



Л.И. Кучеренко¹, Е.А. Подплетняя², Р.И. Зубатюк³, В.П. Марцинюк¹

ПУТИ СОЗДАНИЯ ФИКСИРОВАННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

¹Запорожский государственный медицинский университет, НПО "Фарматрон"

²Днепропетровская медицинская академия

³НТК "Монокристалл" НАН Украины

Ключевые слова: комбинированный препарат, индометацин, тиотриазолин, квантово-химические расчеты

Проведены квантово-химические расчеты возможных комплексов тиотриазолина с индометацином. Обоснована целесообразность создания фиксированного комбинированного препарата индометацина с тиотриазолином, который имеет противовоспалительное и анальгетическое действие.

Необходимость создания фиксированных комбинированных препаратов обусловлена несколькими причинами:

- необходимостью расширения арсенала лекарственных средств;
- с целью усиления действия основного лекарственного вещества или расширению показаний медицинского применения;
- уменьшением токсичности или улучшению переносимости и уменьшению противопоказаний к медицинскому применению.

Цель исследования – создание фиксированного комбинированного препарата с использованием одного из самых мощных противовоспалительных препаратов – индометацина в сочетании с тиотриазолином, обладающим антиоксидантным, иммуномодулирующим, гепато-, кардиопротекторным и мембраностабилизирующим действием.

Системные поражения суставов являются актуальной медико-социальной проблемой в связи с широким распространением двух наиболее встречающихся нозологий (остеоартроз и ревматоидный артрит) и профилактики возможных осложнений [2]. Основными средствами симптоматической терапии артрита являются НПВС.

Индометацин является одним из наиболее мощных НПВС.

Главный недостаток индометацина - частое развитие нежелательных реакций (у 35-50% больных), причем, их частота и выраженность зависят от суточной дозы. В 20% случаев из-за нежелательных реакций препарат отменяют.

К наиболее частым и опасным проявлениям побочного действия индометацина относятся поражения желудочно-кишечного тракта, которые выделены в отдельный синдром – НПВС-гастродуоденопатия. Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о том, что язвенные дефекты ЖКТ, возникающие безусловно вследствие угнетения индометацином синтеза простагландинов, обязательно сопровождаются нарушениями микроциркуляции, биохимических процессов, воспалением, иммунны-

ми нарушениями, где немаловажная роль принадлежит активации ПОЛ. Возможно, цикл восстановления глутатиона играет решающую роль в формировании антиоксидантной защиты клеток слизистой желудка и нарушения процессов в этом цикле НПВС является причиной их ulcerогенного действия [11].

Индометацин негативно влияет на работу почек, что проявляется транзиторной и обычно умеренно выраженной задержкой жидкости и электролитов [19].

Гепатотоксичность препарата связывают с образованием цитотоксических метаболитов, которые не могут быть обезврежены при условии истощения глутатионовых резервов печени (при хронической интоксикации, алкоголизме и проч.) [5,9,12].

При использовании индометацина возможно возникновение и нейротоксических эффектов в виде головной боли, чувства утомления и расстройства сна - до 25% случаев [8,16].

В связи с этим возникла потребность в реанимации этого сильного противовоспалительного и анальгетического средства. Сейчас уже не вызывает сомнения факт активации перекисного окисления липидов при воспалении и боли, в которых они играют важную патогенетическую роль. В то же время многие антиоксиданты проявляют свойства анальгетиков и противовоспалительных средств и способны уменьшать гастротоксичность НПВС.

Нами предпринята попытка разработать комбинацию индометацина с антиоксидантом тиотриазолином.

