з десяти найбільше подібних до пропоксазепаму сполук належать до класу бензодіазепінів, а найближчою за структурою є молекула бромазепаму (SD = 73.9). У додатковому матеріалі до нашої статті [6] для бромазепаму 267 ВЛЗ прогнозуються як небезпечні та 867 – як безпечні. Нами також наведено оцінку ВЛЗ з точки зору системи анатомічної, терапевтичної та хімічної класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC). У цій системі активні речовини поділяються на різні групи відповідно до органу або системи, на які вони діють, й їхніх терапевтичних, фармакологічних і хімічних властивостей. Бінарні комбінації препаратів було згруповано за термінами АТС, щоб визначити, які терапевтичні та фармакологічні класи препаратів АТС є найнебезпечнішими (табл. 2).

Що стосується всіх прогностичних моделей, заснованих на статистичних підходах, то не слід очікувати, що всі прогнозовані нами ВЛЗ пропоксазепаму будуть підтверджені в клінічній практиці; ми також не можемо стверджувати, що жодна з комбінацій ліків, які за прогнозами не спричиняють взаємодію, не буде справді безпечною в усіх випадках. Тим не менш, ми сподіваємося, що прогнози, отримані

**Характеристика структурної відмінності (structural dissimilarity, SD)
пропоксазепаму від інших ліків**

Лікарські засоби з найменшою відмінністю		Лікарські засоби з найбільшою відмінністю	
лікарський засіб	SD	лікарський засіб	SD
Бромазепам	73.9	Цефотетан	182
Декстрометорфан	87.1	Вертепорфін	185
Ремоксипрід	87.5	Вісмуту субсаліцилат	197
Оксазепам	88.4	Тилудронат	209
Темазепам	88.5	Фозиноприл	212
Камазепам	89.0	Малатіон	216
Лоразепам	89.1	Пентосан полісульфат	226
Діазепам	89.5	Оксаліплатин	255
Хлоразепат	89.7	Бортезоміб	305
Празепам	90.9	Цефтаролін фосаміл	362

Таблиця 2

**Класи препаратів, для яких передбачено найбільшу та найменшу кількість
можливих небезпечних взаємодій з пропоксазепамом**

10 класів, що найбільше взаємодіють з пропоксазепамом	10 класів, що найменше взаємодіють з пропоксазепамом
Інгібітори протеази (186)*	Неселективні агоністи бета-адренорецепторів (1)
Макроліди (145)	Препарати, що застосовуються при алкогольній залежності (1)
Похідні триазолу (89)	Препарати центральної дії проти ожиріння (1)
Антибіотики (89)	Гідразиди (1)
Інгібітори протеїнази (83)	Антихолінергічні засоби (1)
Органічні нітрати (77)	Високоактивні кортикостероїди (група IV) (1)
Соматостатин і аналоги (75)	Бета-блокатори (1)
Фенотіазини з піперазиною структурою (58)	Тіазиди, звичайні (1)
Похідні імідазолу та триазолу (56)	Препарати, що не впливають на метаболізм сечової кислоти (1)
Похідні дигідропіридину (52)	Піразолони (1)

Примітка. *У дужках наведено унікальну кількість можливих небезпечних взаємодій даного класу з бензодіазепінами.

в цьому дослідженні, а також самі моделі можуть бути корисними як система доведення до відома зацікавлених фахівців і пацієнтів інформації про потенційно небезпечні комбінації лікарських засобів.

Висновки

1. З використанням методології QSAR проведено прогнозування *in silico* безпечних і небезпечних лікар-

ських взаємодій пропоксазепаму з вибіркою ліків, наявних у продажу (1134 найменування): 267 ВЛЗ прогноуються як небезпечні та 867 – як безпечні.

2. Проведено оцінку класів сполук, для яких можлива небезпечна взаємодія з класом бензодіазепінів у цілому. Найнебезпечнішою є взаємодія бензодіазепінів з інгібіторами протеази та макролідами.

