



форм [5]. При вивченні рН 5% розчину розробленої мазі встановлено, що водневий показник знаходиться в межах 6,0-7,5 (табл. 1).

Кінетична стабільність емульсії залежить від властивостей колоїдно-міцелярного адсорбційного шару, який утворюється емульгаторами, розміру крапель масляної фази, відносної щільності та в'язкості обох фаз. Тому фізико-хімічну стабільність емульсійних мазей першого роду найбільш об'єктивно характеризує дослідження її стійкості до температурних впливів та центрифугування. Проведені дослідження довели, що всі серії мазі глюкокортибону є колоїдно - та термостабільними.

ВИСНОВКИ

1. Структурно-механічними дослідженнями доведено, що мазь глюкокортибону володіє добрими споживчими властивостями (здатність до намазування на шкіру, екструзія з туб).

2. Показано, що розроблений препарат має дуже помірні осмотичні властивості, які будуть сприяти зменшенню набряку тканин.

Відомості про авторів: Рубан Олена Анатоліївна. К.ф.н., доцент кафедри промислової фармации Національного фармацевтичного університету, тел. 67-91-51.

3. Встановлено, що за органолептичними, фізико-хімічними показниками (колоїдна стабільність, термо-стабільність, рН, кислотне число) мазь глюкокортибону відповідає вимогам до даної лікарської форми.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Давтян Л.Д. // Фармацевтичний журнал.-2003.-№3.-С.74-77.
2. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. X.: PIPEГ, 2001.-556с.
3. Кисличенко В.С. Криворучко Е.В. // Вестник проблем современной медицины.-1996.-№3.-С.10-19.
4. Лятунов А.Н., Воловик Н.В.// Фармаком.-2001.-№2.-С.52-61.
5. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халева Е.Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей// Под.ред. проф. И.М.Перцева.-Х.:Изд-во НФаУ: Золотые страницы,2003.-288с.
6. Рубан О.А., Смеляков К.С., Глух С.В.// Фармацевтичний журнал.-2008.-№1.-С.70-72.
7. Andres C. Ndiaye A., Thonas A. et al. // Drug. And Ind. Pharm.-1995.-Vol.21, № 16.-P.1875-1885.
8. Allergy Principles and Practice. : /Ed. By E.Middleton Jr. : 2 Vol.- St. Louis etc. : The C.V. Mosby Company, 1988.-P.891-929.

УДК 615.011:547.857.4

А.В. Таран

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-СУЛЬФАМОИЛ-N- ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Ключеві слова: 4-сульфамойл-N- фенілантранілової кислоти і їх метилові ефіри, гостра токсичність, діуретична активність.

Ключевые слова: 4-сульфамойл-N- фенілантранілової кислоти и их метиловые эфиры, острая токсичность, диуретическая активность.

Key words: 4-sulfamoil-N-fenilantranilovoyi acid and methyl ethers, akute toksicity, diuretic aktyviti.

Проведено експериментальне дослідження впливу на функцію нирок 17 вперше синтезованих сполук у ряду 4-сульфамойл-N-фенілантранілової кислоти та їх метилових ефірів. В експериментах на щурах встановлено, що досліджувані сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження на 12,5-55,2% ($p < 0,05$). Найбільшу активність виявила сполука №6 - 4-сульфамойл-N-4'-метоксифенілантранілової кислоти, яка збільшувала діурез на 55,2% ($p < 0,05$). Похідні 4-сульфамойл-N-фенілантранілової кислоти та їх метилові ефіри є перспективними групами речовин для подальшого проведення синтезу та фармакологічного дослідження з метою створення на їх основі лікарських препаратів які володіють діуретичною активністю.

Проведено експериментальное исследование влияния на функцию почек 17 впервые синтезированных соединений в ряду 4-сульфамойл-N-фенілантранілової кислоти и их метиловых эфиров. В экспериментах на крысах установлено, что исследуемые соединения увеличивали диурез за 4 часа наблюдения на 12,5-55,2%. Наибольшую активность проявило соединение №6 - 4-сульфамойл-N-4'-метоксифенілантранілової кислоти, которое увеличивает диурез на 55,2% ($p < 0,05$). Производные 4-сульфамойл-N- фенілантранілової кислоти и их метиловые эфиры являются перспективными группами веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе лекарственных препаратов обладающих диуретической активностью.

