

Криворотов Д.В., Кочура Д.М., Дулов С.А., Радилов А.С.

## Экспериментальное сравнение липофильности антагонистов опиоидов

ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Российская Федерация

**Введение.** Высокая липофильность синтетических опиоидов определяет их аномально высокую токсичность в сравнении с природными опиатами. Необходимость разработки средств лечения отравлений такими веществами обосновывает задачу экспериментального изучения коэффициентов распределения  $\log P$  наркотических анальгетиков и их антагонистов в стандартизированных условиях, приближенных к условиям живого организма.

**Материал и методы.** Липофильность фармакологических средств определяли в соответствии с принципами ГОСТ 32474-2013. «Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение коэффициента распределения н-октанол/вода методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», с применением подобранной калибровочной зависимости величин липофильности от логарифма коэффициента удерживания изучаемых веществ.

**Результаты.** Предложен метод ВЭЖХ для определения величины  $\log P$  антагонистов опиоидов с применением подобранных референтных фармакологических средств. Метод показал линейную зависимость  $\log P$  ЦНС-активных фармакологических средств от логарифма коэффициента их удерживания в хроматографической колонке, что позволило в одном эксперименте определить значение  $\log P$  ряда антагонистов опиоидных рецепторов и модельного представителя синтетических опиоидов.

**Ограничения исследования.** Калибровочная зависимость величины липофильности от логарифма коэффициента удерживания изучаемых веществ получена с применением справочных величин  $\log P$  ограниченного количества референтных веществ.

**Заключение.** При проведении фармакологических исследований метод ВЭЖХ в определении  $\log P$  обеспечивает высокую воспроизводимость условий измерения, приближенных к условиям живого организма и позволяет сравнивать получаемые результаты. Так, соотнесение найденных методом ВЭЖХ величин  $\log P$  показало на порядок меньшую липофильность налоксона относительно фентанила. Наибольшую величину  $\log P$ , среди изученных антагонистов опиоидных рецепторов, применяемых в клинической практике, продемонстрировал налмефен.

**Ключевые слова:** антагонисты опиоидных рецепторов; наркотические анальгетики; синтетические опиоиды; липофильность; коэффициенты распределения; ВЭЖХ; фентанил; налоксон; налтрексон; налмефен; дипренорфин

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование выполнено без использования животных.

**Для цитирования:** Криворотов Д.В., Кочура Д.М., Дулов С.А., Радилов А.С. Экспериментальное сравнение липофильности антагонистов опиоидов. Токсикологический вестник. 2022; 30(3): 149-157. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-3-149-157>

**Для корреспонденции:** Криворотов Денис Викторович, кандидат химических наук, заведующий лаборатории «Химического моделирования» ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область. E-mail: denis.krivorotov@bk.ru

**Участие авторов:** Криворотов Д.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Кочура Д.М. – сбор и обработка материала, написание текста; Дулов С.А., Радилов А.С. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

Krivorotov D.V., Kochura D.M., Dulov S.A., Radilov A.S.

# Experimental comparing of lipophilicity of opioid antagonists

FSUE "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology", FMBA of Russia, g.p. Kuzmolovskii, 188663, Leningrad region, Russian Federation

**Introduction.** The high lipophilicity of synthetic opioids determines their abnormally high toxicity in comparison with natural opiates. The need to develop medical treatment of poisoning with such substances validates the task to study experimentally the logP partition coefficients of narcotic analgesics and their antagonists in standardized conditions close to the conditions of a living organism.

**Material and methods.** The lipophilicity of pharmacological agents was determined in accordance with the principles of GOST 32474-2013. "Methods of testing chemical products that pose a threat to the environment. The determination of the n-octanol/water partition coefficient by high-performance liquid chromatography", using the selected calibration dependence of the lipophilicity values on the logarithm of the retention factor of the substances studied.

**Results.** The HPLC method has been proposed to determine the logP value of opioid antagonists using selected reference pharmacological agents. The method has revealed a linear dependence of the logP of CNS-active pharmacological agents on the logarithm of their retention factor in the chromatographic column, which allowed to determine the logP value of a number of opioid receptor antagonists and a model representative of synthetic opioids in one experiment.

**Limitations.** The calibration dependence of the lipophilicity value on the logarithm of the retention factor of the studied substances has been obtained using reference logP values of a limited number of reference substances.

**Conclusion.** When conducting pharmacological studies, using the HPLC method for the definition of logP provides high reproducibility of measurement conditions close to the conditions of a living organism and allows to compare the results obtained. Thus, the correlation of the logP values, found by the HPLC method, has showed a ten times lower lipophilicity of naloxone relative to fentanyl. The largest value of logP, among the studied opioid receptor antagonists used in clinical practice, was found for nalmefene.

