

Е. Л. Халеєва // Провизор. — 2002. — № 2. — С. 14-16.

7. Шулуток А. М. Варикозная болезнь. Современный принцип лечения / А. М. Шулуток, А. Ю. Крилов. — М. : Миклош, 2003. — 127 с.

8. *Взаимодействие* лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В.

Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова [и др.] ; под ред. проф. И. М. Перцева. — Х. : Мегаполис, 2001. — 784 с.

9. Гриценко В. І. Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин» / В. І. Гриценко, В. І. Чуєшов,

О. А. Рубан // Вісник фармації. — 2003. — № 2 (34). — С. 53-56.

10. Яковлева Л. В. Скринінгові дослідження фармакологічних властивостей мазі для лікування тромбозів / Л. В. Яковлева, Н. М. Беркало, Г. В. Загорій // Вісник фармації. — 2002. — № 2. — С. 128-130.

УДК 615.033:547.298.11

Н. В. Шнейдер, О. О. Алексєєва, О. П. Лук'яненко

ВСМОКТУВАННЯ, РОЗПОДІЛ ТА ЕЛІМІНАЦІЯ КАЛІКС[4]АРЕНУ, ЩО МІСТИТЬ ЗАЛИШКИ ¹⁴C-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Вступ

Останнім часом все більшу увагу привертає новий клас сполук, що є продуктом циклічної олігомеризації фенолу з формальдегідом [1], із загальною назвою каліксарени, які мають широкий спектр властивостей, у тому числі й біологічної активності: утворення інклюзивних комплексів, прояви антикоагуляційної, гідролітичної, протитуберкульозної, противірусної, антибактеріальної, антитромботичної, протипухлинної активності тощо [2–4]. Сьогодні пильна увага при створенні нових лікарських засобів приділяється тестам ADME [5]. Пояснюється це тим, що головними причинами невдач є недосконалість показників ADME (40 %) щодо загальної ефективності та токсичності кандидатів у препарати, які проходять доклінічне вивчення. Зазначені тести є складовими фармакокінетичних показників, які характеризують процеси всмоктування, розподілу, метаболізму й елімінації. Тому доцільним є визначення цих показників на ранніх етапах вивчення фармакологічних властивостей нових сполук, що було основною метою даної роботи.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення досліджень був використаний 5,11,17,23-трет-бутил-25,27-біс[(¹⁴C-метилкарбоніламідо)етокси]26,28-дигідроксикалікс[4]арен, який було синтезовано конденсацією відповідного калікс[4]арену з ¹⁴C-оцтовою кислотою [6]. Фармакокінетичні дослідження були проведені на нелінійних мишах-самцях масою 20–25 г. Експериментальних тварин утримували на повноцінній лабораторній дієті при природному світловому циклі. Для вивчення процесу розподілу каліксарену по органах і тканинах тваринам одноразово перорально або внутрішньоочеревинно вводили калікс[4]арен дозою 100 мг/кг (у твіновій емульсії). Через 0,5; 1; 2; 4; 6 год тварин декапітували, відбирали зразки органів (печінка, нирки, селезінка, серцеві м'язи, жирова тканина, різні відділи кишечника, головний мозок) і визначали вміст радіоактивних продуктів у гомогенаті (аліквота 0,4 см³ у фізіологічному розчині NaCl (0,9 %) у співвідношенні 1:4) на рідинному сцинтиляційному лічильнику TRI-CARB 2700 TR (Canberra-Packard, USA). При ви-

вченні екскреції використовувалися щури лінії Вістар, яким одноразово перорально була введена сполука дозою 100 мг/кг. Статистична обробка результатів проведена за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з тестів ADME, дослідження фармакокінетичних показників проводили у кількох напрямках: вивчення процесів розподілу, всмоктування та транзиту, екскреції й токсичності калікс[4]арену.