Препарат тиотриазолин оказывает: противовоспалительное и противовирусное действие, повышение тонуса сосудов, улучшение окислительно-восстановительных процессов в тканях, стимуляция большой защитной системы, иммуномодулирующий эффект, сдерживает процессы перекисного окисления липидов [4], тем самым предотвращая прогрессирование дегенеративного процесса в суставных тканях. Тиотриазолин оказывает выраженное иммунокорректирующее действие, усиливают процессы репаративной регенерации в коже, костной ткани; позволяет снизить дозу НПВС на 50%; уменьшить поддерживаю-

шую дозу глюкокортикостероидов до 5-7,5 мг/в сутки; добиться длительной ремиссии при ревматоидном артрите и остеоартрозе [1].

Нами разработано комбинированное фиксированное лекарственное средство, содержащее индометацин в дозе, которая меньше терапевтической в 2 раза, и тиаотриазолин. Оказалось, что сочетание этих лекарственных веществ является синергичным и рациональным как с точки зрения эффективности, так и по безопасности. Так, комбинация имеет значительные преимущества перед индометацином в терапевтической дозе по анальгетическому и противовоспалительному действию, что подтверждено с помощью разных модельных условий. Длительное введение исследуемого средства (хроническое введение) не вызывает проявления гепатотоксичных, гастротоксичных и нефротоксичных эффектов. В условиях развития ревматоидного артрита (адьювантный артрит) и остеоартроза у крыс индометацин с тиаотриазолином, в отличие от индометацина и диклофенака натрия в терапевтических дозах, оказывает благоприятное влияние на состояние хрящевой ткани суставов (уменьшают отек хряща, в меньшей степени вызывают деструкцию хондроцитов и развитие дефектов хряща с последующим их замещением фиброзной тканью и усиливают пролиферацию хондроцитов), т.е. проявляют хондропротективные свойства.

Таким образом, высокая биологическая активность и низкая токсичность позволяют рекомендовать комбинацию индометацина с тиаотриазолином к дальнейшему исследованию и медицинскому применению как противовоспалительное и анальгетическое средство.

Проведенные доклинические испытания "Индотрилла" в виде таблеток (индометацин 0,015 и тиаотриазолина 0,045), подтвердило его высокий, лечебный эффект [25,26].

Кроме фармакологической несовместимости важными факторами в создании комбинированных фиксированных препаратов являются также факторы

химической и технологической несовместимости.

Для установления химической совместимости необходимо было установить возможность химического взаимодействия между компонентами или образования комплексов, основанных на образовании водородных связей и расчет энергии их взаимодействия.

Химические формулы строения тиаотриазолина и индометацина и нумерация атомов приведены на рис. 1.

Для установления образования возможных комплексов, состоящих из тиаотриазолина с индометацином была использована методика, предложенная Пульманом [17,18] для построения гидратированных комплексов различных органических молекул. На первом этапе находились наиболее низкоэнергетические конформации каждого из компонент комплекса. Для дальнейших расчетов были использованы конформеры, энергия которых не превышала 3 ккал/моль по сравнению с наиболее стабильным конформером. Затем, на основе таких конформеров находились наиболее стабильные конфигурации бинарного комплекса с морфолином. При этом молекула морфолина располагалась во всех возможных местах связывания с другим компонентом, с учетом того, что основными способами взаимодействия компонентов являются водородные связи. Структура всех бинарных комплексов полностью оптимизировалась и среди них отбирались комплексы, энергия которых не превышала 3 ккал/моль по отношению к наиболее стабильному. На заключительном этапе к отобранным бинарным комплексам добавлялся третий компонент. Причем стартовые геометрии тройных комплексов выбирались таким образом, чтобы воспроизвести все возможные водородные связи между компонентами. Геометрия тройных комплексов полностью оптимизировалась без наложения каких либо ограничений. Подобная методика построения многокомпонентных комплексов была недавно успешно использована при исследовании полигидратных комплексов урацила, тимина [20], цитозина [21] и аденина [22].