**Keywords:** opioid receptor antagonists; narcotic analgesics; synthetic opioids; lipophilicity; distribution coefficients; HPLC; fentanyl; naloxone; naltrexone; nalmefene; diprenorphine

**Compliance with ethical standards.** The study was carried out without the use of animals.

**For citation:** Krivorotov D.V., Kochura D.M., Dulov S.A., Radilov A.S. Experimental comparing of lipophilicity of opioid antagonists. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(3): 149-157. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-3-149-157> (In Russian)

**For correspondence:** Denis Viktorovich Krivorotov, PhD, head of the laboratory FSUE "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology", FMBA of Russia, g.p. Kuzmolovskii, 188663, Leningrad region, Russian Federation. E-mail: [denis.krivorotov@bk.ru](mailto:denis.krivorotov@bk.ru)

## Information about the authors:

Krivorotov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-6077-2534>; Scopus Author ID: 57076717300; Researcher ID: AAY-9552-2021

Kochura D.M., <https://orcid.org/0000-0002-5657-958X>

Radilov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-6223-8589>

**Contribution of the authors:** Krivorotov D.V. – concept and design of the study, writing text, editing; Kochura D.M. – collecting and processing material, writing text; Dulov S.A. – editing; Radilov A.S. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interests.

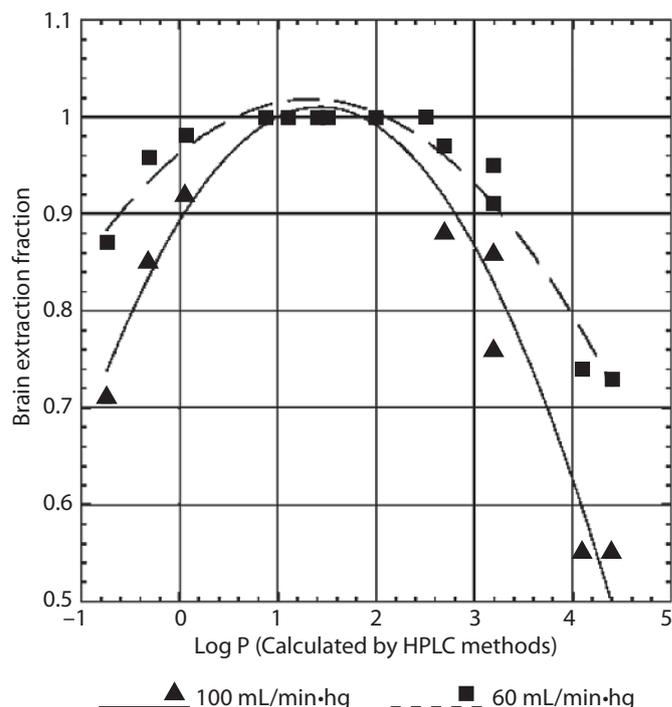
**Funding.** The study was carried out as part of the implementation of the state program of the Russian Federation "Development of healthcare".

Received: April 14, 2022 / Accepted: May 25, 2022 / Published: June 30, 2022

## Введение

Последствия пандемии COVID-19 привели к росту незаконного употребления опиоидов [1] в первую очередь синтетических [2]. Среди выявляемых наркотических анальгетиков наиболее широко представлены производные фентанила [3], также наблюдается рост злоупотреблений среди других классов синтетических опиоидных анальгетиков, например, этонитазена и изотонитазена ряда бензимидазола [4].

Представители синтетических опиоидов отличаются аномально высокой токсичностью, что приводит к многочисленным интоксикациям [5]. Повышенная степень опасности синтетических наркотических анальгетиков для жизни и здоровья человека определяется комбинацией уникальных фармакологических и физико-химических характеристик, отличающих их от природных соединений, таких как морфин. Угнетение дыхания является основной причиной смертельных исходов, вызванных острым отравлением опиоидами. Активация мю-опиоидных рецепторов (MOR) нейронов ряда областей головного мозга, составляющих нейронную сеть, отвечающую за образование дыхательного ритма и паттерна дыхания, вызывает угнетение дыхательной деятельности [6]. Нарастающее кислородное голодание может привести как к гибели пациента, так и к развитию хронических заболеваний в связи с особой уязвимостью нейронов центральной нервной системы (ЦНС) к гипоксическому повреждению [7]. Особенно важно в случае таких отравлений своевременное применение лекарственного препарата налоксона — конкурентного антагониста опиоидных рецепторов, восстанавливающего нормальное дыхание. Но в последнее время сообщается о недостаточной эффективности налоксона на фоне острых интоксикаций синтетическими опиоидами [2, 8]. Данную ситуацию можно было бы связать с меньшей способностью налоксона конкурентно вытеснить токсикант из его фармакологической мишени — мю-опиоидного рецептора. В то же время, фармакодинамический профиль опиоидов, выраженный через способность связываться с группой опиоидных рецепторов, не является единственным фактором, определяющим степень их опасности. Не менее существенную роль играет способность наркотических анальгетиков к активации пост-рецепторных сигнальных путей и их физико-химические свойства, определяющие индивидуальный токсикологический профиль конкретного химического соединения [3, 9, 10].



