УДК 547.192:615.015.35

А.Г. Каплаушенко, Т.О. Панасенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Б.А. Самура, В.В. Шикова

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ 5-R1-4-R2-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ НА ТРИВАЛІСТЬ ЕТАМІНАЛНАТРІЄВОГО СНУ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *1,2,4 - тріазоли, депримуюча активність.*
Ключевые слова: *1,2,4 – триазолы, депримирующая активность.*
Keywords: *1,2,4 - triazole, deprimic activity.*

Вивчено депримуючу активність 5-R1-4-R2-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. Встановлені закономірності відносно будови досліджуваних сполук і показників їх депримуючої активності.

Изучена депримирующая активность 5-R1-4-R2-1,2,4-триазол-3-тионов и их тиопроизводных. Установлены закономерности относительно строения исследованных соединений и показателей депримирующей активности.

We have deprimic activity of the 5-R-4-R1-1,2,4-triazol-3-thions. We have established the regularities between the receiving substances structure and their deprimic activity indicators.

Відомо, що на основі 1,2,4-тріазолу останнім часом синтезовано велику кількість нових 3-тіо і 4-аміно-похідних [4-7], серед яких знайдені сполуки, що мають високі показники фармакологічної активності. Також слід відзначити, що похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону і 4-аміно-1,2,4-тріазолу є нетоксичними або малотоксичними речовинами [1, 2]. Нами зроблено узагальнення відносно залежності депримуючої активності речовин, що синтезовані впродовж минулих років від їх будови [2]. Спираючись на досвід попередніх досліджень з метою створення нових оригінальних лікарських препаратів нами синтезовано ряд 5-R_1-4-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних, для яких вивчено нейротропну активність.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проводились на кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (завідувач кафедри, професор Самура Б.А.).

Для вияснення нейротропної активності нами був використаний метод вивчення взаємодії з барбітуратами та аналептиками синтезованих сполук. Досліди були проведені на інтактних білих нелінійних щурах різної статі вагою 140-210 г по 7 тварин в кожній серії. Контрольним групам вводили внутрішньочеревно етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг і їх час наркотичного сну приймали за 100%. Водорозчинні сполуки розчиняли у фізіологічному розчині і вводили внутрішньочеревно. Сполуки, що нерозчинні в воді, вводили у вигляді суспензії, стабілізованої твіном-80 за допомогою металевого зонду в шлунок. Всі досліджувані речовини вводили в дозі 1/10 від $ЛД_{50}$ [1]. Через 30 хвилин внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій (30 мг/кг). Про час дії етамінал-натрієвого сну судили за терміном, протягом якого тварина знаходилась у боковому положенні, з моменту втрати рефлексу перевертання. Як еталони порівняння використовували аміназин і кофеїн-бензоат натрію, які вводили в дозах 5 та 10,0 мг/кг відповідно [4]. Математичну обробку отриманих даних проводили статистичним методом з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені досліди показали, що нові похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону (*табл. 1-6*) в своїй більшості призводять до подовження етамінал-натрієвого сну піддослідних тварин.

На депримуючу активність 5-R_1-4-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних значною мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, так і природа замісників по атому сірки при C_3-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Щодо нейролептичної активності 5-R_1-4-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Іа-к, табл. 1), слід відзначити, що сполуки даного ряду практично не впливають на тривалість етамінал-натрієвого сну. Деякі з них, як наприклад 4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіон (Іа) і 4-феніл-1,2,4-трпіазол-3-тіон (Іб), що містять лише один замісник при молекулі 1,2,4-тріазол-3-тіону мають навіть незначний аналептичний ефект. Заміна метильного чи фенільного радикалів при четвертому атомі нітрогену 1,2,4-тріазолового кільця на 4-бромфенільний замісник, або радикал 2-метоксифеніл (сполуки Ів, г) призводить до підвищення нейролептичної активності. Подальше моделювання структури 4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів - введення в п'яте положення тріазолового циклу піридинових або 4-нітрофенільних замісників не змінює, або знижує нейротропну дію отриманих речовин (тіони Ід, є, і, к). Натомість відновлення нітрогрупи до аміногрупи – перехід до 5-(4-аміно)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Іж, з) значно подовжує термін етамінал-натрієвого сну піддослідних тварин.

