

6. Светлакова Е. Н. Мандра Ю. В. Ларионов Л. П. Базарный В. В. Еремина П. А. Хонина Т. Г. Тосова И. Н. Изучение воздействия новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля на экспериментальных животных. Проблемы стоматологии №2, 2012.

УДК 543.48

М.А. Клоцман, О.И. Каргина
ОКИСЛЯЕМОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА И НЕКОТОРЫХ
ПАРАЦЕТАМОЛ-СОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ

Кафедра общей химии
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

M.A. Klotsman, O.I. Kargina
PARACETAMOL'S AND SEVERAL PARACETAMOL-INCLUDED
CONFECTIONS' OXIDIZABILITY

Department of General Chemistry
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: mklotsman1@gmail.com

Аннотация. В статье сравнивается способность к окислению фармацевтических препаратов «Парацетамол-УБФ», «Цитрамон-П» и «Цитрапак» реактивом Фентона.

Annotation. The abilities of drugs "Paracetamol-UBF", "Citramon-P" and "Citrapak" to oxidizability are compared in the article.

Ключевые слова: парацетамол, реактив Фентона, окислительная деструкция, электропроводимость

Keywords: paracetamol, Fenton's reagent, oxidative destruction, electroconductivity

Парацетамол – наиболее популярный во всем мире, общепризнанный эффективный и безопасный анальгетик для купирования более умеренной и средней интенсивности. Он входит в состав более 500 лекарственных препаратов с различными фирменными названиями, применяемых как анальгетические и жаропонижающие средства. Также его назначают в послеоперационном лечении как противовоспалительное и обезболивающее средство. Это ненаркотический анальгетик, блокирует ЦОГ1 и ЦОГ2, ингибируя синтез Pg в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции.

Известно три механизма метаболизма парацетамола:

1. Связывание с глюкуроновой кислотой (45-55%);
2. Сульфирование (20-30%);
3. Окисление микросомальными ферментами печеночного цитохрома р450 до N-ацетил-*n*-бензохинонимина (NAPQI).

Первые два механизма образуют нетоксичные метаболиты, которые, в конечном итоге, выводятся с мочой.

В третьем механизме парацетамол с цитохромом р450 подвергается гидроокислению и образующийся при этом N-ацетил-*n*-бензохинонимин (NAPQI) является высокотоксичным. В небольших дозах он подвергается быстрой детоксикации при связывании с глутатионом (GSH). При передозировке, концентрация метаболитов может превысить максимальный уровень, который способна связывать печень. Не связанные с GSH конъюгаты вызывают повышение уровня метаболитов в крови. Повышенная кумуляция метаболитов может привести к связыванию белков печени с ними, с последующим некрозом гепатоцитов.

В таких странах как США, Великобритания, Австралия, Новая Зеландия передозировка парацетамола является одной из наиболее распространенных причин отравлений и суицидальных попыток [1, 3].

Цель исследования – сравнить окисляемость некоторых фармацевтических препаратов, содержащих в качестве активного вещества парацетамол и предположить какой из данных препаратов является менее токсичным для гепатоцитов.

Материалы и методы исследования

В работе использовались следующие фармацевтические препараты: «Парацетамол-УБФ» («Уралбиофарм», Россия), «Цитрамон-П» («Производственная фармацевтическая компания Обновление», Россия), «Цитрапак» («Фармстандарт-УфаВИТА», Россия).

В качестве окислительной системы использовали реактив Фентона, состоящий из пероксида водорода (3%) и соли железа (2+).

Водные растворы препаратов готовили, растворяя одну таблетку в 100 мл дистиллированной воды.

