

УДК 615.033.2:615.213:615.454.2

Т.В. ТРУНОВА, С.Ю. ШТРИГОЛЬ, Т.В. КРУТСЬКИХ, О.С.КУХТЕНКО, С.В. СТЕПАНЕНКО
Національний фармацевтичний університет**ВИБІР ДОЗИ N,N'- ДИБЕНЗИЛАМІДУ
МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ В СКЛАДІ
СУПОЗИТОРІЇВ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНОЇ ДІЇ НА
ПІДСТАВІ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

В процесі розробки супозиторіїв для лікування епілепсії з N,N'- дибензиламідом малонової кислоти досліджено вплив концентрації діючої речовини на протисудомну активність препарату. За результатами досліджень ефективною концентрацією дибамку згідно моделі судом у щурів, викликаних тіосемікарбазидом є 81,0 мг/кг.

Ключові слова: фармакологічні дослідження, антиконвульсант, скринінг, фармакологічна активність, протисудомна дія, експеримент.

ВСТУП

Епілепсія — це захворювання, яке характеризується повторними, спонтанно виникаючими нападами. Ідеальним препаратом для лікування епілепсії слід вважати лікарський засіб, здатний не лише усунути судом, але й коригувати порушення, які призводять до їх виникнення [1, 2, 6].

Важливість проблеми обумовлена не тільки розповсюдженістю хвороби, але й тим, що початок захворювання відбувається у дитячому віці (в 60-70 % випадків). Соціальна значущість цього захворювання визначається високим відсотком інвалідизації пацієнтів [4].

Бурхливий розвиток нейрофармакології в останні роки, синтез нових високоефективних протиепілептичних препаратів, кардинальний перегляд багатьох принципів лікування епілепсії дозволили на сьогодні віднести епілепсію до курабельних захворювань. Згідно з узагальненими даними провідних протиепілептичних центрів світу, вираженого терапевтичного ефекту при фармакотерапії можна досягти в 75-85 % хворих на епілепсію [2].

Лікування епілепсії є тривалим, у багатьох випадках довічним. Світовий фармацевтичний ринок налічує 46 найменувань, в Україні лише 6 протиепілептичних препаратів (ПЕП). Більшість ПЕП призначено для орального застосування [5], але в певній категорії пацієнтів (за-

хворювання шлунку, порушення акту ковтання тощо) цей шлях введення не є прийнятним. Тому доцільне створення ПЕП у відповідних зручних для такого континенту лікарських формах, однією з яких є супозиторії. На світовому ринку наявний тільки один ПЕП у формі супозиторіїв з вмістом реланіума (Фінляндія).

В НФаУ синтезовано N,N'-дибензиламід малонової кислоти, під умовною назвою «дибамк», який виявляє потужні протисудомні властивості [4, 6, 8]. У зв'язку з вищенаведеним створення ПЕП, що містить дибамк, у формі супозиторіїв є актуальним завданням, що потребує визначення ефективної концентрації діючої речовини.

Мета дослідження. Визначити ефективну дозу дибамку в складі супозиторіїв протисудомної дії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження були супозиторії з вмістом дибамку на гідрофільній основі.

Для виготовлення супозиторіїв використовували макрогільну супозиторну основу зі співвідношенням макрогільу 400 до макрогільу 1500 як 5 до 95. Це співвідношення обрано на підставі технологічних досліджень супозиторіїв. До складу супозиторіїв було введено емульгатор твін-80 у кількості 3 % від маси супозиторії [3, 6, 7].

Вивчення протисудомної активності дибамку проводили на експериментальній моделі судом, які викликані тіосемікарбазидом (ТСК) – інгібітором синтезу гальмівного медіатора ГАМК [8]. Вивчення фармакологічної активності препара-

ту проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом професора Штриголя С.Ю.

Дослідження проводили на білих безпородних щурах самках масою 195-210 г. Судоми викликали однократним підшкірним введенням ТСК в дозі 25 мг/кг в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

Тварин розподіляли на 5 груп по 6 тварин в кожній: 1 група – контрольна патологія (тваринам вводили тільки ТСК); 2 група на фоні конвульсанта отримувала препарат у вигляді супозиторіїв з дибамком на макрогольній основі в дозі 27 мг/кг; 3 група – супозиторіїв з дибамком на макрогольній основі в дозі 54 мг/кг; 4 група – супозиторіїв з дибамком на макрогольній основі в дозі 81 мг/кг; 5 група – супозиторіїв з дибамком на макрогольній основі в дозі 108 мг/кг.