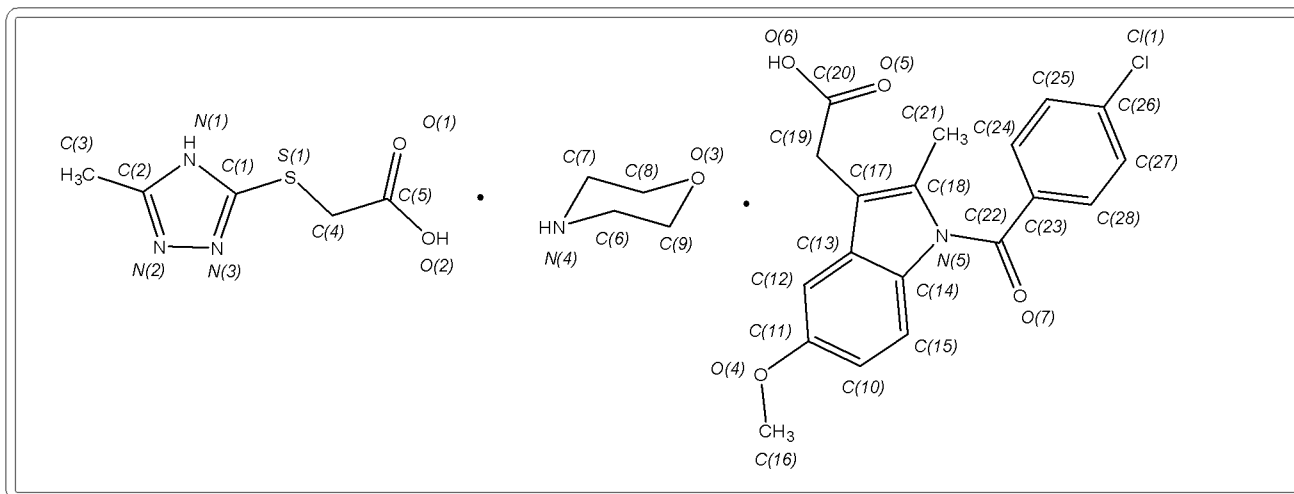


Рис. 1



Все расчеты выполнялись в рамках теории функционала плотности [19] с использованием трехпараметрового обменного функционала Бекке [6] и нелокального корреляционного функционала Ли-Янга-Парра [13,14] (функционал B3LYP). Во всех расчетах использовался стандартный базисный набор cc-pvdz [23]. Достижение минимума на поверхности потенциальной энергии контролировалось расчетом частот нормальных колебаний (собственных значений Гесса), имевших только положительные значения. Расчеты выполнялись методом B3LYP/cc-pvdz.

Энергия межмолекулярных взаимодействий между компонентами тройных комплексов рассчитывалась с учетом ошибки суперпозиций базисных наборов стандартным методом Бойза-Бернарди [7,14].

Все расчеты выполнены с помощью программы PCGAMESS.

Квантово-химические расчеты позволили обнаружить 6 наиболее стабильных комплексов, структура которых представлена на рис. 2. Относительная стабильность комплексов, а также общая энергия взаимодействия между компонентами комплексов приведены в таблице 1. Геометрические параметры водородных связей приведены в таблице 2.

Результаты расчетов свидетельствуют о том, что два наиболее стабильных комплекса, а также комплекс 4 имеют ионную структуру. В этих комплексах происходит перенос протона с карбоксильной группы индометацина на атом азота морфолина, что приводит к образованию сильной зарядово-усиленной водородной связи [10] N(4)-H...O(6). Во всех наиболее стабильных комплексах каждая из молекул образует водородные связи с остальными двумя молекулами комплекса. В молекулах, которые образуют комплекс, присутствуют четыре донора протона (атомы N(1), O(2), N(2) и O(6)) и семь акцепторов протона (атомы N(1), N(2), O(1), O(3), O(4), O(5) и O(7)), которые могут участвовать в образовании классических сильных водородных связей. Таким образом, количество образованных классических водородных связей в комплексах ограничивается количеством доноров протона. Действительно, в боль-

