УДК: 542.272.33 + 615.099.02.11 + 616 — 092.9

Н.О.Вринчану, к.б.н., Н.М. Денисюк

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)-ФЕНОКСИ]-3-ПІРОЛІДИНО-2-ПРОПАНОЛ ГІДРОХЛОРИДУ

ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України", м.Київ

На основі хімії адамантану виникла та розвилась одна з галузей сучасної органічної хімії — хімія органічних поліедранов. Спостерігається постійний ріст кількості досліджень в цій області, починаючи з 70-х років XX століття [1]. Похідні адамантану знайшли практичне застосування в якості лікарських препаратів. Так, ремантадин, адапромін та глудантан виявляють противовірусну дію (для профілактики та лікування грипу), останній також проявляє антипаркинсонічну активність. Нейропротекторні властивості зареєстровані у мемантину, актопротекторні у бромантину, неспецифічні імуномодулюючі у кемантану, міорелаксантну дію виявляє діадоній [2, 3]. Крім того адамантанвмісна сполука використовується в якості компонента штучної крові [4].

На сьогоднішній день в медичній практиці відсутні препарати на основі похідних адамантану з антимікробною активністю. Наші попередні дослідження дозволили виявити сполуку 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил) бензолу (АМ-166) з виразною антимікробною дією, як в дослідах in vitro, так і in vivo [5-6]. Подальші скринінгові дослідження дозволили встановити наявність антибактеріальних (по відношенню до аеробних, анаеробних бактерій) та антифунгальних (дріжджеподібних, пліснявих грибів) властивостей у сполуки 1- 4-(1-адамантил)-фенокси-3-піролідино-2-пропанол гідрохлорид (шифр ЮК-42) [7,8].

Метою нашої роботи було вивчення гострої токсичності та місцево-подразнюючої дії сполуки 1- 4-(1-адамантил)-фенокси -3-піролідино-2-пропанол гідрохлорид.

Матеріали та метоти дослідження

Гостру токсичність ($ЛД_{50}$) сполуки ЮК — 42 досліджували на двох видах тварин (білі нелінійні миші, білі щури Вістар) при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному введенні за методом [9]. Діапазон концентрацій складав від 50,0 мг/кг до 3000 мг/кг маси тіла. Токсичну дію визначали за показником виживання, поведінкою тварин, споживанням їжі та води. Нагляд за тваринами здійснювали протягом 14 днів.

Результати та їх обговорення

Отримані дані представлені в таблиці.

Результати експерименту свідчать, що при внутрішньошлунковому введенні мишам та щурам $ЛД_{50}$ сполуки ЮК-42 становить 1420 мг/кг та 1131 мг/кг, відповідно, тобто речовина відноситься до III класу небезпечності [12]. При внутрішньоочеревинному введенні мишам та щурам $ЛД_{50}$ сполуки ЮК-42 дорівнює 357 мг/кг та 142 мг/кг, відповідно, що дозволяє віднести її до малотоксичних речовин [13].

Кожна нова хімічна сполука та препарати необхідно досліджувати на наявність подразнюючої дії. Тому після визначення гострої токсичності ми вивчали місцево-подразнюючі властивості 1- 4-(1-адамантил)-фенокси-3-піролідино-2-пропанол гідрохлорид при нанесенні на слизову оболонку ока кролів [14]. В різні строки після нанесення речовини фіксували зміни за наступними показниками: гіперемія коньюнктиви та роговиці, виділення з ока, набряк повік.

В експерименті використовували наступні концентрації досліджуваної речовини: 0,1 %; 0,25 %; 0,5 %. Дослідження більш концентрованих розчинів було недоцільним, оскільки розчинність сполуки у воді 0,5 г/100мл.

Отримані дані показали, що ЮК-42 в концентрації 0,1 % не виявляє подразнюючої дії. Збільшення концентрації призводить до появи незначної (0,25% розчин) та вираженої (0,5% розчин) гіперемії кон'юнктиви та роговиці ока кролика, але через 1 добу зазначені зміни повністю зникали.

Проведені експерименти дають можливість зробити висновок про наявність у сполуки ЮК-42 місцево-подразнюючої дії на слизову оболонку ока кролика в концентрації 0,25 — 0,5 %.

Таким чином, встановлено, що сполука — 4-(1-адамантил)-фенокси-3-піролідино-2-пропанол гідрохлорид є малотоксичною речовиною і відноситься до III класу небезпечності.

