

ВОДОРАСТВОРИМОЕ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ГЛИЦЕРИНА И МЕСТНЫЕ УРОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ЕГО ОСНОВЕ

Бурда В.Д.^{1}, Ларионов Л.П.¹, Хонина Т.Г.², Шадрина Е.В.², Волков А.А.¹,
Бойко А.А.², Иваненко М.В.², Чупахин О.Н.²*

¹ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург e-mail: vburda@yandex.ru

В современной урологии при проведении эндоскопических лечебно-диагностических манипуляций для предупреждения ятрогенных осложнений (травма, воспаление) применяются различные гелеобразные средства на гидрофильных основах, например, на основе геля гидроксипропилцеллюлозы. При этом многие известные средства имеют слабо выраженную транспортную активность лекарственных компонентов и недостаточные скользящие свойства.

Цель исследования – синтез нового водорастворимого кремнийорганического производного глицерина и разработка местных урологических средств на его основе, способных обеспечить эффективный транспорт через слизистую лекарственных компонентов; при этом основа должна обладать хорошими смазывающими и скользящими свойствами.

Материалы и методы. Синтез водорастворимого кремнийорганического производного глицерина осуществляли по реакции алкохолиза из диметилдиэтоксисилана и глицерина.

Для разработки урологических средств на основе синтезированного соединения использовали комбинации анестезирующего, антисептического, противомикробного и спазмолитического компонентов, взятых в различных массовых соотношениях; средства также могут содержать $\alpha 1$ -адреноблокатор.

Определение острой токсичности разработанных средств проводили по стандартным методикам [1].

Для оценки скользящих свойств использовали устройство для определения скользящих характеристик смазочных материалов [2]. Исследования проводили в сравнении с известным препаратом «Катеджель с лидокаином». На наклонной плоскости устройства (при угле наклона 25°) укрепляли лоскут слизистой оболочки мочевого пузыря телянка размером 10х2,5см, по поверхности которого равномерно распределяли 1,0г исследуемого вещества. Затем на линию старта помещали металлический шарик массой 0,6г, отмечали время старта и финиша.

Трансмукозную активность синтезированного соединения исследовали *in vitro*

в сравнении с диметилсульфоксидом (ДМСО) в концентрации 20% в воде для инъекций. В качестве биологической мембраны использовали слизистую оболочку мочевого пузыря теленка; в качестве лекарственного препарата, диффундирующего через слизистую – ципрофлоксацин в концентрации 0,7%. Лоскут слизистой закрепляли между двумя ячейками диффузионной камеры объемом 7,5мл (одну из ячеек заполняли испытуемым раствором, другую – водой для инъекций). Опыты проводили в одинаковых условиях: температуре 37,0°С и времени выдержки 8ч. Концентрацию прошедшего через слизистую оболочку ципрофлоксацина определяли методом УФ спектроскопии на спектрофотометре фирмы Shimadzu: UV-2401 PC, концентрацию кремния – методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии на спектрофотометре фирмы Joben Yvon (JY 48).

Результаты и обсуждение. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, которая легко распределяется по слизистой и не искажает оптическую картину при урологическом обследовании. Важным преимуществом этого соединения является наличие в его структуре биогенного элемента кремния, принимающего активное участие в репаративных процессах, протекающих во всех видах тканей [3].

Проведенные исследования показали хорошую совместимость всех лекарственных компонентов средства и позволили выявить пределы их количественного содержания, при которых обеспечивается их сочетанное воздействие без каких-либо побочных отрицательных эффектов.

Установлено, что кремнийорганическое производное глицерина и урологические средства на его основе относятся к малотоксичным соединениям (IV класс опасности): ЛД₅₀ более 12500мг/кг.

Исследования скользящих свойств показали, что разработанные средства обладают гораздо лучшими скользящими свойствами, чем «Катеджель с лидокаином»: время скатывания шарика уменьшается примерно в 20 раз.

В результате исследования трансмукозной активности на примере ципрофлоксацина установлено, новое водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина является активным трансмукозным проводником и превосходит по своей активности ДМСО в ~1,7 раза, при этом проявляет высокую пенетрирующую активность: степень прохождения кремния через слизистую составляет в среднем 25%.

Таким образом, синтезировано новое водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина и на его основе разработан ряд местных средств для обследования и лечения в урологии, которые проявляют высокую пенетрирующую актив-

ность, обеспечивают эффективный транспорт через слизистую лекарственных компонентов, а также обладают хорошими скользящими и смазывающими свойствами.

Список литературы.

1. Хабриев Р.У. (ред.), *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, М., 2000, 398 с.
2. Патент РФ на полезную модель 58907, 2006.
3. Воронков М.Г., Зельчан Г.И., Лукевиц Э.Я. *Кремний и жизнь. Биохимия, фармакология и токсикология соединений кремния*. Рига: Зинатне, 1978 г., 586 с.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО СЕЛЕКТИВНОГО АНКСИОЛИТИКА АФОБАЗОЛА У КРЫС

Виглинская А.О.^{}, Д.В. Бастрыгин¹, П.О. Бочков¹, Е.А. Литвин¹, В.П. Жердев¹*
(1Лаб. фармакокинетики ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, г. Москва, 125315, ул. Балтийская, 8, e-mail: sapharm@mail.ru).

Введение. В ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН разработан и введен в медицинскую практику селективный анксиолитик афобазол [1,2].

Необходимым этапом фундаментальных исследований по созданию оригинального лекарственного средства и его продвижения в медицинскую практику является экспериментальное изучение его фармакокинетики и метаболизма.

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение фармакокинетики афобазола и его метаболитов.

Материалы и методы. Афобазол – 2-(2-морфолиноэтилтио)-5-этоксibenзимидазола дигидрохлорид. М.м. 380,35. В работе использовалась субстанция препарата сер. 0804001Р производства Eggegerie Spa., Италия. В отделе химии ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН были синтезированы метаболиты афобазола: М-3 – 2-(2-морфолиноэтилтио)-5-гидроксibenзимидазол; М-6 – 2-(2-оксэтилтио)-5-этоксibenзимидазол; М-7 – 2-(2-морфолино-этилсульфинил)-5-этоксibenзимидазол; М-11 – 2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)этилтио]-5-этоксibenзимидазол; М-14 – 2,3-дигидро-6(7)-этокси-гиазоло[3,2-а]бензимидазол. Исследование проводили на белых беспородных крысах-самцах с массой тела 200±20г.

Для количественного определения афобазола и его метаболитов в плазме крови, органах и экскрементах животных был разработан метод анализа с применением ВЭЖХ. Идентификация афобазола и метаболитов проведена на основании данных