шинстве комплексов образуется четыре классических водородных связи, за исключением комплексов 2 и 6. В комплексе 2 образовано 5 водородных связей за счет того, что один из атомов водорода при атоме азота морфолина участвует в образовании водородных связей вилочного типа с атомами O(1) и N(3). В комплексе 6 этот же атом водорода при N(4) не участвует в образовании водородных связей, и таким образом число классических водородных связей в этом комплексе равно трем. Также в комплексах 2, 5 и 6 образованы связи C-H...X (X = O, N), в которых в качестве донора протона выступают метиленовые группы морфолина и связи C-H хлорфенильного заместителя в молекуле индометацина. Ни в одном из комплексов не образуются водородные связи с участием атомов серы и хлора. Необходимо отметить, что в комплексах 1, 2 и 6 разрушается внутримолекулярная водородная связь в (5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоте, которая характерна для изолированной молекулы.

В целом, не наблюдается связи относительной стабильностью комплексов и энергией взаимодействия между его компонентами. Так, энергия взаимодействия в наиболее стабильном комплексе 1 на 2.0 ккал/моль меньше (по абсолютной величине), чем в комплексе 2, который менее стабилен на 3.6 ккал/моль. В то же время, среди неионных комплексов наибольшую энергию взаимодействия имеет наиболее стабильный комплекс 3. По всей видимости, это свидетельствует о том, что значительный вклад в относительную энергию вносит энергия деформации компонент комплекса при его образовании.

При образовании наиболее стабильного комплекса триазиолина с индометацином (рис. 3) происходит перенос протона с карбоксильной группы индометацина кислоты на атом азота морфолина. В результате этого, атомы кислорода отрицательно заряженной карбоксильной группы являются акцепто-

Таблица 1

Относительная энергия (ΔE , ккал/моль) комплексов триазиолина с индометацином, а также энергия взаимодействия (E_{int} , ккал/моль) между компонентами комплексов по данным метода B3LYP/cc-pVDZ

Комплекс	B3LYP/cc-pVDZ	
	ΔE	E_{int}
1	0	-157.1
2	3.58	-159.1
3	5.16	-30.6
4	5.22	-151.2
5	6.04	-21.3
6	6.07	-25.1