В подальших дослідженнях необхідно вивчити спектр антимікробної активності сполуки ЮК-42, її подразнюючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та шкіру тварин, з метою визначення доцільності створення на її основі лікарського препарату з антимікробними властивостями.

Таблиця

Гостра токсичність ($ЛД_{50}$) сполуки ЮК-42 та препаратів порівння

Шифр сполуки, препарат	Внутрішньошлунковий шлях введення, мг/кг		Внутрішньоочеревинний шлях введення, мг/кг	
	миші	щурі	миші	щурі
ЮК-42	1420 ± 170	1131 ± 89	357 ± 28	142 ± 11
Ремантадин	620,0 (544,1-770,0) [10]	–	178,0 (160,0-210,0) [10]	–
Тромантадин	–	630,0 [11]	71,0 [11]	–

ЛІТЕРАТУРА

1. Касьян Л.И., Касьян А.О., Голодаева Е.А. // Журн. орган. химии.-2000.-Т.36, №12. — С. 1776-1779.
2. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана (обзор) //Хим.-фарм. журнал.- 2002.-Т.34, № 1.-С.3-8.
3. Морозов И.С., Иванова И.А., Лукичева Т.А. Актопротекторные и адаптогенные свойства производных адамантана (обзор) //Хим.-фарм. журн.-2001.-Т.35, № 5.-С. 3-6.
4. Багрий Е.И. Адамантаны: получение, свойства, применение. — М.:Наука, 1989. — 264 с.
5. Вринчану Н.О. Антибактеріальна дія 4-(адамантил-1)-1-(1-амінобутил) бензолу // Мікробіол. журн.-2007.-Т.69, № 5.-С.42 — 48.
6. Врынчану Н.А. Терапевтическая эффективность 4-(адамантил-1)-1-(1-аминобутил) бензола при экспериментальной грибковой патологии //Антибиотики и химиотерапия.-2006.-№.11-12.-С.3-5.
7. Короткий Ю.В., Максимов Ю.М., Вринчану Н.О. и др. 1- 4-(1-адамантил)-фенокси -3-піролідино-2-пропанол гідрохлорид / Патент України № 81194 від 10.12.2007 р.
8. Денисюк Н.М., Вринчану Н.О., Максимов Ю.М., Короткий Ю.В. Антигрибкова дія адамантанвмісної сполуки по відношенню до дріжджеподібних грибів /Тез. доп. III Національного з'їзду фармакологів України " Фармакологія 2006 — крок у майбутнє".-Одеса, 2006.- С. 53.
9. Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты //Токсикол. весник.-1998.-№1.-С.28-32.
10. Русяев В.А., Вотяков В.И., Федоров А.Н. Сравнительная оценка фармакотерапевтического эффекта соединения Д-84 и ремантадина при экспериментальной гриппозной инфекции белых мышей //Антивирусная активность и механизм действия различных химических соединений (под ред. Р.А. Кукайн).-Рига: Зинатне, 1979.-С.49-53.
11. Peteri, Sterner //The Merk Index.-N.I. Whitehouse Station, 1996.-N9901.-P.1664.
12. Классификация опасности веществ по степени воздействия на организм. ГОСТ 12.1.007-76.
13. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения /Токсикол. новых промышл. хим. веществ.- М.: Медицина, 1973.- Вып.8.-С.47-51.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.-М., 2000.-С.25 — 32.
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекоменд.) / За ред. О.В. Стефанова .-К.: Авіцена, 2001.-С.371- 395.

Н.А. Врынчану , Н.Н. Денысюк

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)-ФЕНОКСИ]-3-ПІРОЛІДИНО-2-ПРОПАНОЛ ГІДРОХЛОРИДУ

В опытах на белых мышах и крысах установлено, что изучаемое соединение является малотоксичным (внутрибрюшинное введение) и относится к III классу опасности (внутрижелудочное введение).

N.A. Vrynchanu, N. N. Denisyuk

ACUTE TOXICITY OF 1[4-(1-ADAMANTIL)-PHENOXY]-3-PIRROLIDINO- 2-PROPANOL HYDROCHLORIDE

In experiments on white mice and rats it is established, that studied substance has less toxical properties (intraperitoneal introduction) and refers to III class of danger (intragastric introduction).