**Рис. 1.** Способность веществ к проникновению в ткани головного мозга от величины их липофильности [11].

**Fig. 1.** The ability of substances to penetrate into the brain tissue on the value of their lipophilicity [11].

Анализ появляющихся сведений указывает, что для веществ, имеющих мишени в ЦНС, одним из ключевых показателей, влияющих на проявление биологической активности, является липофильность. Большинство высокоактивных синтетических опиоидов, в сравнении с их природными аналогами, такими как морфин, отличает именно повышенная липофильность, выражаемая в логарифмической форме как  $\log P$  для нейтрально заряженной молекулы или  $\log D_{7.4}$  при физиологическом значении pH крови. Для фармакологических средств рост липофильности в определенных границах приводит к лучшему всасыванию в кишечнике и более эффективному поглощению из центрального кровотока в ткани мозга и другие органы, богатые липидами. Между величиной липофильности фармакологических средств и способностью к их проникновению в ткани ЦНС *in vivo* существует параболическая связь (рис. 1) [11].

Соединения с оптимальной липофильностью наиболее часто демонстрируют высокое поглощение тканями центральной нервной системы. Наоборот, более полярные соединения слишком хорошо растворимы в воде и быстрее выводятся через почки, а также часто содержат ионизируемые функциональные группы, которые ограничивают проникновение ГЭБ заряженными

молекулами [11]. В случае с опиоидами липофильность влияет не только на параметры ADME, но и на особенности лиганд-рецепторного взаимодействия. Так, при экспериментальном сравнении параметров связывания производных фентанила с препаратами опиоидных рецепторов, выделенных из клеточных мембран, обращает на себя внимание тот факт, что разница в константах связывания с МОР карфентанила и фентанила на три порядка не отражает всего лишь 50–100-кратного превосходства карфентанила в анальгетической активности *in vivo* [3, 12]. Была высказана гипотеза, которая может объяснить, по крайней мере частично, такие различия в сродстве и эффективности влиянием липофильности молекул. Так, например, фентанил ( $\log P$  4,28) более чем в 1000 раз липофильнее, чем морфин ( $\log P$  1,07) [3], что, как предполагается, приводит к более эффективному поступлению молекулы к сайту связывания с опиоидными рецепторами, относимых к классу семи-трансмембранных (7-ТМ) рецепторов, сопряжённых с G-белком (G protein-coupled receptors, GPCRs), пронизывающим своими петлями липидный бислой клеточной мембраны нейрона. Повышенное сродство фентанила к липидной клеточной мембране обуславливает более высокие темпы роста концентрации такого лиганда в микроокружении МОР по сравнению с менее липофильными молекулами, такими как морфин [12]. Это объясняет более быстрый и выраженный анальгетический эффект фентанила, по сравнению с тем, который можно было бы ожидать только исходя из величин констант его связывания с опиоидными рецепторами.

Таким образом, высокая липофильность синтетических опиоидов вместе с их высоким сродством к опиоидным рецепторам в сравнении с природными опиатами является существенным фактором, повышающим риск опасной передозировки, особенно для организмов с развитой центральной нервной системой. Очень быстрое проникновение в ткани ЦНС сужает окно возможностей для успешного вмешательства при передозировке, а последующее медленное перераспределение из богатых липидами тканей и органов обратно в плазму способствует продолжительному угнетению дыхания и ренаркотизации [13, 14]. Можно предположить, что именно с влиянием липофильности связана необходимость десятикратного увеличения дозы налоксона для устранения эффектов введения фентанила по сравнению с морфином в одинаковой по анальгетической эффективности дозе у мышей [15], что обуславливает важность экспериментального

изучения липофильности опиоидных анальгетиков и их антагонистов для создания нового поколения средств лечения острых отравлений наркотическими анальгетиками.

Однако в ранжировании различных агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов по константам связывания и показателям липофильности есть определенные сложности, требующие совершенствования и стандартизации используемых моделей [9, 10]. Традиционное изучение  $\log P$  в системе жидкость/жидкость требует разделения изучаемого соединения между такими двумя несмешивающимися жидкими фазами, как октанол и водный буфер. Определение коэффициентов распределения стандартным методом – многофакторный процесс, что затрудняет сравнение справочных величин  $\log P$  из различных источников и даже параллельных экспериментов [16]. Так, если говорить о показателе липофильности, то для легко ионизирующихся фармакологических средств, значение в форме  $\log P$ , отвечающее состоянию нейтральной среды, не описывает распределение их молекул в организме и более верные значения могут быть получены при физиологическом значении pH крови ( $\log D_{7,4}$ ). Коэффициенты распределения опиоидов действительно показывают заметную чувствительность к изменениям даже десятых долей pH среды в значениях, охватывающих достижимые значения pH крови человека в диапазоне от 7,10 до 7,70 [10, 17]. Помимо этого, на коэффициенты распределения опиоидов существенно влияет температура, при которой выполняется измерение [18]. Увеличение коэффициентов распределения с изменением температуры от 20°C (комнатная температура) до 37°C (температура тела) составило для морфина 21%, тогда как для налтрексона такое увеличение составило 200% [18]. Таким образом, высокая pH и температурная чувствительность коэффициентов распределения в системе октанол-вода указывает на важность стандартизации условий измерения величин  $\log P$  при выполнении фармакологических исследований рядов ЦНС-активных соединений.