An experimental study of the impact on kidney function 17 first synthesized compounds in a number of 4-sulfamoil-N-fenilantranilovoyi acid and methyl esters. In experiments on rats found that the compounds studied increased diuresis for 4 hours of observation at 12,5-55,2% ($p < 0,05$). The greatest activity detected composite number 6 - 4-sulfamoil-N-4'-metoksyfenilantranilovoyi acid, which increased diuresis at 55,2% ($p < 0,05$). Derivatives of 4-sulfamoil-N-fenilantranilovoyi acid and metylovi aired groups are promising materials for further development of the synthesis and pharmacological research with the aim of building on the basis of drugs having diuretic activity.

В настоящее время важной проблемой клинической медицины является фармакологическая коррекция регуляции баланса натрия и воды в организме. При сердечной недостаточности накопления жидкости чаще наблюдается в интерстициальном пространстве нижних конечностей. У больных артериальной гипертензией применяется комбинированная фармакотерапия, которая чаще включает использование диуретических средств [4, 5, 8, 13].

Активное участие в реализации диуретического эффек-

та производных N- фенілантранілової кислоти связано с их специфическим действием на поч-ки, что обеспечивает торможение реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах и сопровождается уменьшением реабсорбции воды. Тиазидные диуретики действуют главным образом на кортикальный сегмент нефрона и вызывают усиленное выделение ионов натрия и калия. Антигипертензивный эффект частично связан с выведением солей и уменьшением объема циркулирующей плазмы, а также

оказывают спазмолитическое действие на стенки сосудов [9-12]. Извлечение натрия из клеточных мембран артериол приводит к уменьшению набухания и снижению периферического сопротивления сосудов. [2, 7, 14].

Характерным побочным действием диуретиков является гипокалиемия, сопровождающаяся слабостью, головокружением, головной болью, тошнотой, которые ограничивают их практическое применение [5].

На основании выше изложенного был продолжен активный скрининг среди новых производных 4-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты.

Целью данной работы явилось изучение острой токсичности и диуретической активности производных 4-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты.

Материалы и методы. Объектом исследования были выбраны 16 синтезированных соединений в ряду 3-метил-7-алкил-8-пиперазиноксантинов. Острую токсичность данных веществ изучили в опытах на интактных белых мышах массой 18-24 г. ЛД₅₀ вычисляли по методу Кёрбера [7]. Исследование диуретической активности соединений проводили на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г по методу Е.Б.Берхина [1, 3]. Исследуемые вещества вводили животным внутривенно с помощью специального металлического зонда в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов.

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-95", электронных таблиц Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения острой токсичности представлены в таблице 1. Анализ полученных результатов показывает, что среди производных 4-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-10) ЛД₅₀ находилось в интервале от 42 до 125 мг/кг. наименее токсичным оказалось соединение 4, содержащее 4-нитро-группу в неантраниловой части молекулы. Замена нитрогруппы на сульфоамильный (соед. 10), метильный (соед. 3), оксиметильный (соед. 6) приводит к повышению токсичности. Более токсичными оказались большинство метиловых эфиров 4-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 11-18), ЛД₅₀ которых находилось в диапазоне от 31,9 до 52 мг/кг. Наименее токсичным (ЛД₅₀ = 52 мг/кг) в этом ряду было соединение 14, содержащее в фенильном ядре два метильных радикала.

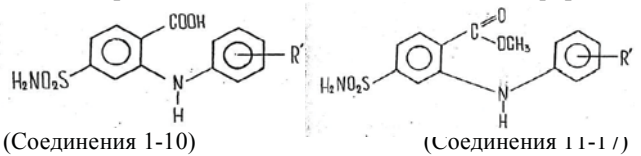
Исследование влияния производных 4-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты на деятельность почек показало, что большинство сульфоамильных производных вызывают увеличение диуреза в условиях водной нагрузки.

В ряду замещенных 4-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты соединения 1, 2, 3, 6, 7 проявляют умеренную диуретическую активность, которая находится в интервале от 7% до 55%. Другие соединения этой группы проявляют антидиуретические свойства, снижая выделение мочи в среднем на 18-69%. Из них вещества с 2'-оксиметильным (соед. 5) радикалом и 2'-бромом (соед. 9) снижают выделение мочи на 69% и 64% и превосходят по антидиуретической активности адиурекрин на 18% и 13%, соответственно.