Експеримент проводили в ранкові години, паралельно спостерігали за тваринами з кожної групи. Дослідження проводили в однакових умовах, в ізолюваному від зовнішніх шумів приміщенні. Кожна тварина була ізолювана і спостерігалася індивідуально. Досліджуваний препарат вводили ректально; для його розчинення і всмоктування необхідно 10-20 хв, тому ТСК вводили через 15-20 хв безпосередньо після введення супозиторія. [8].

Судоми розвивалися в середньому через 50-60 хв. Антагонізм дибамка з ТСК оцінювали по здатності змінювати латентний період, часу життя тварин, також враховувався тягар судом в балах (1 здригання; 2 – манежний «дикий» біг; 3 – клонічні судоми; 4 – тоніко-клонічні судоми з бічним положенням; 5 – тонічна екстензія; 6 – тонічна екстензія, що закінчується загибеллю).

Отримані експериментальні дані були статистично оброблені за критерієм Стьюдента та наведені в таблиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно отриманих даних, що наведені у таблиці, перший напад (за тяжкістю клонічних судом) у щурів з групи контрольної патології настає через 59,20±5,62 хв. після введення тіо-семикарбазиду. Латентний період (час до початку першого судомного нападу) у всіх груп тварин був практично однаковим і різниця не досягала статистично значимого рівня.

Середня тяжкість судом при використанні супозиторіїв з дибамком дещо знижується в порівнянні з контрольною патологією, але ці зміни не значні.

Тривалість життя після початку судомного нападу в експериментальних тварин у різних групах була не однаковою. Найбільша тривалість життя після початку нападу спостерігалася у щурів із групи 4 (105,54±14,20) та у щурів із групи 5 (95,38±11,45), що достовірно перевищує аналогічний показник в групі контрольної патології (54,10±9,40) на 95,08 та 76,30 % відповідно. Підвищення концентрації дибамку в складі препарату вище 81 мг/кг не підвищує тривалість життя тварин.

Розрахунки свідчать, що в групі контрольної патології спостерігаються в середньому 1 судомний напад за 8,74 хв., а на тлі дії дибамку в дозі 1 напад за 13 хв., тобто в 1,5 рази рідше, що додатково свідчить про акти конвульсивну дію дибамку у формі супозиторіїв.

Загальна тривалість життя експериментальних тварин достовірно збільшилася з 113,21±8,50 хв в групі контрольної патології до 158,20±12,50 хв у групі щурів, що отримували супозиторії в групі 4 (на 39,74 %) та до 145,65±9,50 хв в групі щурів, що лікувалися супозиторіями в групі 5 (на 28,65 %).

Таблиця

ВПЛИВ СУПОЗИТОРІЇВ З ВМІСТОМ ДИБАМКУ НА СУДОМИ, ВИКЛИКАНІ ТІОСЕМИКАРБАЗИДОМ У ЩУРІВ

Група тварин	Доза на супозиторій, мг/кг	Початок першого нападу	Кількість клонічних та тонічних нападів	Тривалість життя, хв	Тривалість життя після початку судом, хв	Середня тяжкість судом, бали	Летальність, %
Група 1	Контрольна патологія	59,20±5,62	6,19±0,90	113,21±8,50	54,10±9,40	2,91±0,20	100
Група 2	27	58,15±5,88	7,01±0,56	120,34±9,45	70,19±8,40	2,85±0,14	100
Група 3	54	58,35±6,31	7,55±0,50	126,51±9,35	75,12±10,40	2,82±0,18	100
Група 4	81	56,80±6,12	8,21±0,62	158,20±12,50*	105,54±14,20*	2,72±0,15	100
Група 5	108	56,95±6,10	7,99±0,64	145,65±9,50*	95,38±11,45*	2,77±0,17	100

Примітка* – достовірна різниця по відношенню до контрольної патології (p<0,05).

Отже, експериментально доведено протисудомну ефективність N,N'-добензиламіда малонової кислоти у формі супозиторіїв на моделі судом викликаних пригніченням синтезу ГАМК та знайдено умовно терапевтичну дозу діючої речовини.