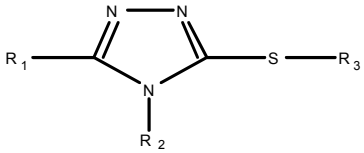
Алкілування 1,2,4-тріазол-3-тіонів галоїдними алканами – перехід до 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (ІІа-з) практично не впливає на тривалість етамінал-натрієвого сну. Слід відзначити, що збільшення числа вуглецевих атомів алкільного радикалу у 3-алкілтіо-4-феніл-1,2,4-тріазолів (ІІб-є) знижує показник аналептичної активності сполук даного ряду.

Введення по атому сірки 1,2,4-тріазол-3-тіонів радикалів ароматичного і гетероциклічного характеру, на відміну від алкілування галогеналканами, призводить до підвищення нейролептичної дії отриманих 3-арилтіо-1,2,4-тріазолів (ІІІа-г, табл. 1) і 3-гетерилтіо-4-R_2-5-R_1-1,2,4-тріазолів (ІІІд-к, *табл. 1*). При цьому встановлено, що 4-(4-бромфеніл)-3-(4-нітрофеніл)тіо-1,2,4-тріазол (ІІІг), майже дорівнює, а 3-(1-метил-4-нітроімідазоліл-5)тіо-4-(4-бромфеніл) -5-(4-піридил) -1,2,4-тріазол перевищує за своєю активністю дію еталону порівняння – аміназину. Щодо взаємозв'язку між досліджуваною біологічною дією і характером замісників в ядрі 1,2,4-тріазолу, то вони аналогічні тим, що виявлені у 5-R_1-4-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Іа-к).

© [illegible] 2008

Таблиця 1

Депримуюча активність 5-R_1-4-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Іа-к), 5-R_1-4-R_2-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (IIа-з), 5-R_1-4-R_2-3-арилтіо-1,2,4-тріазолів (IIIа-г), 5-R_1-4-R_2-3-гетерилтіо-1,2,4-тріазолів (IIIд-к)