Таблица

Состав препаратов и концентрация парацетамола в 100 мл раствора

№ п/п	Название препарата	Масса таблетки, г	Масса парацетамола в препарате, г	Другие вещества в препарате, г	Концентрация парацетамола в 100 мл р-ра, моль/л
1	Парацетамол-УБФ	0,79	0,5	Вспомогательные в-ва – 0,29	0,033
2	Цитрамон-П	0,55	0,18	Ацетилсалиц. к-та - 0,24; кофеин - 0,03	0,012

3	Цитрапак	0,6	0,18	Ацетилсалиц. к-та - 0,24; кофеин - 0,027, аскорбин. к-та - 0,05	0,012
---	----------	-----	------	---	-------

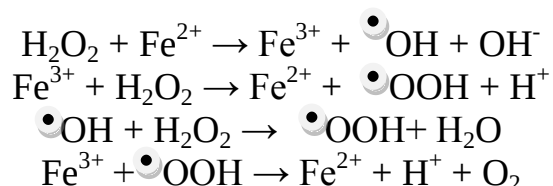
Для каждого из растворов лекарственных препаратов были приготовлены три пробы, содержащие по 10 мл раствора препарата, 10 мл раствора перекиси водорода (3%), но разные навески соли железа Fe^{2+} ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{FeSO}_4 = 1:8; 1:16; 1:32$ соответственно).

За ходом окислительной деструкции растворов лекарственных препаратов следили кондуктометрическим методом (кондуктометр «Анион 7020») измеряя в течение 60 минут электропроводимость растворов.

Электронные спектры поглощения растворов до и после окисления (через 24 ч) снимали на спектрофотометре «S53 UV-Vis Spectrophotometr».

Результаты исследования и их обсуждение

Действие реактива Фентона начинается с взаимодействия пероксида водорода с ионами железа ($2+$) с образованием гидроксильных радикалов по следующей схеме:



Установлено, что гидроксидные радикалы, образующиеся в данном процессе, обладают высокой реакционной способностью и при комнатной температуре способны окислять фенолы, хлорфенолы, красители и т.д. В работе [2] показано, что при окислении фенола реактивом Фентона, продуктом окисления является *n*-бензохинон. Максимумы поглощения фенола составляют 210 и 270 нм. В процессе окисления фенола реактивом Фентона максимумы поглощения фенола уменьшаются, но при этом образуется новая оптическая плотность в области 245 нм, что соответствует продукту окисления фенола – *n*-бензохинону.

Действующее вещество парацетамола N-(4-гидроксифенил)-ацетамид является производным фенола, поэтому для него так же можно применять эту окислительную систему.

При измерении удельной электропроводимости во всех пробах, содержащих фармацевтический препарат и реактив Фентона, обнаружилось, что в течение 10 минут электропроводность растворов увеличивается, что связано с накоплением в растворе продуктов окисления и деструкции. Далее поведение электропроводимости растворов всех проб неоднозначное. В некоторых пробах электропроводимость продолжает расти (например, парацетамол ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{FeSO}_4 = 1:8$), цитрапак ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{FeSO}_4 = 1:16$ и $\text{H}_2\text{O}_2/\text{FeSO}_4 = 1:32$)), в остальных растворах – снижается. Это может свидетельствовать о том, что высокая концентрация ионов Fe^{2+} сначала увеличивает скорость реакции, а потом резко снижает. Возможно, по мере протекания реакции железо начинает выступать в качестве участника обрыва цепи: $\text{Fe}^{2+} + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$. При

этом количество радикальных частиц в системе уменьшается, и процесс окисления замедляется.

В составе препарата «Цитрапак» находится аскорбиновая кислота. Нами предполагалось, что при взаимодействии с реактивом Фентона растворы данного препарата будут окисляться хуже, чем растворы «Цитрамон-П», так как аскорбиновая кислота способна проявлять восстановительные свойства и является антиоксидантом, то при взаимодействии с гидроксильными радикалами она их будет «нейтрализовать», тем самым тормозя окислительный процесс в системе. Однако, как показывают экспериментальные данные, окисление препаратов проходит практически одинаково.

На электронном спектре поглощения видно (рис.), при окислении лекарственного препарата «Парацетамола-УБФ» образуется новое вещество, о чем свидетельствует образование в спектре новых полос поглощения при 210 и 270-280 нм, которые характерны для фенола.