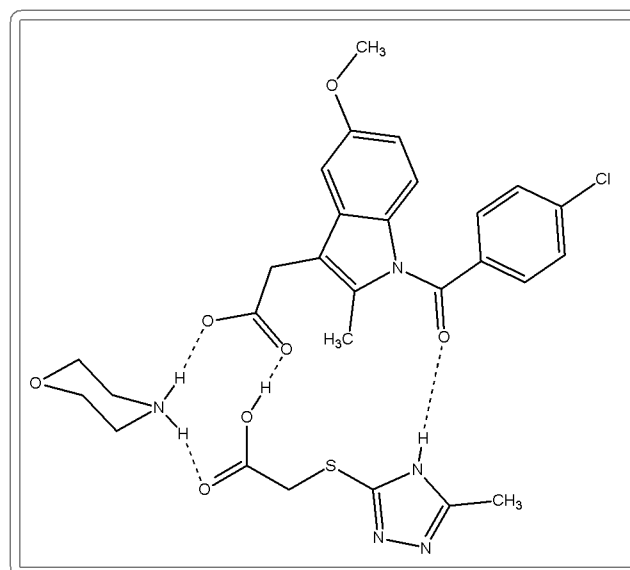


Рис. 3

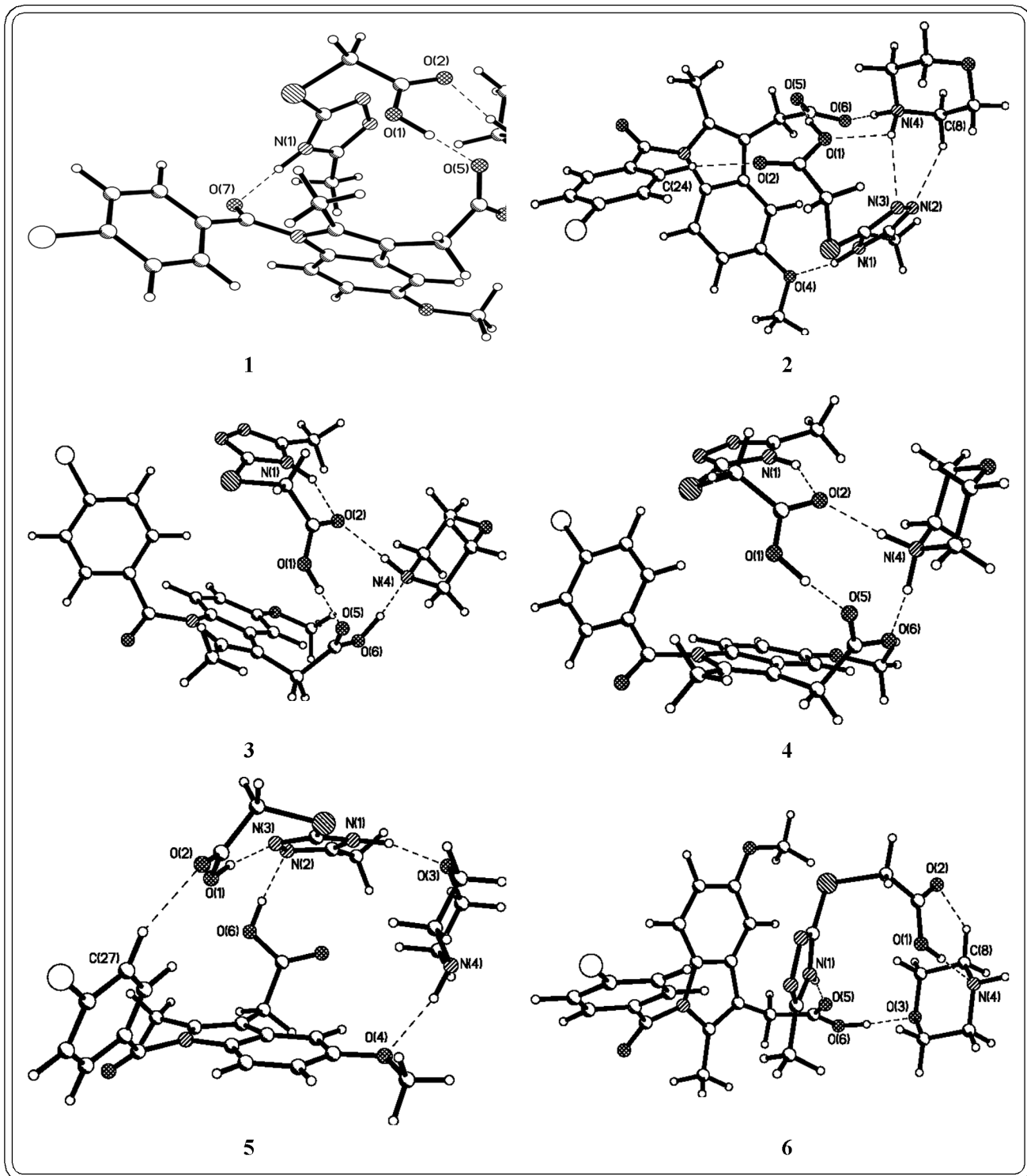


Рис. 2 Структура 6 наиболее стабильных комплексов по данным метода B3LYP/сс-pVDZ. Водородные связи показаны пунктиром

рами двух сильных межмолекулярных водородных связей с атомом кислорода карбоксильной группы (5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоты и положительно заряженным атомом азота морфолина. Две других N-H...N водородных связи, образованных в комплексе, можно характеризовать как связи средней силы.