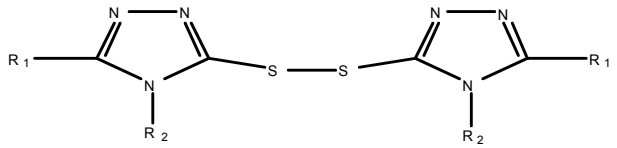


№ спо-лук	R_1	R_2	R_3	Час сну, хв	% активності
Іа	H	CH_3	H	76+0,87	90,5
Іб	H	C_6H_5	H	80±1,11	95,2
Ів	H	C_6H_4Br-4	H	92+1,51	109,5
Іг	H	$C_6H_4OCH_3$-2	H	94±0,58	111,9
Ід	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	H	83±0,79	98,8
Іє	$C_6H_4NO_2$-4	$C_6H_4OCH_3$-2	H	83+0,85	98,8
Іж	$C_6H_4NH_2$-4	C_6H_5	H	95+0,95	113,1
Із	$C_6H_4NH_2$-4	$C_6H_4OCH_3$-2	H	102±1,62	121,4
Іі	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	H	90+1,23	107,1
Ік	C_5H_4N-4	C_6H_4Br-4	H	91±1,43	108,3
IIа	H	CH_3	C_8H_{17}	79+1,15	97,5
IIб	H	C_6H_5	C_2H_5	74+0,72	88,1
IIв	H	C_6H_5	C_3H_7-i	71±0,31	84,5
IIг	H	C_6H_5	C_6H_{13}	82±1,20	96,4
IIд	H	C_6H_5	C_5H_{11}	76±0,69	90,5
IIє	H	C_6H_5	$C_{10}H_{21}$	87±0,87	107,4
IIж	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	C_8H_{17}	93±2,39	114,8
IIз	C_5H_4N-4	C_6H_4Br-4	C_8H_{17}	91±1,15	112,3
IIIа	H	C_6H_5	$C_6H_4NO_2$-4	89±1,29	109,8
IIIб	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	$C_6H_4NO_2$-4	96±1,77	118,5
IIIв	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	$C_6H_4NO_2$-2	101±1,86	124,7
IIIг	H	C_6H_4Br-4	$C_6H_4NO_2$-4	105±0,98	129,6
IIIд	H	CH_3	C_5H_4N-2	86±1,62	106,1
IIIє	H	CH_3	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	86±1,43	106,2
IIIж	H	CH_3	2-етокси-6-нітроакридиниил-9	94±1,14	116,0
IIIз	H	C_6H_5	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	87±1,90	107,4
IIIі	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	102±2,30	125,9
IIIк	C_5H_4N-4	C_6H_4Br-4	1-метил-4-нітро-імідазоліл-5	111±1,29	137,0

Окиснення 5-R_1-4-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіонів (I) до відповідних 5-[(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл]-1,2,4-тріазолів (IVа-д, табл. 2) приводить до появи сполук, які практично не впливають на тривалість етамінал-натрієвого сну.

Таблиця 2

Депримуюча активність 5-[(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл]-1,2,4-тріазолів (IVа-д)



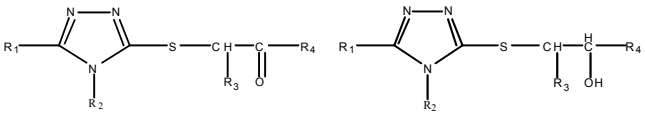
№ сполук	R_1	R_2	Час сну, хв	% активності
IVа	C_5H_4N-2	C_6H_5	81±0,87	96,4
IVб	C_6H_5	C_6H_5	88±0,98	104,8
IVв	H	$C_6H_4OCH_3$-2	83±1,15	98,8
IVг	H	CH_3	78±0,53	92,8
IVд	$C_6H_4NO_2$-4	$C_6H_4OCH_3$-2	77±0,38	91,7

Перехід до 3-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазолів Vа-з (*табл. 3*) супроводжується різким підвищенням нейролептичної активності в разі введення залишків 4-нітрофенацилброміду. Алкілування тіонів (I) 3-хлоро-2,3-дифенілпропеном-1 (речовини Vб, г, є) також подовжує тривалість етамінал-натрієвого сну тварин, але не значним чином.

Відновлення 2-(4-R_1-5-R_2-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R_3-2-R_4-етанонів (Vв, г, є) до 2-(4-R_1-5-R_2-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R_3-2-R_4-етанолів (Vі-л, табл. 3) у всіх випадках супроводжується підвищенням нейротропної дії, але отримані сполуки за своєю активністю не перевищують активність еталону порівняння - аміназину.

Таблиця 3

Депримуюча активність 2-(4-R_1-5-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіо)-1-R_3-2-R_4-етанонів (Vа-з), 2-(4-R_1-5-R_2-1,2,4-тріазол-3-тіо)-1-R_3-2-R_4-етанолів (Vі-л)