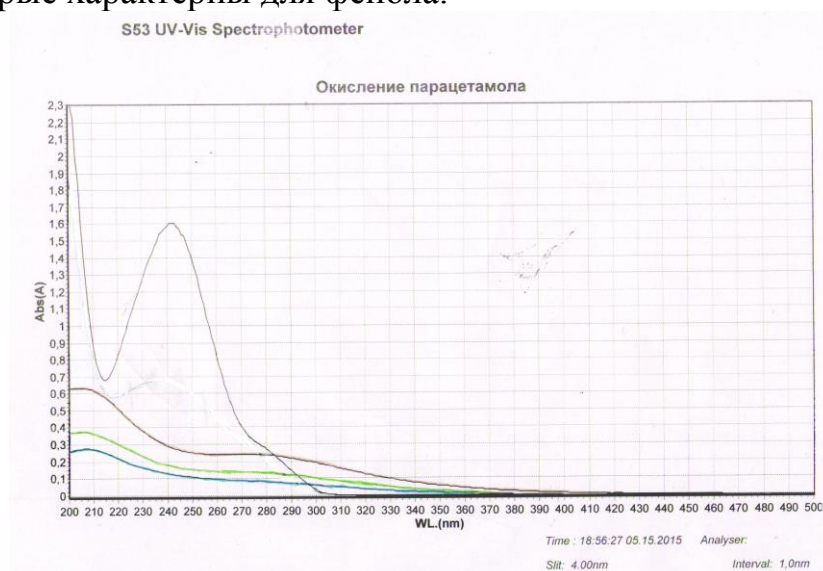


Рис. Окисление парацетамола

Выводы:

1. По результатам измерения электропроводимости установлено, что легче всего окислению подвергается препарат «Парацетамол-УБФ»
2. Аскорбиновая кислота, входящая в состав цитрапака не уменьшает скорость реакции окисления по сравнению с цитрамоном.
3. Главным продуктом окисления всех трех фармацевтических препаратов является фенол.
4. Не смотря на огромное количество данных о токсичности парацетамола, мы считаем, что данное вещество (так же и в комбинации со множеством других активных веществ) полностью оправдывает себя своей незаменимостью в клинической практике. Решение проблемы передозировок, заключается, по нашему мнению, в обучении населения правильному и своевременному приему лекарств и сокращении доступности приобретения данных препаратов.

Литература:

1. А.П. Викторов. Ацетаминофен (парацетамол) – нестероидный противовоспалительный анальгетик-антипиретик // Рациональная фармакотерапия. – 2010. - №1. – С. 42-47.
2. Т.Н. Волгина, О.С. Кукурина, В.Т. Новиков, Исследование деструкции фенола окислительным способом томский политехнический университет // Химия в интересах устойчивого развития. - 2005. - №13. – С. 41–44.
3. Г.Л. Вышковский, Ю.Ф. Крылов и др. Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств. М.: 2004
4. О.Ю. Катикова, Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. - №65. – Вып. 6. – С. 53-56.
5. В.В. Удут, А.И. Венгеровский., Д.А. Коршунов., Н.Н. Каркищенко., Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на биоэнергетику и перекисное окисление липидов печени при экспериментальной патологии, вызванной парацетамолом // Биомедицина. – 2012. - №1. - С. 120–127.

УДК 615.076.9

**А.С. Козлова, М.Ю. Машканцева, Д.И. Сергеев, Н.А. Попова, Л.П.
Ларионов
ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ
ГЛИЦЕРОЛАТА БОРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ
ВВЕДЕНИЯ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

**A.S. Kozlova, M.U. Mashkantseva, D.I. Sergeev, N.A. Popova, L.P.
Larionov
GLYCEROLAT BORA IN EXPERIMENT AT VARIOUS WAYS OF
INTRODUCTION**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural State Medicine University
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: alina.kozlova1804@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрены вопросы воздействия фармацевтической композиции глицеролата бора на организм животных. Благоприятное воздействие бора на организм весьма многогранно. Для выполнения работы были проведены опыты на беспородных белых мышах, при