ВИСНОВКИ

1. Результати експериментальних досліджень на щурах показали, що ректальні супозиторії з вмістом дибамку 81 мг/кг володіє помірною антиконвульсивною активністю на моделі судом, викликаних тіосемікарбазидом.
2. Протисудомна дія препарату проявляється в збільшенні тривалості життя тварин та в зниженні судомних пароксизмів.
3. Подальше підвищення не призводить до збільшення протисудомної дії препарату.
4. Перерахунок дози дибамку на людину свідчить, що вона має становити 0,3 г на 1 супозиторій, стандартна маса якого становить 2,0 г.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бурчинский С.Г. Возможности антиконвульсантов нового поколения в фармакотерапии эпилепсии / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2007. – № 23 – С. 58-59.
2. Бушуєва І.В. Фармакоекономічні підходи до лікування хворих на епілепсію / І.В. Бушуєва, Є. В. Доля, М. В. Білоус // Фармац. журн. – 2005. – № 36. – С. 12-14.

3. Впливемульгатора на біофармацевтичні властивості супозиторіїв з дибамком / Т. В. Трунова, Т. В. Крутських, В. А. Георгіянц, Н. Ю. Бевз // Укр. біофармац. журн. – 2010. – № 3 (8). – С. 3-7.
4. Георгіянц В.А. Цілеспрямований синтез протисудомних засобів в ряду арил(алкіл)амідів малонової кислоти: дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.01 / Георгіянц Вікторія Акоповна – Х., 2004. – 354 с.
5. Компендиум – лекарственные препараты 2005 / под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторовы. – К.: Морион, 2005. – 1920 с.
6. Патент на корисну модель № 56181, Україна, МПК (2011. 01) А61К9/20, А61Р25/28 (2006. 01), Фармацевтична композиція у формі ректальних супозиторіїв для лікування епілепсії / Трунова Т. В., Крутських Т. В., Георгіянц В. А., Штриголь С. Ю., Гладух Є. В., Безуглий П. О., Кухтенко О. С., Ніколайчук Н. О., Рубан О. А., № u 201005675; заявл. 11.05.2010, опубл. 10. 01. 2011, бюл. № 1.
7. Трунова Т. В. Дослідження з визначення оптимального складу супозиторіїв для лікування епілептичних захворювань / Т. В. Трунова, Т. В. Крутських, О. С. Кухтенко // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 14, Вип. 2 (47). – С. 71-73.
8. Яковлева Л. В. Дослідження мутагенних властивостей нової протисудомної субстанції дибамку / Л. В. Яковлева, С. О. Мачуліна // Клінічна фармація. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 44-47.

УДК 615.033.2:615.213:615.452.2

Т.В. Трунова, С.Ю. Штриголь, Т.В. Крутских, А.С. Кухтенко, С.В. Степаненко
ВЫБОР ДОЗЫ N,N'-ДИБЕНЗИЛАМИДА МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ В
СОСТАВЕ СУППОЗИТОРИЕВ ПРОТИВОЕЛЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
НА ОСНОВЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В процессе разработки суппозиторий для лечения эпилептических заболеваний с N,N'-дибензиламидом малоновой кислоты исследовано влияние концентрации действующего вещества на противосудорожную активность препарата. По результатам исследований эффективной концентрацией дибамка согласно модели судорог у крыс, вызванных тиосемикарбазидом является 81 мг/кг.

Ключевые слова: фармакологические исследования, антиконвульсант, скрининг, фармакологическая активность, противосудорожное действие.

UDC 615.033.2:615.213:615.452.2

T.V. Trunova, S.Y. Shtrigol, T.V. Krutskikh, O.S. Kukhtenko S.V. Stepanenko
CHOOSING OF MALONIC ACID N, N'-DIBENZYLAMIDE CONCENTRATION IN COMPOSITION OF
ANTI-EPILEPTIC ACTION SUPPOSITORIES GROUNDING ON PHARMACOLOGICAL STUDIES

During the development of suppositories for the treatment of epileptic disorders with N, N'-dibenzilamidom malonate The effect of concentration of the active substance on the anticonvulsant activity of the drug. By results of researches effective concentration dibamka According to a model of convulsions in rats caused by thiosemicarbazide is 81 mg / kg.

Key words: pharmacological studies, anticonvulsant, screening, pharmacological activity, anticonvulsive action, experiment.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра товарознавства НФаУ
E-mail: trutanovattv@mail.ru

Надійшла до редакції:
08.10.2012