1. Sjöqvist F., Böttiger Y. Historical perspectives: drug interactions – it all began with cheese. *J. Intern. Med.* 2010. V. 268. P. 512–515. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02300.x>.
2. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. de Oliveira L. M., Diel J. D. A. C., Nunes A., da Silva Dal Pizzol T. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2021. V. 28 (1). P. 4–9. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2019-002111>.
3. Remen V. M., Grimsmo A. Closing information gaps with shared electronic patient summaries: how much will it matter? *Int. J. Med. Inform.* 2011. V. 80 (11). P. 775–781. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2011.08.008>.
4. eHealth in the future of medications management: personalisation, monitoring and adherence. J. Car, W. S. Tan, Z. Huang et al. *BMC Med.* 2017. V. 15 (1). P. 73. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0838-0>.
5. Головенко М. Я. Пропоксазепам – новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. *Вісн. НАН України.* 2021. № 4. С. 76–90. <https://doi.org/10.15407/vsn2021.04.076>.
6. QSAR modeling and prediction of drug-drug interactions. A. V. Zakharov, E. V. Varlamova, A. A. Lagunin et al. *Mol. Pharm.* 2016. V. 13 (2). P. 545–556. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00762>.
7. Кузьмін В. Є., Артеменко А. Г. Комп'ютерна програма «Программный комплекс для решения задач структура-свойство «HIT QSAR» (Программный комплекс «HIT QSAR») № 66633. 13.07.16.
8. Kuz'min V. E., Artemenko A. G., Muratov E. N. Hierarchical QSAR technology based on the Simplex representation of molecular structure. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2008. V. 22 (6–7). P. 403–421. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9179-6>.
9. Davis S. S. Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discov. Today.* 2005. V. 10 (4). P. 249–257. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03351-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03351-3).
10. Головенко М. Я., Ларіонов В. Б., Валіводзь І. П. Всмоктування та розподіл ¹⁴C-пропоксазепаму після його інтрагастрального введення мишам. *Фізіологічний журнал.* 2017. Т. 63, № 3. С. 40–48.
11. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. C. Palleria, A. Di Paolo, C. Giofrè et al. *J. Res. Med. Sci.* 2013. V. 18 (7). P. 601–610.
12. Cross-species differential plasma protein binding of Propoxazepam, a novel analgesic agent. M. Ya. Golovenko, A. S. Reder, V. B. Larionov et al. *Biopolymers and Cell.* 2021. V. 37 (6). P. 459–468. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A68>.
13. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. M. Fasano, S. Curry, E. Terreno et al. *IUBMB Life.* 2005. V. 57 (12). P. 787–796. <https://doi.org/10.1080/15216540500404093>.
14. Головенко М. Я., Ларіонов В. Б., Валіводзь І. П. Спектральна характеристика цитохрому P450 при взаємодії з пропоксазепамом та його метаболітом. *Medical and Clinical Chemistry.* 2023. № 2. С. 25–29. <https://doi.org/10.15407/dopovid2023.03.096>.
15. Взаємодія пропоксазепаму з ізоформами цитохрому P450 за результатами молекулярного докінг-аналізу. М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, В. Є. Кузьмін, І. П. Валіводзь та ін. *Доп. НАН України.* 2023. № 3. С. 78–83. <https://doi.org/10.15407/dopovid2023.03.096>.
16. Khatri P., Sirota M., Butte A. J. Ten years of pathway analysis: current approaches and outstanding challenges. *PLoS Comput. Biol.* 2012. V. 8 (2). P. e1002375. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002375>.

М. Я. Головенко, В. Є. Кузьмін, А. Г. Артеменко, В. Б. Ларіонов, Л. М. Огніченко, М. Є. Кічюва, І. П. Валіводзь

Визначення фармакокінетичної лікарської взаємодії пропоксазепаму за допомогою моделі *in silico*

Взаємодія між лікарськими засобами, як вплив одного препарату, дія якого змінюється (посилюється, зменшується або модифікується) присутністю іншого препарату при одночасному або

послідовному їхньому застосуванні, є важливим питанням фармакотерапії. Оцінка ризику та користі сумісного прийому препаратів може бути здійснена Системою підтримки клінічних рішень, однак для цього необхідна відповідна база даних.