Метиловые эфиры 4-сульфамоил-N-фенилантранило-

Таблица 1

Острая токсичность производных 4-сульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты и их метиловых эфиров



№ Соединения	Название радикала	Параметры острой токсичности		
		ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M ^г м)	ЛД ₈₄
1.	водород	42,5	62,0±2,9	67,5
2.	3-метил	87,5	105,0±4,4	122,5
3.	4-метил	47,5	65,0±19,7	82,5
4.	2,5-диметил	32,5	50,0±4,4	67,5
5.	2-метокси	95,0	107,5±8,3	145,0
6.	4-метокси	57,5	75,0±4,4	92,5
7.	2-нитро	57,5	95,0±4,4	102,5
8.	4-нитро	97,5	125,0±4,4	132,5
9.	2-бром	33,75	42,5±2,2	52,25
10	4-сульфамоил	97,5	115,0±4,4	132,5
11	водород	33,7	36,9±2,0	46,2
12	4-метил	24,2	34,0±6,8	68,8
13	2-метокси	31,75	35,7±2,3	46,25
14	2,5-диметил	35,0	52,0±8,4	65,0
15	3,5-диметил	23,8	32,5±2,3	41,3
16	2-нитро	28,7	31,9±2,0	41,2
17.	4-нитро	38,75	46,5±3,1	67,5

Таблица 2

Влияние производных сульфоамильных производных фенилантраниловой кислоты на диурез у крыс линии Вистар (n=7)

Соединение №№	Доза, мг/кг	Диурез через ...			
		2 часа		4 часа	
		(M ± m) в мл	в % к контролю	(M ± m) в мл	в % к контролю
1	3,1	1,0±0,11	62,5	3,1±0,27	106,9
2	5,3	1,4±0,24	87,5	3,5±0,30	120,7
3	3,3	1,2±0,19	75,0	3,7±0,34	127,6
4	2,5	0,3±0,1	18,7	2,4±0,12	82,7
5	5,4	0	0	0,9±0,08	31,0
6	3,8	1,7±0,19	106,2	4,5±0,26	155,2
7	4,8	1,3±0,23	81,2	3,9±0,38	134,5
Контроль		1,6±0,18	100,0	2,9±0,15	100,0
8	6,3	0,8±0,17	53,3	2,2±0,24	68,7
9	2,2	0,2±0,09	13,3	1,1±0,08	34,3
10	5,8	0,2±0,07	13,3	1,9±0,19	59,4
11	1,9	0,9±0,25	60,0	2,6±0,26	81,2
12	1,7	1,7±0,26	113,3	4,1±0,37	128,1
13	1,8	1,1±0,21	73,4	4,7±0,30	146,9
14	2,6	2,4±0,17	160,0	3,6±0,31	112,5
Контроль		1,5±0,12	100	3,2±0,22	100
15	1,7	0,4±0,14	25,0	1,7±0,21	63,3
16	1,6	1,7±0,25	106,3	4,1±0,35	136,6
17	2,4	2,0±0,21	125,0	4,6±0,4	153,4
Фуросемид	10,0	5,4±0,62	337,5	11,2±0,72	361,2
Гипотиазид	25,0	2,5±0,30	156,3	5,6±0,27	181,6
Адиурекрин	10,0	0,6±0,11	37,5	1,6±0,18	51,6
Контроль	-	1,6±0,15	100	3,1±0,24	100



вой кислоты (соед. 12-14, 16, 17) вызывают увеличение диуреза на 12-53%. Отсутствие в фенильном кольце заместителей (соед. 11) или одновременное введение в 3', 5'-положение метильной группы (соед. 15) приводит к уменьшению выделения мочи крысами на 37% и 19% за 4 часа.

ВЫВОДЫ

1. Производные 4-сульфоамил-N- фенилантраниловой кислоты и их метиловые эфиры оказывают разнонаправленное действие на функцию почек. Соединение №6 - 4-сульфоамил-N- 4'-метоксифенилантраниловой кислоты, которое увеличивает диурез на 55,2%.

2. Производные 4-сульфоамил-N- фенилантраниловой кислоты и их метиловые эфиры являются перспективными группами веществ, для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе диуретических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. - М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.

. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 256 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.

6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.

7. Шейман Д.А.. Патофизиология почки. – Пер. с англ.; 2-е изд., испр. – М.-СПб.: БИНО – Невский Диалект, 1999. – 206 с.