Данная ситуация обосновывает задачу настоящего исследования, заключающуюся в экспериментальном изучении и количественном сравнении показателя липофильности наркотических анальгетиков и их антагонистов –  $\log P$ , найденного в стандартизованных условиях, приближенных по температуре к условиям живого организма.

С нашей точки зрения, способом, снижающим влияние ряда внешних факторов на определение липофильности, является известный способ

изучения распределения веществ с применением техники высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В хроматографической колонке происходит динамическое распределение веществ между потоком гидрофильной хроматографической фазы и липофильным слоем модифицированного сорбента, заполняющего колонку [19], при этом сама хроматографическая ячейка надежно термостатируется.

Для исследования нами были отобраны клинически значимые антагонисты опиоидных рецепторов: налоксон, налтрексон, налмефен и ветеринарный антагонист дипренорфин [20], что делает интересной задачу сравнительной оценки их липофильности методом ВЭЖХ относительно модельного образца синтетических опиоидов – фентанила.

## Материал и методы

В качестве антагонистов опиоидных рецепторов использовали субстанции гидрохлоридов налоксона, налтрексона, налмефена и дипренорфина производства Tocris Bioscience.

В качестве модельного образца синтетических опиоидов использовали лекарственный препарат фентанил, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мкг/мл, производства ФГУП «Московский эндокринный завод».

Хроматограммы регистрировали на жидкостном хроматографе Accela. В качестве детекторов использовались: диодно-матричный Accela PDA и масс-селективный детектор Thermo Scientific TSQ Quantum Access MAX. Обработку полученных данных проводили при помощи компьютерной системы для сбора и обработки данных Xcalibur (Thermo scientific). Условия проведения эксперимента: колонка Zorbax SB-C18 150 × 4,6 мм 1,8 μm; элюент: метанол – 0,1% раствор муравьиной кислоты в соотношении 1:3 соответственно с рН 4, температура колонки 37°C, скорость потока элюента 1,00 мл/мин; объем вводимой пробы 1 мкл; время элюирования до 90 мин; режим работы масс-спектрометрического детектора Full scan (50–1000  $m/z$ ), частота сканирования 0,800 сканирований в с; способ ионизации: электростатическое распыление (HESI).

Расчеты величин  $\log P$  выполняли в программном комплексе для биофизического моделирования лекарственных средств ACD/Percepta (ACD/Labs), а также на основе открытых интернет-ресурсов ALOGPS и ChemAxon.

Показатель липофильности –  $\log P$  определяли ВЭЖХ-методом в соответствии с принципами, отраженными в ГОСТ 32474-2013 «Методы испытаний химической продукции, представляющей

опасность для окружающей среды. Определение коэффициента распределения н-октанол/вода методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», при помощи калибровочных зависимостей  $\log P$  от логарифма коэффициента удерживания референтных (стандартных) образцов из обучающей выборки.

Для расчета коэффициентов удерживания изучаемых веществ использовали формулу:

$$k = (RT - T_0) / T_0$$

где  $RT$  – время удерживания компонента;  $T_0$  – «мертвое время». По результатам измерений строили калибровочный график зависимости  $\log P$  от значений  $\log k$ .

Для ВЭЖХ-экспериментов, в связи с однозначной идентификацией времён удерживания хроматографируемых аналитов с применением масс-селективного детектора, использовали один раствор с содержанием всех изучаемых компонентов в концентрации 0,1 мг/мл.

## Результаты и обсуждение

Практической задачей для разработки метода сравнения липофильности токсикантов и их антидотов в равных условиях внешней среды является выбор адекватных референтных образцов. В ГОСТ 32474-2013 для построения калибровочного графика рекомендованы 60 типовых референтных образцов, перекрывающих область  $\log P$  в интервале 0,3–6,2.

Первоначально для построения калибровочной зависимости были отобраны 7 соединений из рекомендованного списка – обучающая выборка, метод HPLC 1 (табл. 1). В качестве модельных соединений для оценки правильности измерений получаемой калибровочной зависимости разрабатываемого ВЭЖХ-метода (метод HPLC 1) были использованы фармакологические средства: налоксон, налтрексон и папаверин, для которых значения липофильности хорошо изучены и приведены в базе данных о химических соединениях и смесях PubChem [21].