Мета дослідження – визначити потенціал лікарської взаємодії пропоксазепаму в фармакокінетичній фазі, заснованого на його основних структурних і фізико-хімічних характеристиках й інформації, отриманій з бази даних DrugBank для аналізу *in silico*.

Для молекули пропоксазепаму було визначено фізико-хімічні параметри (константа іонізації, pKa, log P, log D, кількість донорів та акцепторів протонів, розчинність) за допомогою програми ACD/pKaDB. З використанням програмного комплексу HIT QSAR було розраховано інтегральні та симплексні 2D дескриптори та характеристику структурних відмінностей до ліків навчальної бази (1134 структури) для прогнозування фармакокінетичних взаємодій.

З урахуванням попередніх експериментальних і теоретичних досліджень визначено сполуки, що є подібними до пропоксазепаму, і передбачено фармакотерапевтичні групи, ліки з яких потенційно можуть брати участь у лікарських взаємодіях з пропоксазепамом. Найнебезпечнішою є взаємодія бензодіазепінів з інгібіторами протеази та макролідами.

Ключові слова: пропоксазепам, лікарська взаємодія, in silico моделювання

M. Ya. Golovenko, V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, V. B. Larionov, L. M. Ognichenko, M. E. Kichova, I. P. Valivodz

Determination of the pharmacokinetic drug interaction of propoxazepam using an *in silico* model

Drug-drug interaction, as the effect of one drug, the effect of which is changed (enhanced, reduced or modified) by the presence of another drug, when they are simultaneously or sequentially administered, is an important issue in pharmacotherapy. Assessment of the risk and benefit of the concomitant use of drugs can be carried out by the Clinical Decision Support System, but this requires an appropriate database.

The aim of the study was to determine the potential for drug interaction of propoxazepam in the pharmacokinetic phase, based on its main structural and physicochemical characteristics and information, obtained from the DrugBank database for *in silico* analysis.

For the propoxazepam molecule, the physicochemical parameters (ionization constant, pKa, log P, log D, the number of proton donors and acceptors, and solubility) were determined using the ACD/pKaDB program. Using the HIT QSAR software complex, integral and simplex 2D descriptors and the characteristic of structural differences to the drugs of the training base (1134 structures) were calculated for the prediction of pharmacokinetic interactions.

Taking into account previous experimental and theoretical studies, compounds similar to propoxazepam have been determined and pharmacotherapeutic groups have been predicted, drugs from which can potentially participate in drug-drug interactions with propoxazepam. The most dangerous is the interaction of benzodiazepines with protease inhibitors and macrolides.

Key words: propoxazepam, drug interaction, in silico modeling

ORCID ID авторів:

Головенко М. Я. (ORCID ID 0000-0003-1485-128X);

Кузьмін В. Є. (ORCID ID 0000-0002-2753-0453);

Артеменко А. Г. (ORCID ID 0000-0002-9592-1384);

Ларіонов В. Б. (ORCID ID 0000-0003-2678-4264);

Огніченко Л. М. (ORCID ID 0000-0002-8523-5436).

Робота виконувалась у межах фінансування дослідницького проєкту «Визначення безпечності новаторського анальгетичного засобу пропоксазепаму при його хімічній та біологічній взаємодії з іншими препаратами в умовах політерапії» у Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського НАН України за бюджетною програмою КПКВК 6541230 (постанова НАН України від 28.12.2022 № 414, номер держреєстрації 0123U100824).

Надійшла: 21 травня 2024 р.

Прийнята до друку: 25 червня 2024 р.

Контактна особа: Ларіонов Віталій Борисович, доктор біологічних наук, лабораторія молекулярної фармакології та медицини відділу біомедицини, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, буд. 86, вул. Люстдорфська дорога, м. Одеса, 65080. Тел.: + 38 0 67 766 18 63. Електронна пошта: vitaliy.larionov@gmail.com