N сполук	R_1	R_2	R_3	R_4	Час сну, хв	% активності
Vа	H	CH_3	H	$C_6H_4NO_2$-4	100±0,53	121,9
Vб	H	CH_3	C_6H_5	C_6H_5	89+0,22	109,9
Vв	H	C_6H_5	H	$C_6H_4NO_2$-4	80±0,68	98,8
Vг	H	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	85±1,05	104,9
Vд	H	C_6H_4Br-4	H	$C_6H_4NO_2$-4	102±0,87	124,4
Vє	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	84±1,45	103,7
Vж	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	H	$C_6H_4NO_2$-4	77±1,00	95,1
Vз	C_5H_4N-4	C_6H_4Br-4	H	$C_6H_4NO_2$-4	100±0,65	121,9
Vі	H	C_6H_5	H	$C_6H_4NO_2$-4	84±1,00	102,4
Vк	H	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	90±0,76	109,8
Vл	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	98±0,93	119,5

При взаємодії 4-R_2-5-R_1-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Іа, б, д, і) з хлорацетатною кислотою – перехід до 2-(4-R_2-5-R_1-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот (VIа-г, *табл. 4*) у всіх випадках супроводжується підвищенням показника нейролептичної активності отриманих речовин. Серед 2-(4-R_2-5-R_1-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот найвищу активність має 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатниа кислота (VIг).

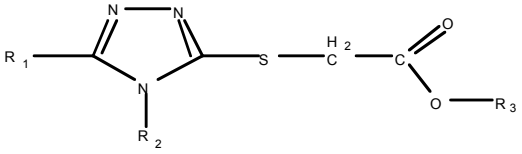
Етерифікація кислот (VIб, д) спиртами практично не впливає на тривалість етамінал-натрієвого сну (сполуки VIIа-г).

Щодо нейролептичної активності солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот, вона знаходиться на рівні 103-146,4%. При цьому солеутворення, як правило, супроводжується підвищенням нейротропної активності. Слід відзначити, що серед солей найменшу нейролептичну дію має кальцієва сіль 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатної кислоти (VIIIк), найбільш активними виявились солі кислот (VIIIг, д, л, м), що містять катіони амонію чи трибутиламонію. Найвищу нейротропну дію серед солей тіоацетатних кислот виявляє морфоліній 2-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетат. Дана сполука більш ніж на 10% перевищує за своєю активністю дію аміназину.

©ⁱ .ᶜ . ˣ ΔTOΔΨЄ I PΞΣ, ´. ɔ. ЄΔPΔΦI PΞΣ, ˏ .ᶜ . ˣ PMЄ, ɔ.ˏ ЄΔPΔΦI PΞΣ, ᵒ .ⁱ . ; ΔΠΨΥΔ ᵘ .ᵘ . ´I MΕΣZΔ 2008

Таблиця 4

Депримуюча активність 2-(4-R_2-5-R_1-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот (VIа-г), їх естерів (VIIа-г) і солей (VIIIа-о)

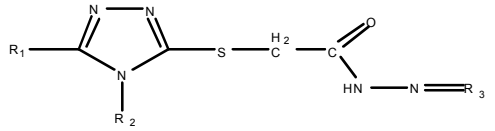


N сполук	R_1	R_2	R_3	Час сну, хв	% активності
VIа	H	CH_3	H	79±0,69	94
VIб	H	C_6H_5	H	91±1,05	108,3
VIв	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	H	88±1,53	104,8
VIг	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	H	94±0,38	119,9
VIIа	H	C_6H_5	CH_3	85±0,95	104,9
VIIб	H	C_6H_5	C_4H_9-i	89±0,76	109,9
VIIв	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	CH_3	99±2,00	119,9
VIIг	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	C_4H_9	86±2,27	106,2
VIIIа	H	C_6H_5	Na	93±0,95	110,7
VIIIб	H	C_6H_5	Mg	105+0,79	125,0
VIIIв	H	C_6H_5	піперідиній	89±1,23	106,0
VIIIг	H	C_6H_5	трибутиламоній	113±0,98	134,5
VIIIд	H	C_6H_5	амоній	109±0,62	129,8
VIIIє	H	C_6H_5	морфоліній	123±0,78	146,4
VIIIж	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	Na	96±1,20	114,3
VIIIз	$C_6H_4NO_2$-4	C_6H_5	морфоліній	105±0,87	125,0
VIIIі	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	Na	101±0,62	120,2
VIIIк	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	Ca	87±1,68	103,6
VIIIл	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	амоній	110±1,00	131,0
VIIIм	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	трибутиламоній	112±1,59	133,3
VIIIн	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	морфоліній	102+0,44	121,4
VIIIо	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	піперідиній	97±0,62	115,5