После экспериментального определения коэффициентов удерживания модельных соединений методом ВЭЖХ (метод HPLC 1) расчет значений их  $\log P$ , базирующийся на приведенной в табл.1 калибровочной зависимости ( $\log P = 1,9039 \cdot \log k + 1,066$ ), показал полное несоответствие справочных и найденных величин их  $\log P$  (см. табл. 1). Рекомендованные ГОСТ 32474-2013 стандартные образцы преимущественно рН нейтральных соединений (методика HPLC 1) неадекватно описывают липофильность выбранных модельных

Таблица 1 / Table 1

**Результаты калибровки и измерений logP методом ВЭЖХ у модельных соединений (методика ГОСТ (HPLC 1))**  
**Calibration and measurement results of logP by HPLC for model compounds (GOST method (HPLC 1))**

Обучающая выборка			
Калибровочные соединения	logP		
	справ. PubChem	справ. ГОСТ 32474-2013	расчёт*
Ацетанилид	1,16	1,0	0,84±0,52
Динитрофенол	1,67	1,5	1,74±0,25
Нитробензол	1,85	1,9	1,95±0,20
Бензол	2,13	2,1	2,22±0,15
Хлорбензол	2,84	2,8	2,81±0,20
Бромбензол	2,99	3,0	2,99±0,18
Дифениламин	3,50	3,4	2,97±0,29
Результаты измерений logP методом ВЭЖХ			
Исследуемые фармакологические средства	logP		
	справ. PubChem	методика ГОСТ HPLC 1**	расчёт*
Налоксон	2,0	-3,56	1,45±0,64
Налтрексон	1,9	-2,65	1,80±0,55
Папаверин	3,0	-0,34	3,74±0,50
Уравнение по методике HPLC 1 $\log P = 1,9039 \cdot \log k + 1,066; R^2 = 0,9914$			

Примечание. \* – расчёт выполнен в ПО ACD/Percepta классическим методом. \*\* Данные метода HPLC 1: колонка Zorbax SB-C18 150×2,1 мм 1,8µm; температура колонки 37°C; элюент CH<sub>3</sub>OH : 0,1% HCOOH (1:1).

фармакологических средств, содержащих легко протонируемый атом азота и/или фенольный сайт.

Анализ полученных в методе HPLC 1 результатов позволил предположить, что использованные референтные вещества, рекомендованные ГОСТ 32474-2013 (см. табл. 1), больше подходят для испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Такие вещества часто высоколипофильны и, как следствие, обладают способностью к адсорбции в почве и к биоаккумуляции в рыбе и других организмах. В то же время ГОСТ 32474-2013 допускает выбор референтных веществ, соответствующих задачам конкретного исследования.

В данной работе для построения калибровочного графика зависимости величин липофильности от логарифма коэффициента удерживания изучаемых веществ предложено использовать ряд родственных соединений: налоксон, налтрексон, апоморфин, папаверин и фентанил. Липофильность выбранных референтных веществ – лекарственных средств – считается хорошо описанной и приведена в табл. 2 (методика HPLC 2).

При построении калибровочной кривой зависимости logP от логарифма коэффициента удерживания по методу HPLC 2 использовали экспериментальные значения величин logP, приведенные в базе данных PubChem [21].

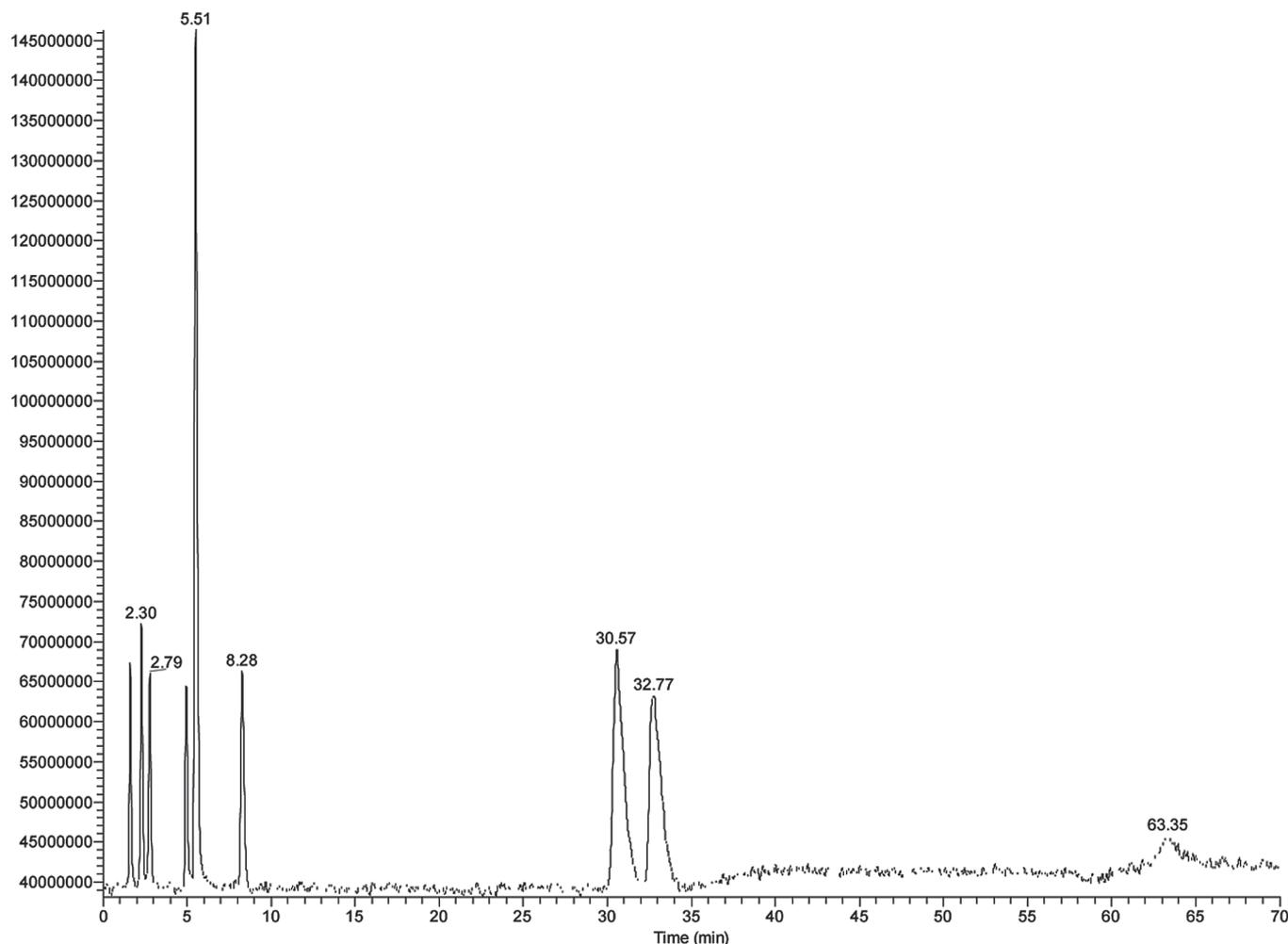
Для получения достоверных времен удерживания приготовленную смесь анализируемых веществ хроматографировали 3 раза в выбранных условиях, и в расчёте использовалось среднее значение времени удерживания каждого из компонентов. На рис. 2 показана типичная хроматограмма анализируемой смеси.

