ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.31:547.792’82’532]:544.4

А. Г. КАПЛАУШЕНКО, д-р фарм. наук, доцент
Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПІРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, фармакокінетика, морфолініл

Впровадження в медичну практику нових високоефективних лікарських засобів є важливою складовою сучасної науки. Дослідження в ряді водорозчинних сполук – похідних 1,2,4-триазолу є перспективним напрямом рішення даної проблеми. На сьогодні відомо, що морфолініл 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (Тіометрізол) є досить активною в біологічному аспекті речовиною [3, 4]. Розроблено також метод кількісного визначення даної сполуки в субстанції [5]. Подальше впровадження морфолініл 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (Тіометрізолу) в медичну або ветеринарну практику потребує додаткових поглиблених досліджень фармакодинаміки цієї сполуки, що і стало **метою** роботи.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення фармакодинаміки морфолініл 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (Тіометрізолу) здійснювали на 10 кролях масою від 1,9 кг до 2,4 кг.

Під час проведення експерименту було використано такі нормативні документи: рекомендації комітету з біоетики МОЗ України з експериментальної роботи з використанням тварин, рекомендації ВООЗ, рекомендації Європейської конвенції по захисту тварин, яких використовують в експериментальних цілях [1], а також «Методичні рекомендації по доклінічному вивченню потенційних лікарських засобів» [2].

Морфолініл 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат вводили одноразово внутрішньом’язово в концентрації 50 мг/кг.

Потім через 15 хв, 45 хв, 1 год, 3 год, 6 год, 8 год, 12 год, 24 год з вушної вени забирали кров в кількості 0,1–0,2 мл. В пробірку з кров’ю додавали 2 мл 96% етанолу та центрифугували за 3 000 об/хв упродовж 15 хв.

З метою дослідження виведення Тіометрізолу було виконано дослідження сечі. Для вивчення екскреції морфолініл 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату із сечею у кролів після однократного внутрішньом’язового введення сполуки через 3 год, 6 год, 12 год, 24 год, 32 год катетером забирали 1–2 мл сечі. Далі до сечі додавали 3 мл 96% етанолу та центрифугували за 3 000 об/хв протягом 15 хв.

Під час дослідження крові та сечі в зазначені інтервали часу визначали концентрацію морфолініл 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату спектрофотометричним методом.

Після центрифугування крові, 0,5 мл центрифугата вміщували в кювету, додавали 1,5 мл води очищеної, перемішували та вимірювали оптичну густину одержаного розчину за довжини хвилі 275 нм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння. Концентрація діючої речовини в розчині порівняння відома (2,4 мг у 100 мл). Розрахунок вмісту діючої речовини в 1 мл сироватки крові здійснювали за формулою:

$$C_{мг/1мл} = \frac{A \cdot C_0 \cdot 0{,}7 \cdot 2{,}00}{A_0 \cdot 0{,}2 \cdot 0{,}50 \cdot l \cdot 100},$$

© А. Г. Каплаушенко, 2013

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

C_0 – концентрація спектрофотометрованого розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (2,4 мг у 100 мл);

l – товщина шару, см.

Результати дослідження та обговорення

На спектрах поглинання зразків сироватки крові, одержаних після введення розчину морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату було зареєстровано характерну смугу поглинання даної сполуки за 275 нм через 15 хв. Подальші дослідження свідчать про поступове зменшення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в динаміці. Таким чином, через 45 хв, 1 год, 3 год, 6 год, 8 год та 12 год після введення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, оптична густина за зазначеної довжини хвилі зменшувалася, тобто концентрація сполуки також зменшувалась, а через 24 год поглинання зразка дорівнювало поглинанню інтактного розчину, що свідчить про відсутність морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сироватці (рис. 1).

