

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦИМЕТИДИНА И РОКСАТИДИНА

А. В. Бакунович<sup>1)</sup>, М. М. Янукович<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь, a.bakunovich@iseu.by

В работе представлен сравнительный анализ циметидина и роксатидина по их физико-химическим свойствам, растворимости, липофильности и фармакокинетическим характеристикам. Рассмотрены различия в их биодоступности, метаболизме и влиянии на ферменты цитохрома P450. Представлен анализ взаимодействий с транспортными белками и возможных эффектов на организм. Полученные результаты позволяют выявить особенности их клинического применения и перспективы использования в терапии различных заболеваний, включая гастроэнтерологические патологии и возможное применение в онкологии.

**Ключевые слова:** циметидин; роксатидин; антигистаминные препараты; фармакотерапия.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF CIMETIDINE AND ROXATIDINE

A. Bakunovich<sup>1)</sup>, M. Yanukovich<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Dolgobrodskaya str., 23/1, 220070, Minsk, Belarus, a.bakunovich@iseu.by

This study presents a comparative analysis of cimetidine and roxatidine based on their physicochemical properties, solubility, lipophilicity, and pharmacokinetic characteristics. Differences in their bioavailability, metabolism, and effects on cytochrome P450 enzymes are examined. The interactions with transport proteins and their potential physiological effects are analyzed. The obtained results provide insights into their clinical applications and potential use in the treatment of various diseases, including gastrointestinal disorders and possible applications in oncology.

**Keywords:** cimetidine; roxatidine; antihistamines; pharmacotherapy.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2025-1-295-298>

Наиболее частыми побочными эффектами ферментозаместительной терапии (ФЗТ) являются инфузионные реакции, возникающие после инфузии. Большинство инфузионных реакций на ФЗТ являются реакциями гиперчувствительности. Реакции лекарственной гиперчувствительности включают в себя все лекарственные реакции, похожие на аллергию, и составляют 15% всех побочных реакций на лекарства [1].

Аллергия возможна при применении ФЗТ и может быть связана с индивидуальными особенностями организма и иммунной системы человека. В таких случаях назначают антигистаминные препараты. Антигистаминные препараты представляют собой группу лекарственных соединений, которые ослабляют эффекты гистамина за счет блокады гистаминовых рецепторов в организме [2].

Гистамин является биогенным амином, обладающим выраженной биологической активностью. Он высвобождается при воспалительных и аллергических реакциях, анафилактическом шоке и других состояниях. Основное депо гистамина – базофилы периферической крови и тканевые базофилы (тучные клетки), наибольшее содержание которых отмечается в легких и коже [3].

Циметидин и роксатидин являются представителями класса блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, используемых в клинической практике для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Однако их фармакокинетические и физико-химические свойства различаются, что может определять особенности их применения.

В последние десятилетия изучение физико-химических свойств лекарственных веществ стало неотъемлемой частью фармацевтических исследований. Современные подходы позволяют оценивать такие параметры, как молекулярная масса, липофильность, растворимость, площадь полярной поверхности, способность к образованию водородных связей, влияние на метаболизм и транспортные системы организма. Эти характеристики позволяют не только прогнозировать фармакокинетический профиль соединений, но и выявлять потенциальные риски, связанные с их применением.

Физико-химические и фармакокинетические свойства анализируемых соединений были получены с использованием онлайн-сервиса SwissADME. Структурные данные циметидина и роксатидина были загружены из базы данных PubChem. Проведён сравнительный анализ параметров, включая молекулярную массу, липофильность ( $\log P$ ), водорастворимость ( $\log S$ ), площадь полярной поверхности (TPSA), взаимодействие с Р-гликопротеином и ферментами цитохрома P450.

Анализ молекулярных характеристик циметидина и роксатидина продемонстрировал ряд ключевых особенностей (таблица 1). Циметидин имеет молекулярную массу 252,34 г/моль, включает 17 тяжелых атомов, 5 ароматических атомов, 50%  $sp^3$ -углеродов и 7 вращающихся связей, что указывает на умеренную структурную сложность. Молекула также содержит 3 атома, которые могут образовывать водородные связи и 3 атома-доноров водородных связей, что способствует высокой молярной рефрактивности (69,18).

Роксатидин обладает более высокой молекулярной массой 304,40 г/моль, 22 тяжелыми атомами и 6 ароматическими атомами. Его молекулярная структура сложнее, с долей  $sp^3$ -углеродов 59 % и 9 вращающимися связями. Роксатидин включает 4 атома, способных принимать водородные связи и 2 атома-донора водородных связей, что приводит к еще более высокой молярной рефрактивности (90,02).

Параметр TPSA, который отражает площадь молекулы, доступную для водородных связей, также показывает различия между этими веществами. Циметидин имеет наибольшую площадь (114,19  $\text{\AA}^2$ ), что свидетельствует о большем потенциале для формирования водородных связей и взаимодействия с водой. В то время как TPSA роксатидина составляет 61,80  $\text{\AA}^2$ , что указывает на меньшие возможности для водородных связей.

В аспекте липофильности, которая определяет склонность молекулы взаимодействовать с липидами и органическими соединениями, циметидин демонстрирует умеренную липофильность с коэффициентом разделения октанол/вода ( $\log P$  o/w) от -0,31 до 1,55, и умеренную водорастворимость. Роксатидин, напротив, обладает высокой липофильностью ( $\log P$  o/w от 1,02 до 2,81) и низкой растворимостью в воде.