Измерение коэффициентов удерживания референтных веществ, приведённых на рис. 1, позволило получить калибровочную зависи-

Таблица 2 / Table 2

**Предложенные референтные соединения и данные об их липофильности**  
**Proposed reference compounds and data on their lipophilicity**

Референтные соединения	Природа соединения	logP			
		справ. PubChem	расчетные		
			ACD/Percepta	ALOGPS	ChemAxon
Налтрексон	Полусинтетический опиоид, антагонист ОР	1,92	1,80±0,55	2,07	1,36
Апоморфин	Полусинтетический опиоид, рвотное средство	2,00	3,05±0,40	2,51	2,87
Налоксон	Полусинтетический опиоид, антагонист ОР	2,09	1,45±0,64	1,47	1,62
Папаверин	Опиоид, спазмолитик	3,00	3,74±0,50	4,19	3,08
Фентанил	Синтетический опиоид, анальгетик	4,05	3,89±0,53	4,12	3,82



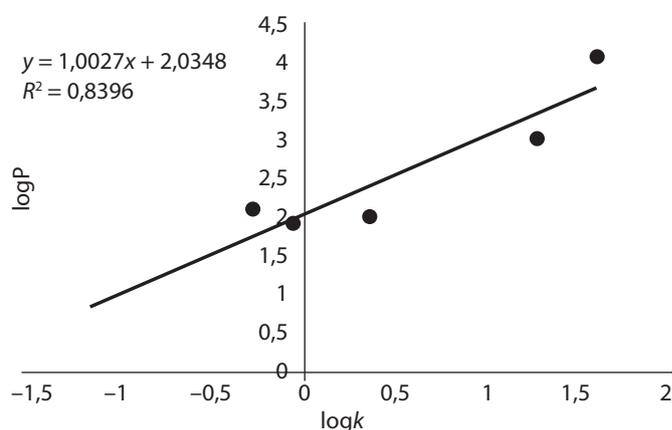
**Рис. 2.** Хроматограмма анализируемой смеси веществ. Обнаруженные сигналы, RT, минут: 2,30 – налоксон; 2,79 – налтрексон; 4,96 – апоморфин; 8,28 – налмефен; 30,57 – папаверин; 32,77 – дипренорфин; 63,35 – фентанил.

**Fig. 2.** Chromatogram of the analyzed mixture of substances. Detected signals, RT, minutes: 2.30 – naloxone, 2.79 – naltrexone, 4.96 – apomorphine, 8.28 – nalmeffene, 30.57 – papaverine, 32.77 – diprenorphine, 63.35 – fentanyl.

мость  $\log P$  от логарифма коэффициента удерживания ( $\log k$ ), имеющую линейный характер ( $\log P = 1,0027 \cdot \log k + 2,0348$ ) (рис. 3):

Представленную на рис. 3 калибровочную зависимость  $\log P$  от логарифма коэффициента удерживания использовали для определения коэффициента распределения  $\log P$ , изучаемых в работе агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов. При этом в ходе ВЭЖХ-экспериментов определяли  $\log P$  как для веществ с известными (налоксон, налтрексон, фентанил), так и для веществ с неопубликованными экспериментальными значениями  $\log P$  (налмефен, дипренорфин). Результаты сравнения справочных и экспериментально найденных методом ВЭЖХ-величин липофильности фентанила и его антагонистов представлены в табл. 3.