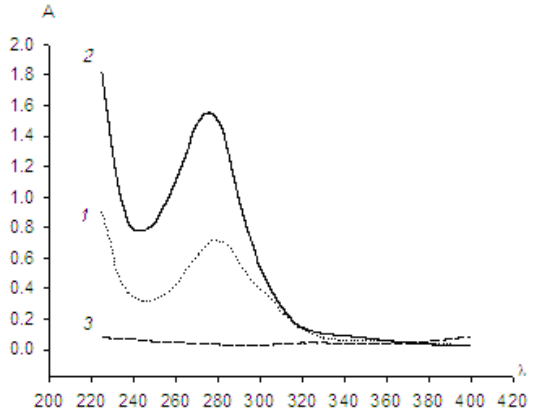

Рис. 1. **Спектри поглинання розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (*1*); зразка сироватки через 15 хв (*2*), через 24 год (*3*) після введення розчину Тіометрізолу**

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сироватці крові наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сироватці крові тварин

Час забору крові після введення, хв	Вміст Тіометрізолу в сироватці крові тварин, мг/мл
15	1,38
45	0,225
60	0,0829
180 (3 год)	0,0815
360 (6 год)	0,0652
480 (8 год)	0,0485
720 (12 год)	0,0395
1440 (24 год)	–

Після центрифугування сечі 0,5 мл центрифугата вміщували в кювету, додавали 1,5 мл води очищеної, перемішували та вимірювали оптичну густину одержаного розчину за довжини хвилі 275 нм. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння. Розрахунок вмісту діючої речовини в 1 мл сечі здійснювали за формулою:

$$C_{мг/1мл} = \frac{A \cdot C_0 \cdot 0{,}7 \cdot 2{,}00}{A_0 \cdot 0{,}2 \cdot 0{,}50 \cdot l \cdot 100},$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

C_0 – концентрація спектрофотометрованого розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (Тіометрізолу), мг/мл;

l – товщина шару, см.

На спектрах поглинання зразків сечі тварин характерну смугу поглинання морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (Тіометрізолу) реєстрували через 6 год після введення розчину Тіометрізолу та через 24 год. Через 32 год поглинання зразка дорівнювало поглинанню інтактного розчину, що свідчить про відсутність сполуки в сечі (рис. 2). Аналізуючи дані, слід зазначити поступове зменшення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сечі.

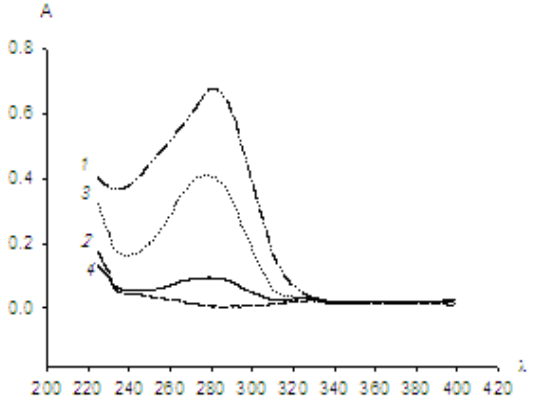

Рис. 2. **Спектри поглинання розчину порівняння морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (Тіометрізолу) (*1*); зразка сечі через 3 год (*2*), через 6 год (*3*), через 32 год (*4*) після введення розчину Тіометрізолу**

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сечі тварин наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сечі тварин

Час забору сечі після введення Тіометрізолу, год	Вміст Тіометрізолу в сечі тварин, мг/мл
3	0,000850
6	0,0112
12	0,00693
24	0,00801
32	–

Часткове підвищення концентрації морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в сечі тварин через 24 год може свідчити про біотрансформацію молекули морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, тобто появу в сечі продуктів метаболізму.

Висновок

Проведено експериментальне вивчення фармакодминаміки Тіометрізолу. При внутрішньом'язовому введенні кролям морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в концентрації 50 мг/кг визначено, що через 24 год морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат повністю відсутній в сироватці крові тварин. Окрім того, ця речовина та продукти метаболізму виводяться з організму кролів із сечею. Через 32 год морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат відсутній в сечі кролів. Таким чином слід відзначити, що досліджений потенційний лікарський засіб є безпечним і його можна застосовувати в медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Демченко В. К.* Міжнародні юридичні аспекти біоетики / Антология биоэтики / Под ред. *Ю. И. Кундиева*. – Львов: БаК, 2003 – С. 87.

2. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. *А. В. Стефанова.* – К., 2001. – 567 с.

3. Пат. на корисну модель № 37922 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41 A61K 9/00. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що має антигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями, та його лікарські форми / *А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лукянчук, С. Я. Рєнзяк, Є. Г. Панасенко, О. І. Панасенко;* Заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u 2008 09797; Заявл. 28. 07. 08; Опубл. 10. 12. 08, Бюл. № 23.

4. Пат. на корисну модель № 37927 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / *А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лукянчук, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Л. В. Чадова, Н. В. Рисухіна;* Заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u 2008 09816; Заявл. 28. 07. 08; Опубл. 10. 12. 08, Бюл. № 23.

5. *Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г.* Розробка методу кількісного аналізу основної речовини і можливих домішок у субстанції морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату // Фармац. журн. – 2010. – № 2 – С. 49–54.

Надійшла до редакції 10. 10. 2013.

А. Г. Каплаушенко
Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МОРФОЛИНИЙ 2-(5-(4-ПИРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТА

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, морфолиний, фармакокинетика

АННОТАЦИЯ

Современная медицина и фармация используют достаточное количество лекарственных средств, которые относятся к разным классам соединений. Однако создание новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств с широким спектром биологической активности было и остается важным заданием фармацевтической науки. Особый интерес представляют гетероциклические соединения, а именно производные 1,2,4-тиазола, как потенциальные биологически активные вещества.

Главной целью нашей работы является поиск среди производных 1,2,4-триазола биологически активных веществ.

Объектом нашего исследования был 2-(5-(пиридин-4-ил)-4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат (Тиометризол). Известно, что данное соединение является достаточно активным в би-

ологическом аспекте веществом. В ходе работы изучена фармакодинамика Тиомеризола на кролях. Проанализированы спектры поглощения образцов сыворотки крови, полученные после введения раствора морфолиний 2-(5-(пиридин-4-ил)-4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата и зарегистрирована характерная полоса поглощения данного вещества при 275 нм через 15 минут после введения. На основании спектрофотометрического изучения образцов крови и мочи животных, которым вводили Тиометризол, установлено, что данный потенциальный лекарственный препарат при его внутривенном введении сразу создает максимальную концентрацию в крови и через 32 часа не определяется ни в крови, ни в моче животных, таким образом является нетоксичным и может быть рекомендован для дальнейших испытаний.

A. G. Kaplaushenko
Zaporizhzhia State Medical University

THE STUDY OF PHARMACOKINETICS OF MORPHOLINIUM 2-(5-(4-PYRIDYL)-4-(2-METHOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO)ACETATE

Key words:1,2,4-triazol, morpholinium, pharmacokinetics

A B S T R A C T

Present-day medicine and pharmacy use a lot of drugs that belong to different classes of compounds. However, the creation of new high-efficient and low-toxic drugs with wide spectrum of biological activity has been and still is an important task of the pharmaceutical science. Heterocyclic compounds, namely, 1,2,4-thiazole derivatives cause great interest to this regard as potential biologically active substances.

The main purpose of the work is the synthesis of low-toxic and highly-efficient compounds as well as the search of biologically active substances among them.

The object of our study was morpholinum 2-(5-(pyridin-4-yl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (Tiometrizol). It is known that this compound is quite active in the biological aspect of the substance. In the course of our work we studied the pharmacodynamics of morpholinum 2-(5-(pyridin-4-yl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate on rabbits. The analysis of the absorption spectra of serum samples, which have been obtained after administration of solution morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate has been conducted and characteristic absorption band of the substance at 275 nm after 15 minutes has been registered.

It is established by spectrophotometric studying of blood and urine of animals that potential medicine Tiometrizol generates the maximum concentration in blood after intravenous injection and after 24 hours it is not detected in blood also after 32 hours it is not detected in urine of animals. That is why this non-toxic medicine can be recommended for further testing.

Електронна адреса для листування з автором: kaplaushenko@ukr.net