Розподіл

При вивченні процесів розподілу ¹⁴C-калікс[4]арену при внутрішньоочеревинному введенні мишам було встановлено, що вміст радіоактивного матеріалу в печінці є найбільшим (9,7 %) уже в перші 2 год (рис. 1). Після цього спостерігається лінійне зниження концентрації загальних радіоактивних продуктів, що свідчить про швидку елімінацію сполуки із даного органа. У нирках, які є другим органом з екскреторною функцією, зниження концентрації радіоактивного матеріалу є процесом експоненціальним і залежить від концентрації калікс[4]-



арену в плазмі крові. Співвідношення відповідних концентрацій радіоактивного матеріалу в печінці й нирках ($C_{\text{печінки}}/C_{\text{нирок}}$), що відображає порівняльну ефективність процесів біотрансформації та ренальної екскреції, не є однаковим упродовж усього часу експерименту. Максимальне його значення спостерігається через 2 год, а впродовж останніх 4 год із значною швидкістю зменшується через переважання процесів екскреції над метаболізмом калікс[4]-арену.

У головному мозку (див. рис. 1) максимум концентрації речовини, на відміну від інших органів, досягається до першої години після внутрішньоочеревинного введення калікс[4]арену. Ймовірно, це пов'язано з високою ліпофільністю речовини, з одного боку, та значною васкуляризацією головного мозку — з іншого, завдяки чому процес розподілу калікс[4]арену між плазмою крові та даним органом перебігає з досить високою швидкістю. Натомість у жировій тканині, що є слабо васкуляризованою, максимум концентра-

ції радіоактивного матеріалу «розтягнутий» (приблизно з 1-ї до 3-ї години після введення), та менш виразний, ніж у головному мозку.

Концентрація радіоактивної сполуки в інших органах і тканинах була приблизно однаковою, практично не змінюючись упродовж усього часу експерименту. Розподіл сполуки при пероральному введенні в експерименті був неможливим через відсутність її в органах, що вивчалися.

Всмоктування та транзит уздовж ШКТ

Як видно з рис. 2, вивчення процесів розподілу ^{14}C -калікс[4]арену в організмі мишей при пероральному введенні довело, що більшість введеної дози (82–100 %) залишається у кишечнику.

При вивченні вмісту загального радіоактивного матеріалу у різних відділах ШКТ (див. рис. 2) помітно, що введена перорально доза речовини вже у перші години переходить із шлунка до всіх відділів кишечника, тимчасом як вміст радіоактивного ма-

теріалу в шлунку інтенсивно зменшується. До другої години після введення найбільша кількість дози калікс[4]арену потрапляє до тонкої кишки, а до четвертої години — переміщується до товстої кишки. Це свідчить про низький ступінь всмоктування даної речовини у ШКТ. У прямій кишці рівень радіоактивного матеріалу є найнижчим упродовж усього часу експерименту через швидку екскрецію крізь даний відділ ШКТ із калом.

За умов внутрішньоочеревинного введення у ШКТ (рис. 3) також спостерігається наявність радіоактивного матеріалу, концентраційний профіль якого відрізняється від перорального введення калікс[4]арену. Так, у тонкій кишці вміст радіоактивного матеріалу є найбільшим упродовж усього часу експерименту, тимчасом як у шлунку та кишечнику спостерігається однаковий рівень концентрації речовини, що поступово знижується. Враховуючи той факт, що вся доза вводиться внутрішньоочеревинно, наявність радіоактивного матеріалу у порожнині ШКТ може бути пояснена