**Сравнительная характеристика физико-химических свойств и фармакокинетических параметров антигистаминных препаратов**

Параметры	Циметидин	Роксатидин
Формула	C10H16N6S	C17H26N2O3
Молекулярная масса (г/моль)	252,34	304,40
Количество тяжелых атомов	17	22
Количество ароматических атомов	5	6
Доля $C_{sp^3}$	0,50	0,59
Количество связей, вокруг которых атомы или группы атомов могут свободно вращаться	7	9

Параметры	Циметидин	Роксатидин
Количество атомов, принимающих водородные связи	3	4
Количество атомов, отдающих водородные связи	3	2
Молекулярная рефрактивность	69,18	90,02
TPSA (Å <sup>2</sup> )	114,19	61,80
Log Po/w (iLOGP)	1,55	2,81
Log Po/w (XLOGP3)	-0,08	1,50
Log Po/w (WLOGP)	0,45	1,02
Log Po/w (MLOGP)	-0,31	1,05
Log Po/w (SILICOS-IT)	1,52	2,52
Консенсусный Log Po/w	0,63	1,78
Log S (ESOL)	-1,11	-2,29
Log S (Ali)	-1,87	-2,41
Log S (SILICOS-IT)	-3,62	-4,30
Поглощение в ЖКТ	Высокое	Высокое
Проницаемость через ГЭБ	Нет	Да
Субстрат Р-гликопротеина	Нет	Да
Ингибитор CYP1A2	Нет	Нет
Ингибитор CYP2C19	Нет	Нет
Ингибитор CYP2C9	Нет	Нет
Ингибитор CYP2D6	Нет	Да
Ингибитор CYP3A4	Нет	Нет
Log Kp (проницаемость через кожу)	-7,90 см/с	-7,10 см/с
Правило Липинский	Нет нарушений	Нет нарушений
Оценка биодоступности	0,55	0,55
Синтетическая доступность	3,23	2,22

Фармакокинетика обоих препаратов указывает на высокую способность к абсорбции через желудочно-кишечный тракт. Однако, циметидин не является субстратом для Р-гликопротеина, что может способствовать его накоплению в опухолевых клетках, тогда как роксатидин является субстратом для Р-гликопротеина, что ограничивает его выведение.

Циметидин демонстрирует более высокую растворимость в воде (Log S), что может повысить его биодоступность при пероральном применении, в отличие от роксатицина, который имеет более низкое значение Log S и, следовательно, может продемонстрировать большую склонность к накоплению в жировых тканях и органах. Это может иметь значение для воздействия на липидные барьеры или липидные структуры клеток. Роксатидин, обладая более высокой липофильностью, может быть предпочтителен для лечения заболеваний, связанных с липидными структурами или для препаратов, предназначенных для воздействия на мембраны клеток.

Оба препарата имеют отрицательные значения константы распределения в коже (Log Kp), что указывает на ограниченную способность проникать через кожу. Они также соответствуют правилу Липински, что свидетельствует о потенциальной биодоступности. Сравнение биодоступности показало, что оба препарата имеют показатель 0,55, что указывает на умеренную вероятность усвоения. Однако, циметидин обладает более высокой синтетической доступностью (3,23), в то время как роксатидин имеет показатель 2,22, что свидетельствует о возможности более легкого синтеза этих препаратов в промышленности.

Роксатидин, благодаря своей липофильности и способности подавлять ангиогенез, может быть предпочтительным для лечения определенных типов рака, где важна способность про-

никать в клеточные мембраны и взаимодействовать с опухолевыми клетками. В то же время, циметидин, обладая более высокой растворимостью в воде, может быть выбран для лечения заболеваний, где растворимость в воде является важным фактором, например, при заболеваниях, активация которых зависит от водорастворимых биомаркеров.

Оба препарата обладают высокой абсорбцией через желудочно-кишечный тракт, и роксатидин способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что делает его более подходящим для лечения заболеваний центральной нервной системы. Циметидин же такой возможности не имеет, что ограничивает его применение в терапии, направленной на воздействие на ЦНС.

Циметидин не влияет на ферменты цитохрома P450, что снижает риск взаимодействий с другими препаратами, метаболизируемыми этими ферментами. Роксатидин, в свою очередь, ингибирует CYP2D6, что может повлиять на метаболизм других лекарств и их биодоступность. Кроме того, константы распределения в коже для обоих препаратов отрицательны, что может указывать на их ограниченную проницаемость через кожу. Это может быть важным при оценке их потенциала для трансдермального применения.

В зависимости от терапевтических целей, циметидин и роксатидин могут быть использованы в различных клинических сценариях. Роксатидин, благодаря своей липофильности, способности подавлять ангиогенез и проницаемости через гематоэнцефалический барьер, может быть предпочтителен для лечения определенных типов рака и заболеваний центральной нервной системы. Циметидин, с его более высокой растворимостью в воде, может быть выбран для лечения заболеваний, где важна растворимость в воде, таких как заболевания, активирующие водорастворимые биомаркеры. Оба препарата обладают высокой абсорбцией через ЖКТ, и их сравнительное использование должно учитывать молекулярные характеристики, такие как синтетическая доступность, растворимость и липофильность, что определяет их выбор для разных терапевтических целей.

### Библиографические ссылки

1. *Абатуров А. Э.* Клиническое значение медикаментозного управления активностью гистаминных рецепторов  $H_2$  // Здоровье ребенка. Днепропетровская государственная академия. 2018. № 1. С. 2–3.
2. *Косенко И. М.* Антигистаминные препараты, рациональное применение в педиатрической практике: научная статья // Рациональная фармакотерапия. СПбМУ. 2013. № 2. С. 67–69.
3. *Лусс Л. В.* Применение антигистаминных препараты в клинической практике врача: научная статья // Терапевтический архив. Москва. 2014. № 8. С. 106–108.