Реакція утворення гідразиду 2-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної кислоти (IXа) на відміну від синтезу естерів супроводжується підвищенням нейротропної активності. Подальша конденсація гідразиду (IXа) з альдегідами (4-хлорбензальдегід, 4-нітробензальдегід, 4-метоксибензальдегід і 4-диметиламінобензальдегід) призводить до зниження нейротропної активності отриманих бензіліденгідразидів (IXб-д, *табл. 5*).

Таблиця 5

Депримуюча активність гідразиду (IXа) і іліденгідразидів (IXб-д)2-(4-R_1-5-R_2-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот

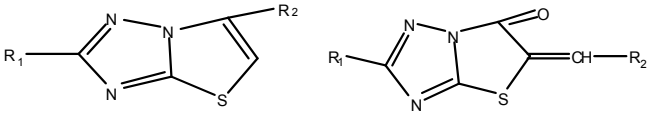


№ сполук	R_1	R_2	R_3	Час сну, хв	% активності
IXа	H	C_6H_5	H_2	1011,20	124,7
IXб	H	C_6H_5	CHC_6H_4Cl-4	881,21	108,6
IXв	H	C_6H_5	$CHC_6H_4NO_2$-4	950,44	117,3
IXг	H	C_6H_5	$CHC_6H_4OCH_3$-4	910,58	112,3
IXд	C_5H_4N-4	$C_6H_4OCH_3$-2	$CHC_6H_4N(CH_3)_2$	690,85	85,2

Циклізація 2-(5-R_1-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-етанонів до 2-R_1-6-R_2-тіазоло(3,2-в)-1,2,4-тріазолів (Ха, б) не призводить до будь яких змін досліджуваної активності отриманих речовин. Натомість циклізація 2-(5-R_1-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот до 5-іліден-2-R_1-тіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6-онів призводить до підвищення нейротропної активності біциклічних похідних (Хв-ж, *табл. 6*).

Таблиця 6

Депримуюча активність похідних тіазоло(3,2-в)-1,2,4-тріазолу



Ха, б Хв-ж

N сполук	R_1	R_2	Час сну, хв	% активності
Ха	$C_6H_4NO_2$-2	$C_6H_4NO_2$-4	91±2,07	112,3
Хб	$C_6H_4NO_2$-4	$C_6H_4NO_2$-4	87±1,21	107,4
Хв	$C_6H_4NO_2$-2	H_2	101±0,69	124,7
Хг	$C_6H_4NO_2$-4	H_2	104±0,72	128,4
Хд	$C_6H_4NO_2$-4	CHC_6H_5	99±1,46	122,2
Хє	$C_6H_4NO_2$-4	$CHC_6H_4OCH_3$-2	104±0,72	128,4
Хж	$C_6H_4NO_2$-4	CHC_6H_3OH-4- OCH_3-3	109±1,153	134,6

Таблиця 7

Результати тривалості сну контрольної групи тварин, або при використанні еталонів порівняння – аміназину чи кофеїну-бензоату натрію