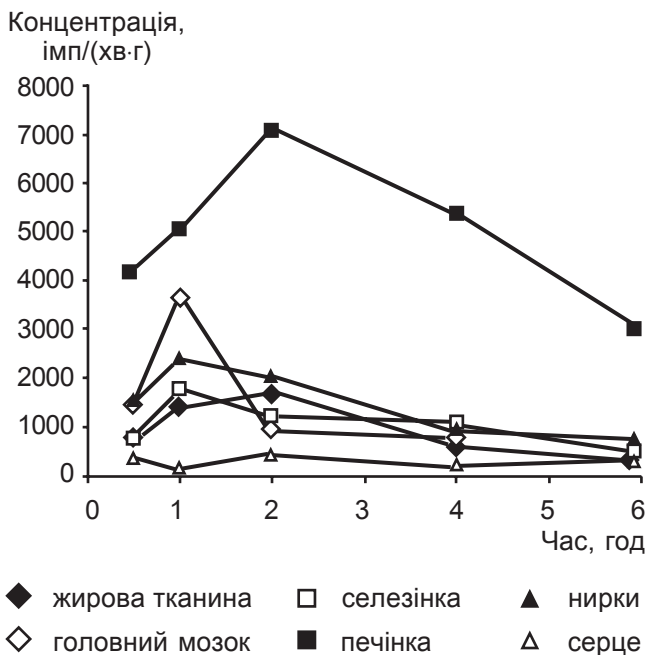


Рис. 1. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, імп/хв, у різних органах і тканинах при внутрішньоочеревинному введенні ^{14}C -калікс[4]арену дозою 100 мг/кг

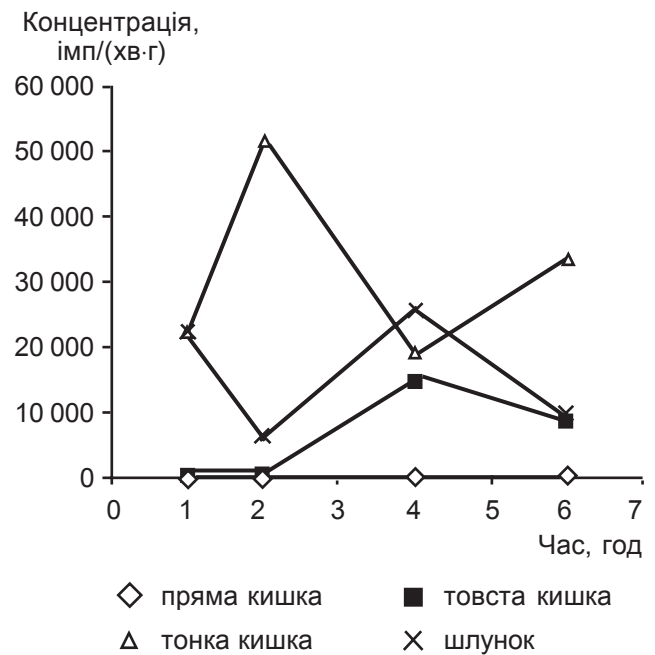


Рис. 2. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, імп/хв, у різних відділах кишечника при пероральному введенні ^{14}C -калікс[4]арену дозою 100 мг/кг



лише за рахунок екскреції калікс[4]арену, що всмоктався у кров із жовчу після попереднього потрапляння крові до печінки. Характер концентраційного профілю вмісту радіоактивного матеріалу в різних відділах кишечника демонструє незначний транзит радіоактивного матеріалу вздовж ШКТ. Враховуючи високий рівень вмісту радіоактивного матеріалу в тонкій кишці, що фізіологічно є не тільки місцем для надходження жовчі (дванадцятипала кишка), але й основним відділом, в якому відбувається процес всмоктування, слід визнати факт не тільки екскреції калікс[4]арену із жовчу у просвіт тонкої кишки, але і його подальше всмоктування у кров — тобто наявність кишково-шлункової циркуляції.

Екскреція

Радіометричний аналіз сечі та калу при пероральному введенні довів, що протягом 24 год з організму журавів виводиться 38,6 % від загального введеного радіоактивного матеріалу, тимчасом як при внутрішньоочеревинному — тільки 0,7 %.

Водночас при пероральному введенні з калом виводиться майже 100 % від виведеної кількості радіоактивного препарату. Низька кількість радіоак-

тивної сполуки в екскретах при внутрішньоочеревинному введенні свідчить про низький ступінь (або, за умов проведення експерименту й обмеження часу, — низької швидкості) всмоктування речовини. Також, беручи до уваги значну кількість радіоактивного матеріалу, що виводиться при пероральному введенні з калом, слід вважати процес всмоктування каліксарену до системного кровообігу лімітуючим у низці процесів його масопереносу в організмі. Також сам процес всмоктування має бути неспецифічним (оскільки навіть при внутрішньоочеревинному введенні кількість речовини, що всмоктується, не зростає) та залежним від концентрації речовини, що розчиняється у біологічних рідинах.

