

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ 6,7-ДИМЕТОКСИ-4-N-(4-ЦІАНОФЕНІЛ)АМІНОХІАЗОЛІНУ ЯК ОДИН З ЕТАПІВ РОЗРОБКИ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Капустянський І. Ю., Филімоненко В. П., Коваленко С. М., Кочубей Ю. І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Обов'язковою вимогою застосування субстанції для фармацевтичного застосування як лікарського засобу поряд із високою ефективністю є нешкідливість і низька токсичність її активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ). Нами був синтезований 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазолін. Біологічні дослідження «in vitro» й «in vivo» виявили у 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазолін високу інгібуючу активність щодо c-Jun N-кінцевих кіназ. Для подальшого впровадження 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазоліну як потенційного лікарського засобу слід довести безпечність цього АФІ для людини, бо вивчення безпеки потенційних ліків, зокрема гострої токсичності, є одним із найважливіших і необхідних етапів при створенні нових лікарських препаратів.

Метою дослідження було вивчити гостру токсичність 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазоліну та його можливі токсичний вплив на органи та системи дослідних тварин за умов хронічного введення. Гостру токсичність 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазоліну при пероральному введенні вивчали на мишах. Спостереження проводили протягом двох тижнів. Після введення 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазоліну в досліджуваних дозах (5000 мг/кг, 10000 мг/кг і 15000 мг/кг) усі тварини, незалежно від статі залишились живими. Це свідчить про неможливість встановлення середньолетальної дози для щурів при внутрішньошлунковому введенні та відсутність гендерних відмінностей при вивченні гострої токсичності. Отже, летальна доза досліджуваної сполуки при пероральному введенні перевищує 15000 мг/кг. Відповідно до класифікації Сидорова К.К. ця сполука належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності).

Для вивчення впливу 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазоліну на органи та системи дослідних тварин за умов хронічного введення були обрані наступні дози, що припускають виявлення можливих токсичних ефектів на організм: 5 мг/кг (умовнотерапевтична, встановлена за найбільшою JNK-інгібуючою активністю) та 50 мг/кг (10-кратна умовнотерапевтична доза). Тривалість дослідження складала 14 днів.

Тварини, що отримували 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазолін у дозі 5 мг/кг і 50 мг/кг, за зовнішнім виглядом, поведінкою та споживанням корму не відрізнялися від тварин контрольних груп. У ході експерименту не було відзначено пригнічення активності та розвитку агресивності у тварин порівнюваних груп. Аналіз динаміки маси тіла мишей показав, що в дослідних і контрольних групах тварин відзначений ідентичний за рівнем коливань і за темпами приріст маси тіла. Встановлено відсутність токсичного впливу 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазолін на периферичну кров (досліджували час згортання, загальний рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів).

У високій дозі (50 мг/кг) 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазолін виявляє слабку гепато- та нефротоксичність, які не спостерігаються при застосуванні дози 5 мг/кг.

Таким чином, за результатами проведених токсикологічних досліджень встановлено, що за параметрами гострої токсичності 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазолін належить до класу відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності).

Відсутність токсичного впливу на функції життєво важливих органів і систем організму дослідних тварин при тривалому застосуванні 6,7-диметокси-4-N-(4-ціанофеніл)амінохіазоліну в дозі 5 мг/кг є позитивною характеристикою, яка свідчить про перспективність подальших досліджень при створенні нового лікарського препарату.