8. Flack J.M. // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61, № 12. – P. 2093-2102.

9. Malacco E, Omboni S. // Adv. Ther. – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 1006-1015.

10. Ofili E.O., Cable G., Neutel J.M. // J. Womens Health. – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 931-938.

11. Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y // J. Hypertens. Res. – 2007. – Vol. 30, №9. – P. 831-837.

12. Fujisava T., Kato Y., Terada A. et al. // J. Asthma. – 2002. – Vol. 39, №1. – P. 21-27.

13. Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. // Blood Press. – 2008. – Vol. 24, №1. – P. 1-9.

14. Wong S.G., Card J.W., Racz W.J. // Toxicol. Lett. – 2000. – Vol. 116, № 3. – P. 171-181.

УДК 615.454.2:543:866:616.32

В.О. Тарасенко, Л.Л. Давтян

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЦЕФТРИАКСОНУ ТА НІМЕСУЛІДУ МЕТОДОМ IN VITRO

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ключові слова: константа швидкості, концентрація, діюча речовина, період напіввивільнення, фармакокінетика, лікарський засіб, діаліз, німесулід, гель.

Key words: constant to velocities, acting material, period of liberation, farmakokinetics, medicinal facility, dialysis, nimesulide, a gel.

Проведені кінетичні дослідження методом діалізу через напівпроникнену мембрану щодо вивільнення діючих речовин із досліджуваного лікарського засобу (гель) з метою встановлення фармакокінетичних показників.

Проведені кінетичні дослідження методом діалізу через напівпроникнену мембрану в отношении высвобождения действующих веществ из исследуемого лекарственного средства (гель) с целью установления фармакокінетических показателей.

They are organized kinetic studies by method dialysis through half permeable membrane as to liberation acting material from under investigation medicinal preparation (gel) for the reason determinations farmakokinetics factors.

Фармакокінетика відіграє значну роль у фармації. Дослідження залежності швидкості реакції від різних факторів дає можливість інтенсифікувати технологічні процеси виготовлення лікарських засобів (ЛЗ). Фармакокінетичні дослідження, пов'язані з вивченням швидкості засвоєння і виведення ЛЗ із організму, дозволяють інтерпретувати механізми їх фізіологічної дії [3, 5].

Кінетичні закони хімічних процесів лежать в основі оптимізації пошуку діючих речовин, дають можливість вивчати реакційну здатність, встановлювати механізми хімічної взаємодії [4, 6]. Тому предметом наших досліджень є експериментальне вивчення впливу температури та інших параметрів на швидкість розкладу діючих речовин, зокрема, німесуліду, що дозволяє науково обґрунтувати і визначити строки придатності ЛЗ, знайти фактори, які сприяють його стійкості, обрати раціональну технологію виготовлення.

Для вивчення фармакокінетичних параметрів ЛЗ використовували метод in vitro який характеризує повноту вивільнення активних речовин із лікарської форми (ЛФ) в модельну рідину і живильне середовище, в кров, або в тканини. Методами in vitro встановлювали порядок кінетичної реакції для вибору моделі визначення фармакокінетичних параметрів методом in vivo.

© В.О. Тарасенко, Л.Л. Давтян, 2008

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення кінетичних параметрів ЛЗ проводили методом діалізу через напівпроникнену мембрану. Для цього застосовували камеру, яка складалася з двох циліндрів, діаметром 50 та 70 мм відповідно кожний [1, 4].

Кінетичні властивості зразків вивчали за допомогою біологічної мембрани (обезжирена кишка) при температурі $34 \pm 1^\circ\text{C}$.

Для визначення кінетичних параметрів ЛЗ з однієї сторони діалізної біологічної мембрани рівномірним шаром поміщали наважку досліджуваного зразка (гелю близько 5 г). Внутрішній циліндр разом із зразком поміщали до діалізної камери, в яку заздалегіть наливали певну кількість води. Підтримування постійної температури здійснювали за допомогою спірального теплообмінника, зв'язаного з ультратермостатом – УТ-15. Камеру поміщали між трубами теплообміннику і всю систему закривали в спеціальну коробку з пенопласту, що забезпечувало термоізоляцію. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через певні проміжки часу до постійної маси на аналітичних вагах із точністю до $\pm 0,01$ г. Після відбору проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (50 мл) і нові проби брали через 60, 120, 240, 480, 720, та 1440 хв.

Визначення діючих речовин проводили відповідно до Ph. Eur методом ВЕРХ [2].