

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ



НАУКОВІ ОСНОВИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ:

Матеріали наукової сесії
Відділення хімії НАН України,
присвяченої 80-річчю
Національної академії наук України
(9-11 червня 1998 р.)

Харків
«ОСНОВА»
1998

УДК 613.632+615.916]:[615.281:546.215

М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, С.М.КОВАЛЕНКО, В.П.ЧЕРНИХ

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЩИХ АЛІФАТИЧНИХ НАДКИСЛОТ

Українська фармацевтична академія, м.Харків

З використанням мітохондріальної тест-системи в порівняльному аспекті досліджені токсикологічні характеристики вищих аліфатичних надкислот. Показано, що мононадкислоти C_8 , C_9 , C_{10} , C_{12} та динадкислоти C_6 , C_9 і C_{10} в 5.6, 11.6, 22.8, 64 та 1.2, 1.6 і 2 рази відповідно менш токсичніші, ніж субстанція порівняння — надетанова кислота.

Серед загалу біологічно активних речовин, перспективних для створення нових протимікробних фармакотерапевтичних, антисептичних та дезінфекційних препаратів, особливу увагу привертають до себе пероксидні похідні карбонових кислот, зокрема аліфатичні надкислоти [1]. Їм притаманні універсальність, активність проти широкого спектра мікроорганізмів, герміцидний характер дії, уповільнене формування резистентних штамів мікроорганізмів, відносна безпечність для медичного персоналу та хворих, екологічна безпека, достатня стабільність при зберіганні, розчинність у воді чи ліпідах, сумісність з багатьма допоміжними та лікарськими речовинами, толерантність до конструкційних матеріалів та виробів медичного призначення, оптимальне співвідношення «ефективність — норма витрат — ціна».

Проте дані літератури стосовно токсичних властивостей сполук цього класу малочисельні, що суттєво гальмує визначення пріоритетних напрямків здійснення цілеспрямованих широкомасштабних досліджень на предмет впровадження їх в медичну практику.

З метою відбору найменш токсичних сполук із кола технологічно рівноцінних препаратів на стадії «пробіркового» лабораторного синтезу, а також для визначення орієнтовних величин параметрів гострої токсичності, прогнозу токсодоз і концентрацій перед проведенням розгорнутих стандартних токсикологічних випробувань на тваринах використовують мітохондріальну тест-систему [2].

Завданням даного дослідження було вивчення порівняльної токсикологічної характеристики восьми вищих аліфатичних надкислот: надоктанової, наднонанової, наддеканової, наддодеканової, і надетанової (субстанція порівняння) та двооснов-

них — динадгександіової, динаднонандіової і динаддекандіової кислот.

Матеріали і методи дослідження¹

Мітохондрії одержували з печінки білих щурів-самців вагою 200-220 г в середовищі 0,3 М сахарози, 1 мМ ЕДТА і 10 мМ тріс-НСІ буферу з рН 7,4. Гомогенат центрифугували при 600 г 10 хв. Одержану надосадну рідину центрифугували при 10000 г 10 хв. Осад мітохондрій суспензували в середовищі вилучення без ЕДТА (середовище промивання) і центрифугували при 10000 г 10 хв. Одержаний осад мітохондрій суспензували в середовищі промивання і зберігали на льодяниках до використання в досліді. Реакційне середовище об'ємом 1,0 мл містило: 100 мМ сахарози, 75 мМ КСІ, 10 мМ KH_2PO_4 , 2 мМ MgCl_2 , 10 мМ тріс-НСІ буферу з рН 7,4. В чарунку вміщували 0,02 мл суспензії мітохондрій. Як субстрат дихання ізольованих мітохондрій використовували 10 мМ розчин сукцинату. Додавання АДФ до мітохондрій, які споживають кисень на сукцинатному субстраті, посилює дихання в 2,5 рази. Це свідчить про те, що у вилучених мітохондріях активно протікають процеси оксидаційного фосфорилування. За кінетичними кривими споживання кисню розраховували швидкість дихання в метаболічному стані за Чансом. Субстанції аліфатичних надкислот розчиняли в 10 мМ тріс-НСІ буфері із рН 7,4 із розрахунку 10 мг до 1 мл буферу. Аліквотні об'єми розчинів надкислот переносили до полярографічної чарунки з мітохондріями на фоні споживання ними кисню після додавання сукцинату і АДФ.

Споживання кисню суспензією мітохондрій реєстрували на полярографі LP-7e (Чехія) з використанням закритого платинового електрода типу Кларка при 37°C.

Результати досліджень

З наведених в табл. даних видно, що найменшу токсичність виявляє субстанція додеканової кислоти, а найбільшу — субстанція надетанової кислоти (субстанція порівняння).

¹ Автори виражають подяку пров.н.сп., канд.фарм.н. ЦНДЛ УкрФА пану Анатолію Гордієнку за допомогу при виконанні експериментів.

УДК 613.632+615.916]:[615.281:546.215

Сравнительная токсикологическая характеристика высших алифатических надкислот

М.Е.Блажеевский, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

Научные основы разработки лекарственных препаратов:
Материалы Научной сессии Отделения химии НАН Украины, 1998.—
С.482-485.

С использованием митохондриальной тест-системы в сравнительном аспекте исследованы токсикологические характеристики высших алифатических надкислот. Показано, что мононадкислоты C_8 , C_9 , C_{10} , C_{12} и динадкислоты C_6 , C_9 и C_{10} в 5.6, 11.6, 22.8, 64 и 1.2, 1.6 и 2 раза соответственно менее токсичны, нежели субстанция сравнения — перуксусная кислота. Табл.1. Лит.2.

UDC 613.632+615.916]:[615.281:546.215

A comparative toxicological characteristic of high aliphatic peroxy acids.

N.E.Blazheyevskiy, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh

The Scientific Principles of Drugs Elaboration:
The transactions of Scientific sessions of Chemistry department of
Ukrainian National Academy of Science, 1998.— P.482-485.

Using mitochondrial test-system in a comparative aspect toxicological characteristics of high aliphatic peroxy acids have been researched.

It was shown that monoperoxy acids C_8 , C_9 , C_{10} , C_{12} and diperoxy acids C_6 , C_9 , C_{10} in 5.6, 11.6, 22.8, 64 and 1.2, 1.6 and 2 times less toxic than substance - reference - peracetic acid.

Tabl.1. Ref.2.