№ сполук	*Час сну в хвилинах*	*В % до контролю*	*Сполуки*
Контроль 1	84,0±0,79	100	Іа-к; IIб-д; IVа-д
Аміназин, 5,0	111,0±0,72	132,1	
Кофеїн-бензоат натрію, 10,0	47,0±0,98	55,9	
Контроль 2	81,0+0,87	100	IIа, є-з; IIIа-к; IXд
Аміназин, 5,0	109,0+0,85	134,5	
Кофеїн-бензоат натрію, 10,0	43,0+0,44	53,1	
Контроль 3	84,0+2,59	100	VIа-г; VIв; VIIIа-о
Аміназин, 5,0	111,0+1,29	132,1	
Кофеїн-бензоат натрію, 10,0	47,0+0,62	55,9	
Контроль 4	81,0+1,89	100	Vб-г, є, ж; VIIа, б, г; IXа-г; Ха-ж
Аміназин, 5,0	109,0+0,95	134,5	
Кофеїн-бензоат натрію, 10,0	43,0+0,44	53,1	
Контроль 5	82,0+0,53	100	Va, д, з-л
Аміназин, 5,0	107,0+1,13	130,5	
Кофеїн-бензоат натрію, 10,0	42,0+1,4	51,2	

ВИСНОВКИ

1. Досліджено вплив 78 сполук – 1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних та тривалість етамінал-натрієвого сну. Встановлені закономірності відносно будови і досліджуваної активності отриманих речовин.

2. Введення по атому сірки 1,2,4-тріазол-3-тіонів радикалів ароматичного і гетероциклічного характеру, на відміну від алкілування галогеналканами, призводить до підвищення нейролептичної дії отриманих 3-арилтіо-1,2,4-тріазолів і 3-гетерилтіо-4-R_2-5-R_1-1,2,4-тріазолів.

3. Найбільш активними нейролептиками серед солей виявились сполуки, що містять в своєму складі катіони амонію чи трибутиламонію.

4. Циклізація 2-(5-R_1-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот до 5-іліден-2-R_1-тіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6-онів призводить до підвищення нейротропної активності.

©ⁱ .ᶜ . ˣ ΔΤΟΔΨΈ І РΣ, ´. ɔ. ϵΔΡΔΦІ РΣ, ˛ .ᶜ . ˣ РМÉ, ɔ. ϵΔΡΔΦІ РΣ, ᵒ .ⁱ . ; ΔΠΨΥΔ ᵘ .ᵘ . ´І МΣΖΔ 2008

ЛІТЕРАТУРА

1. Гостра токсичність 5-R_1-4-R_2-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних / *Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін.* // Збірник наук. статей, всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення в галузі аналітичної, судово-медичної, клін. токсикології та наркології» - Запоріжжя, випуск XX 2007 – С. 70 - 79
2. *Каплаушенко А.Г.* Будова та гостра токсичність аміно- і тіо- похідних 1,2,4-тріазолу // Зап. медич. журн. - 2007. - № 1/2007(40). - С. 104-107.
3. *Каплаушенко А.Г.* Будова та депримуюча активність тіо- і амінопохідних 1,2,4-тріазолу // Зап. фармац. журн. - 2007. - № 7/2007. - С. 109-112.
4. *Панасенко О.І.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. доктора фармац. наук. - К., 2005. - 396 с.
5. Pat.6534252 USA, МПК7 G 03, C 7/46. Color photographic element comprising a common chromogenic coupler/ *Szajewski Richard P., Irving Lyn M.* — № 09/871310; Заявл. 31.05.2001; Опубл. 18.03.2003; НПК 430/383.
6. Pat.6570014 USA, МПК7 C 07 D 487/04. Process for preparing triazolopyrimidine derivatives/Chen Chien-Hsing, Yeh Chun-Lin, Chuang Yu-Hwa. — № 10/134504; Заявл. 30.04.2002; Опубл. 27.05.2003; НПК 544/263.
7. Pat.6645918 USA, МПК7 A 01 N 43/54,C 07 D 487/04. N-([1,2,4-Triazoloazinyl)thiophenesulfonamide compounds and their use as herbicides/Arndt Kim E., Johnson T., Ouse D. — № 10/326730; Заявл. 19.12.2002; Опубл. 11.11.2003; НПК 504/241.