ВЫВОДЫ

1. Проведены квантово-химические расчеты возможных комплексов тиотриазолина с индометацином.
2. Обоснована целесообразность создания фиксированного комбинированного препарата индометацина с тиотриазолином обладающего противовоспалительным и анальгезирующим действиями.



Геометрические параметры (\AA , $^\circ$) водородных связей в комплексах тиотриазолина с индометацином по данным метода B3LYP/cc-pVDZ

Комплекс	Связь	H...A	D...A	D-H...A
1	O(1)-H...O(5)	1.49	2.52	172
	N(1)-H...O(7)	1.92	2.92	164
	N(4)-H...O(6)	1.56	2.64	171
	N(4)-H...O(2)	1.79	2.81	164
2	O(1)-H...O(5)	1.49	2.51	166
	N(1)-H...O(4)	1.88	2.88	164
	N(4)-H...O(1)	2.27	2.92	119
	N(4)-H...N(3)	2.34	3.20	140
	N(4)-H...O(6)	1.44	2.57	178
	C(8)-H...N(2)	2.31	3.18	136
	C(24)-H...O(2)	2.31	3.27	146
3	O(1)-H...O(5)	1.58	2.59	179
	N(1)-H...O(2)	1.91	2.85	151
	N(4)-H...O(2)	2.07	3.10	179
	O(6)-H...N(4)	1.53	2.60	173
4	O(1)-H...O(5)	1.43	2.48	175
	N(1)-H...O(2)	1.91	2.85	151
	N(4)-H...O(2)	1.87	2.91	172
	N(4)-H...O(6)	1.46	2.57	170
5	O(1)-H...N(3)	1.73	2.71	162
	N(1)-H...O(3)	1.80	2.81	164
	N(4)-H...O(4)	2.18	3.17	163
	O(6)-H...N(2)	1.81	2.78	164
	C(27)-H...O(2)	2.37	3.28	140
6	O(1)-H...N(4)	1.77	2.78	179
	N(1)-H...O(5)	1.85	2.86	165
	O(6)-H...O(3)	1.69	2.69	175
	C(8)-H...O(2)	2.45	3.24	127

ЛИТЕРАТУРА

- Глушак Ю.Н. Применение L-лизина эсцината и тиотриазолина в комплексном лечении ревматических заболеваний // Новости медицины и фармации. - 2003. - №11. - С.139.
- Зупанець І.А. Рациональне застосування не стероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів / Методичні рекомендації. - Харків, 2002. - 23с.
- Симкин Б. Я., Шейхет И. Л.; Квантово-химическая и статистическая теория растворов. Вычислительные методы и их применение. Химия, Москва, 1989.
- Тиотриазолин // Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., и др. -Запорожье-Львов, 2005. - 156 с.
- Akesson A, Akesson B. Hepatotoxic effects of anti-rheumatic drugs in cultured rat hepatocytes // Scand J Rheumatol. - 1984. - Vol. 13., №3. - P.198-202.
- Becke A. D. // J. Chem. Phys. - 1993. - Vol. 98. - P. 5648.
- Boys, S. F. Bernardi, F. // Mol. Phys. - 197. - Vol. 19. - P.553.
- Browning C.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and severe psychiatric side effects // Int. J. Psychiatry Med. - 1996. - Vol.26. - №1. - P.25-34
- Furet Y, Metman EH, Breteau M, Bertrand J. Hepatitis due to nonsteroidal anti-inflammatory agents // Ann Gastroenterol Hepatol (Paris). - 1987. - Vol.23. - №7. - P.367-74
- Gilli P, Bertolasi V., Ferretti V., Gilli G. // J. Am. Chem. Soc. - 1994. - Vol. 116. - P. 909.
- Hiraishi H., Yajima N., Yamaguchi N., et al. Antioxidant protection against oxidant-induced damage in cultured gastric mucosal cells // Gastroenterol. Jpn. - 1993. - Vol.28. - №5. - P.132-138
- Lacroix I., Lapeyre-Mestre M., Bagheri H., Pathak A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care // Fundam Clin Pharmacol. - 2004. - Vol. 18. - №2. - P.201-2066.
- Lee C., Yang W., Parr R. G. // Phys. Rev. B. - 1988. - Vol. 37. - P. 785.