Так, впервые экспериментально определен  $\log P$  антагониста опиоидных рецепторов налме-



**Рис. 3.** Калибровочная зависимость  $\log P$  от логарифма коэффициента удерживания (методика HPLC 2).

**Fig. 3.** Calibration dependence of  $\log P$  on the logarithm of the retention factor (HPLC method 2).

Таблица 3 / Table 3

**Сравнение липофильности антагонистов опиоидов и фентанила по показателю logP**  
**Comparison of lipophilicity of opioid antagonists and fentanyl in terms of logP**

Оцениваемые фармацевтические средства	Назначение фармацевтических средств	logP	
		справочные экспериментальные значения (PubChem)	эксп. HPLC 2
Налтрексон	Антагонист ОР	1,92	1,74
Налоксон	Антагонист ОР	2,09	2,39
Налмефен	Антагонист ОР	–	2,68
Дипренорфин	Антагонист (ветеринарный)	–	3,32
Фентанил	Наркотический анальгетик	4,05	3,65

фена, величина которого превышает таковой для налоксона и налтрексона. На настоящий момент в базе данных PubChem для налмефена как экспериментальное значение представлена оценочная величина logP 2,66, полученная с применением «Набора интерфейсов оценочных программ™» Агентства по охране окружающей среды США (US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 4.0. Jan, 2009) и которое практически совпадает с величиной logP 2,68, найденной в данной работе методом ВЭЖХ.

Наибольшая величина липофильности с logP 3,32, среди рассмотренных антагонистов опиоидов найдена для ветеринарного антагониста опиоидных рецепторов дипренорфина. Можно предположить, что его высокая липофильность обеспечивает эффективность отмены действия ветеринарных транквилизаторов, применяемых для крупных животных, – эторфина и карфентанила [20]. Что более существенно для разработки новых лекарственных препаратов, чем просто определение величины logP веществ, предложенный метод позволил сравнивать липофильность опиоидного анальгетика и его антагонистов в совершенно равных экспериментальных условиях (в одном эксперименте, при температуре, близкой к физиологической, при постоянстве условий для установления равновесия между водной и масляными фазами, включая постоянство состава и pH водной фазы, одинаковый «липидный» состав жидкой масляной фазы). Исходя из полученных данных, приведенных в табл. 3, можно сделать вывод, что в условиях проведенного ВЭЖХ-эксперимента липофильность фентанила более чем на порядок превышает липофильность налоксона – основного

медицинского антидота наркотических анальгетиков, что несомненно влияет на выраженность проявления антагонизма их фармакологических свойств.

### Заключение

Существует проблема сравнения величин липофильности фармакологических средств, влияющих на функции центральной нервной системы, таких как наркотические анальгетики и их антагонисты. При этом интерес представляет абсолютная величина липофильности для отдельного соединения и ее соотношения для различных фармакологических средств, в том числе для ядов и их антидотов. В качестве инструмента для решения данной проблемы в представленной работе предложена и апробирована ВЭЖХ-методика оценки липофильности ЦНС-активных фармакологических средств. Для построения калибровочного графика, необходимого при определении показателя logP антагонистов опиоидных рецепторов методом ВЭЖХ, предложен ряд близких по физико-химическим свойствам, происхождению и химическому строению изученных фармакологических средств с описанной липофильностью. Разработанный ВЭЖХ-метод показал линейную зависимость величины липофильности ЦНС-активных фармакологических средств опиоидной природы от логарифма коэффициента их удерживания в ВЭЖХ-хроматографической колонке. Предложенный метод позволяет проводить экспериментальное определение и сравнение липофильности фармакологических средств в одинаковых, близких к физиологическим, условиях. Сравнение найденных показателей липофильности фентанила и налоксона показало их 12-крат-

ное различие, что может объяснять потребность в многократных введениях налоксона при отравлениях производными фентанила, чем в случае лечения схожих по тяжести интоксикаций морфином [15]. Более липофильными, чем налоксон, показали себя ветеринарный антагонист кар-

фентанила — дипренорфин и уже применяемый в клинической практике антагонист опиоидов налмефен, что позволяет рассматривать их при разработке новых поколений лекарственных препаратов для лечения отравлений синтетическими опиоидами.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–4, 6–9, 11–21 см. в References)

5. Головки А.И., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Ивницкий Ю.Ю., Баринов В.А., Бородавко В.К. Токсикологическая характеристика дизайнерских наркотиков из группы синтетических опиоидов. *Токсикологический вестник*; 2019; 1(154): 3–11.
10. Уйба В.В., Криворотов Д.В., Забелин М.В., Радиллов А.С., Рембовский В.Р., Дулов С.А. и др. Антагонисты опиоидных рецепторов. От настоящего к будущему. *Медицина экстремальных ситуаций*; 2018; 20(3): 356–70.