Токсичність

Токсичність сполуки визначали за умов гострого експерименту, вводючи тваринам зростаючі дози каліксарену (перорально або внутрішньоочеревинно), з подальшою реєстрацією летальності у групах тварин протягом 24 год. Визначена доза, яка дорівнює більше 2000 мг/кг, свідчить про низьку токсичність сполуки, що вивчалася, внаслідок вірогідно низької її розчинності у таких важ-

ливих біологічних рідинах, як кров і міжтканинна рідина, та переважного її нагромадження у ліпофільних тканинах (жирова тканина).

Висновки

Встановлено, що при внутрішньоочеревинному введенні ^{14}C -калікс[4]арену найбільша його кількість (9,7 %) виявляється у печінці, тимчасом як у інших органах його концентрація є значно меншою. Час досягнення максимальної концентрації є найменшим для головного мозку (1 год). При пероральному введенні практично вся доза речовини, що була введена, залишається у кишечнику й екскретується з калом. За умов внутрішньоочеревинного введення спостерігається гепатоінтестинальна циркуляція, що характеризується підвищенням концентрації радіоактивного матеріалу в тонкій кишці. Токсична доза речовини перевищує 2000 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Структура и динамика молекулярных систем / Т. А. Гади́ев, Б. И. Хайрутдинов, В. В. Ключков [и др.]. — 2003. — Вып. X, ч. 3. — С. 199-202.
2. Florent Perret. Biochemistry of the para-sulfonato-calix[n]arenes / Perret Florent, Adina N. Lazar, Anthony W. Coleman // Chem. Commun. — 2006. — P. 2425–2438.
3. Gutsche C. D. In Calixarenes Revisited : Monographs in supramolecular chemistry / C. D. Gutsche; J. F. Stoddart, ed. — The Royal Society of Chemistry : Cambridge, U. K., 1998.
4. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72. — P. 6318-6323.
5. Головенко М. Я. Тести ADME в загальній системі створення інноваційних лікарських засобів та розробки їх генеричних аналогів / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, В. Б. Ларіонов // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — № 10. — С. 14-24.
6. Шнейдер Н. В. Синтез калікс[4]арену, модифікованого міченою ^{14}C оцтовою кислотою / Н. В. Шнейдер, О. П. Лук'яненко // XI конф. молодих учених та студентів-хіміків Південного регіону України : тези доп. — Одеса, 2008. — С. 87.

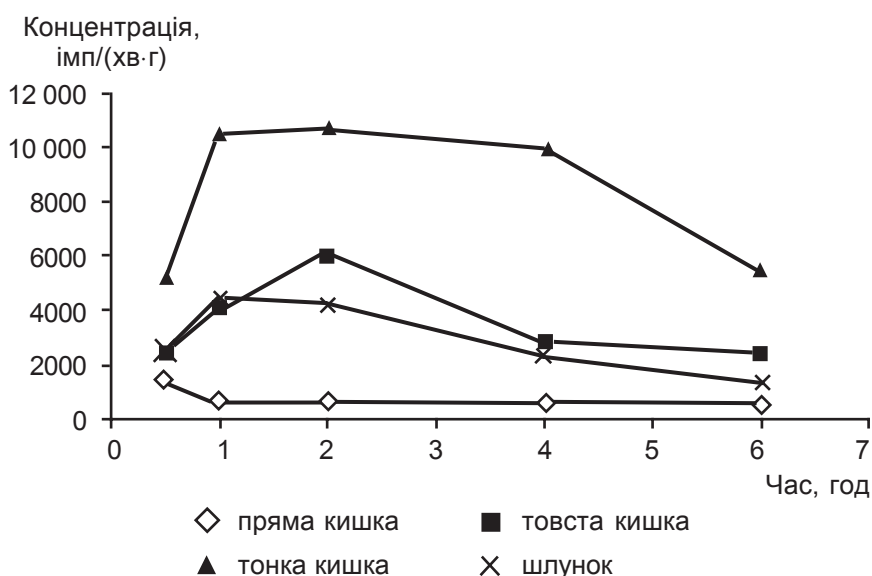


Рис. 3. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, імп/хв, у різних відділах кишечника при внутрішньоочеревинному введенні ^{14}C -калікс[4]арену дозою 100 мг/кг