Відомості про авторів:
Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, завідувач кафедри УЕФ ЗДМУ;
Панасенко О.І., д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
Самура Б.А. д. фарм. н., завідувач кафедри клінічної фармакотерапії НФаУ
Каплаушенко А.Г., к. фарм. н., асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
Панасенко Т.О., магістр кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ;
Шикова В.В., к. фарм. н., доцент кафедри клінічної фармакотерапії НФаУ.
Адреса для листування:
Каплаушенко Андрій Григорович, 69035 м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, E-mail: kaplaushenko@ukr.net,
тел. (0612) 34-22-61

УДК 615.31: 547.792].012.014.21

Л.І.Кучеренко

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК КАРДІОТРИЛУ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Запорізький державний медичний університет, НВТ «Фарматрон»

Ключові слова: *кардіотрил, таблетки, допоміжні речовини, пряме пресування.*
Ключевые слова: *кардиотрил, таблетки, вспомогательные вещества, прямое пресование.*
Keywords: *cardiotrile, pills, auxiliary matters, direct pressing.*

Вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин із 5 технологічних груп на основні фармако-технологічних показників таблеток кардіотрилу. Для розробки оптимального складу і технології таблеток кардіотрилу з кожної досліджуваної групи відібрані кращі допоміжні речовини.

Изучено влияние 25-ти вспомогательных веществ из 5 технологических групп на основании фармако-технологичекских показателей таблеток кардиотрила. Для разработки оптимального состава и технологии таблеток кардиотрила из каждой исследуемой группы оттобраны лучшие вспомогательные вещества.

The influence of 25 auxiliary matters of 5 technological groups on the basic pharmakological-technological indexes of cardiotrile pills was studied . For with development of optimum composition and manufacturing techniques of cardiotrile pills with each investigated group the best auxiliary matters were selected.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце по інвалідізації та смертності населення [1,2,18,19] промислово розвинутих країн світу, в тому числі і в Україні. Ішемія міокарда утворюється при наявності дисбалансу між енергопостачанням міокарда та його метаболітними потребами. При ішемії змінюється біохімізм енергоутворювання в кардіоміоцитах, порушуються обмінні процеси, знижується ефективність функціонування клітин, що в свою чергу, приводить до зниження ефективності роботи серця. Основною ціллю при медикаментозній корекції ІХС - є усунення неузгодженості між потребою міокарда в кисні та його доставкою [2,3,4,5,6,12,16,19-22]. Оптимальне медикаментозне лікування ІХС досягається за рахунок використання антиангінальних препаратів. В теперішній час, у кардіологічної практиці β-адреноблокатори є одними з найбільш ефективних лікарських засобів, щодо лікування різноманітних форм ІХС, не поступаючись, при стабільній стенокардії напруження, нітратам та антагоністам кальцію. На особливу увагу з цієї групи препаратів заслуговують «гібридні» α- β-адреноблокатори - лабеталол, проксодолол, ділевалол, а також карведілол [3,16,18,20,22]. Серед нових біологічно активних сполук, які синтезовані в Запорізькому державному медичному університеті, особливо відзначимо речовину „Кардіотрил" (робоча назва - Трианол), яка має противоішемічну, антиадренергічну, вазодиляторну, антиоксидантну, фібринолітичну і мембраностабілізуючу дію. При проведенні широких доклінічних досліджень встановлено[9,10,13-15,17], що кардіотрил [бромід 1-(β-фенілетил)-4-(4'-диметиламінобензиліден-аміно)-1,2,4-триазолію] поліпшує кардіогемодинаміку при ішемічних порушеннях міокарда. Подібний вплив на кардіогемодинаміку в нормі при ішемічній патології вигідно відрізняють кардіотрил від стандартних β-адреноблокаторів і блокаторів кальцієвих каналів. Кардіотрил повністю попереджає розвиток сер-

© ´ ¸ × ¶ôÌ ¥Ì ¥Σ, 2008