## REFERENCES

1. Becker W.C., Fiellin D.A. When epidemics collide: Coronavirus disease. 2019 (COVID-19) and the opioid crisis. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173(1): 59–60. <https://doi.org/10.7326/M20-1210>
2. Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacol. Ther.*; 2021; <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108019>
3. Burns S.M., Cunningham C.W., Mercer S.L. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl. *ACS Chem. Neurosci.: Fentanyl*; 2018; 9(10): 2428–37. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00174>
4. Ujváry I., Christie R., Evans-Brown M., Gallegos A., Jorge R., Morais J., et al. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Etonitazene and Related Benzimidazoles. *ACS Chem. Neurosci.* 2021; 12(7): 1072–92. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00037>
5. Golovko A.I., Ivanov M.B., Rejnyuk V.L., Ivnickij Yu.Yu., Barinov V.A., Borodavko V.K. Toxicological characteristic of designer drugs from the group of synthetic opioids. *Toksikologicheskij vestnik*. 2019; 1(154): 3–11. (in Russian)
6. Bachmutsky I., Wei X.P., Kish E., Yackle K. Opioids depress breathing through two small brainstem sites. *Elife*. 2020; 9: e52694. <https://doi.org/10.7554>
7. Boyer E.W. Management of Opioid Analgesic Overdose. *N. Engl. J. Med.* 367(2): 146–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1202561>
8. Armenian P., Vo K., Barr-Walker J., Lynch K. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018; 134(Pt A): 121–32. <https://doi.org/10.1016>
9. Volpe D.A., et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011; 59(3): 385–90. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.12.007>
10. Ujba V.V., Krivorotov D. V., Zabelin M.V., Radilov A.S., Rembovskij V.R., Dulov S.A., et al. Antagonists of opioid receptors. From the present to the future. *Medicina ekstremal'nyh situacij*. 2018; 20(3): 356–70. (in Russian)
11. Waterhouse R.N. Determination of lipophilicity and its use as a predictor of blood-brain barrier penetration of molecular imaging agents. *Mol. Imaging Biol.* 2003; 5(6): 376–89. <https://doi.org/10.1016/j.mibio.2003.09.014>
12. Kelly E., Sutcliffe K., Cavallo D., Ramos-Gonzalez N., Alhosan N., Henderson G. The anomalous pharmacology of fentanyl. *Br. J. Pharmacol.* 2021. <https://doi.org/10.1111/bph.15573>
13. Suzuki J., El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 171: 107–16. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033>
14. Mather L.E. Clinical Pharmacokinetics of Fentanyl and its Newer Derivatives. *Clin. Pharmacokinet.* 1983; 8(5): 422–46. <https://doi.org/10.2165/00003088-198308050-00004>
15. Hill R., Santhakumar R., Dewey W., Kelly E., Henderson G. Fentanyl depression of respiration: Comparison with heroin and morphine. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(2): 254–66. <https://doi.org/10.1111/bph.14860>
16. Rogers R.D., Willauer H.D., Griffin S.T., Huddleston J.G. Partitioning of small organic molecules in aqueous biphasic systems. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 1998; 711(1–2): 255–63. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00661-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00661-0)
17. Andrés A., Rosés M., Ràfols C., Bosch E., Espinosa S., Segarra V., et al. Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (logD) from low drug amounts. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 76: 181–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.05.008>
18. Kaufmann J.J., Koski W.W., Benson D.N., Semo N.M. Narcotic and narcotic coefficients antagonist pKa's and partition coefficients and their significance in clinical practice. *Drug Alcohol Depend.* 1975; 1(2): 103–14. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(75\)90012-5](https://doi.org/10.1016/0376-8716(75)90012-5)
19. Janicka M., Sztanke M., Sztanke K. Reversed-phase liquid chromatography with octadecylsilyl, immobilized artificial membrane and cholesterol columns in correlation studies with in silico biological descriptors of newly synthesized antiproliferative and analgesic active compounds. *J. Chromatogr. A.* 2013; 1318: 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.09.060>
20. Haymerle A., Fahlman Å., Walzer C. Human exposures to immobilising agents: Results of an online survey. *Vet. Rec.* 2010; 167(9): 327–32. <https://doi.org/10.1136/vr.c4191>
21. Database of chemical molecules and their activities against biological assays. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed 05.02.2022).

## ОБ АВТОРАХ:

**Криворотов Денис Викторович (Krivorotov Denis Viktorovich)** – кандидат хим. наук, заведующий лабораторией Химического моделирования ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: denis.krivorotov@bk.ru

**Кочура Дмитрий Михайлович (Dmitrij Mikhajlovich)** – старший научный сотрудник лаборатории Химического моделирования ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: 79117050635@yandex.ru

**Дулов Сергей Анатольевич (Sergej Anatolevich)** – кандидат мед. наук, доцент, заместитель директора по научной работе ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: dulov@gpetch.ru

**Радиллов Андрей Станиславович (Andrej Stanislavovich)** – доктор мед. наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: adilov@gpetch.ru