14. Mienlich B., Savin A., Preuss H. // Chem. Phys. Lett. - 1989. - Vol. 157. - P. 200.
15. Meunier A., Levy B., Berthier G. // Theor. Chim. Acta. - 1973. - Vol. 29. - P. 49.
16. Onder G., Pellicciotti F., Gambassi G., Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? // Drugs. - 2004. - Vol. 64. - №23. - P. 2619-2627.
17. Pullman, A.; in Quantum Theory of Chemical Reactions, Ed. R. Daudel, Reidel. Amsterdam, 1980.
18. Pullman, A.; in The New Progress of Quantum Chemistry, Ed. B. Pullman, R. Parr. Reidel. Amsterdam, 1976, p. 149.
19. R. G. Parr and W. Yang, Density-functional theory of atoms and molecules (Oxford Univ. Press, Oxford, 1989).
20. Shishkin, O. V.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Int. J. Mol. Sci., 2000, 1, 17.
21. Shishkin, O. V.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; J. Phys. Chem. A, 2000, 104, 5357.
22. Sukhanov, O. S.; Shishkin, O. V.; Gorb, L.; Podolyan Y.; Leszczynski, J.; J. Phys. Chem. B, 2003, 107, 2846.
23. Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; effects on kidney function. J Clin Pharmacol 1991;31:588-598
24. D. E. Woon and T. H. Dunning Jr., J. Chem. Phys. 98, 1358 (1993).
25. Патент України №76677 від 15.08.06 В.О.Мамчур, І.А.Мазур, О.А.Подплетня, М.А.Волошин, Л.І.Кучеренко та ін. Нестероїдний протизапальний анальгетичний засіб.
26. Патент РФ №2303450 Мамчур В.И., Мазур И.А., Подплетня Е.А., Волошин Н.А., Кучеренко Л.И., Авраменко Н.А. Нестероидное противовоспалительное, анальгетическое средство.

Поступила 15.04.2008г.

Л.І. Кучеренко, О.А. Подплетня, Р.І. Зубатюк, В.П. Марценюк

Шляхи питания створення фіксованого комбінованого препарату протизапальної дії

Проведено квантово-хімічні розрахунки можливих комплексів тіотриазоліну з індометацином. Обґрунтована доцільність створення фіксованого комбінованого препарату індометацину з тіотриазоліном, який має протизапальну та анальгезуючу дію.

Ключові слова: комбінований препарат, індометацин, тіотриазолін, квантово-хімічні розрахунки

L.I. Kucherenko, O.A. Podpletnja, R.I. Zubathuk, V.P. Marcenuk

Ways of creation of the fixed combined preparation with anti-inflammatory action

Quantum-chemical calculations of possible complexes of thyotryazolyn with indometacyn are conducted. Expedience of creation of the fixed combined preparation of indometacynum with thyotryazolynum which possesses anti-inflammatory and analgesic actions is grounded.

Key words: combined preparation, indometacyn, thyotryazolyn, quantum-chemical calculations

Сведения об авторах:

Кучеренко Л.И., к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета;

Подплетня Е.А., к. фарм. н., доцент кафедры фармакологии Днепропетровской медицинской академии;

Зубатюк Р.И., мл. научный сотрудник НТК Институт "Монокристалл" НАН Украины, НПО "Фарматрон";

Марценюк В.П., д. техн. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской информации Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Я. Горбачевского.

Адрес для переписки:

Кучеренко Л.И., 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета.