

Блажеєвський М.Є., Криськів Л.С. Кінетико-спектрофотометричне визначення арпеналу за реакцією пер гідролізу.

Опрацьована методика та показана можливість здійснення кількісного визначення арпеналу (АП) у модельних розчинах та у таблетках по 0,05 г кінетико-спектрофотометричним методом за індикаторною реакцією каталітичного окиснення *n*-фенетидину гідроген пероксидом при pH 8,5. Градувальний графік на АП лінійний в межах $8,6 \cdot 10^{-2}$ – $6,8 \cdot 10^{-1}$ мг/мл. Межа виявлення (LOD) та кількісного визначення (LOQ) АП, становлять $2,5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл та $7,6 \cdot 10^{-2}$ мг/мл відповідно. Для п'ятиразових визначень 0,3424, 0,428 і 0,5136 мг/мл АП RSD становить 1,91, 1,64 і 1,25% відповідно. Вміст основної речовини у таблетках «Арпенал» по 0,05 г становить $100,5 \pm 2,24\%$. Перевагами запропонованої методики є можливість визначення вмісту основної речовини схильного до гідролітичного розкладення АП в присутності продуктів його деструкції, а також простоту у виконанні та експресність (час одиничного аналізу не перевищує 10хв).

Ключові слова: арпенал, пергідроліз, спектрофотометрія, кількісне визначення.

Резюме

Блажеевский Н.Е., Крыськив Л.С. Кинетико-спектрофотометрическое определение арпенала по реакции пергидролиза.

Разработана методика и показана возможность осуществления количественного определения арпенала (АП) в модельных растворах и таблетках «Арпенал» по 0,05 г кинетико-спектрофотометрическим методом с использованием индикаторной реакции каталитического окисления *n*-фенетидина пероксидом водорода при pH 8,5. Градуировочный график на АП линейный в пределах $8,6 \cdot 10^{-2}$ – $6,8 \cdot 10^{-1}$ мг/мл. Предел обнаружения (LOD) и количественного определения (LOQ) АП, составляет $2,5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл и $7,6 \cdot 10^{-2}$ мг/мл соответственно. Для пятикратных определений 0,3424, 0,428 и 0,5136 мг/мл АП RSD = 1,91, 1,64 и 1,25% соответственно. Содержание основного вещества у таблетках «Арпенал» по 0,05 г составляет $100,5 \pm 2,24\%$. Преимуществами предложенной методики является возможность определения содержания основного вещества склонного к гидролитическому разложению АП в присутствии продуктов его деструкции, а также простоту в исполнении и экспрессность (время единичного анализа не превышает 10 мин).

Ключевые слова: арпенал, пергидролиз, спектрофотометрия, количественное определение.

Summary

Blazheyevskyy M.Ye., Kryskiw L.S. Arpenal kinetic spectrophotometric assay.

A kinetic spectrophotometric method has been developed for the determination of Arpenal (AP) using the indicator reaction of catalytic *p*-Phenetidine oxidation by hydrogen peroxide at pH 8,5 in model solutions and tablets "Arpenal" 0,05 g. Calibration graph for AP has linear dependence in the range $8,6 \cdot 10^{-2}$ – $6,8 \cdot 10^{-1}$ mg/mL with LOD and LOD of $2,5 \cdot 10^{-2}$ and $7,6 \cdot 10^{-2}$ mg/mL AP respectively. For five determinations of 0,3424, 0,428 and 0,5136 mg/mL AP the reproducibility has a RSD of 1,91, 1,64 and 1,25% respectively. AP tablets contains $100,5 \pm 2,24\%$ of $C_{21}H_{27}NO_2 \cdot HCl$. The proposed kinetic spectrophotometric method proved to be selective, simple and rapid (single analysis time does not exceed 10 min) for the quantitative determination of AP in the presence of it hydrolytic cleavage products.

Key words: arpenal, perhydrolysis, kinetic spectrophotometric determination, *p*-phenetidine.

Рецензент: д. фарм. н., доц. С.В. Колеснік

ПОИСК НОВЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.В. Григорьева

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Введение

В середине XIX века в клиническую практику был внедрен хлорпромазин, появление которого наряду с солями лития стало прорывом в мировой психиатрии и положило начало эры психофармакологии. Его появление в фармакологии сравнивают по значимости в медицине с открытием пенициллина. Несмотря на последующую разработку многочисленных новых препаратов, хлорпромазин и в настоящее время продолжает широко применяться в медицинской практике [1, 10].

Успех хлорпромазина привел к появлению большого количества препаратов сходной фенотиазиновой структуры [12, 16]. Ни один из них не превосходил хлорпромазин в отношении основного действия, однако все эти препараты отличались профилями дополнительных побочных эффектов. В первое десятилетие применения нейролептиков были выявлены важные особенности их действия и выработаны оптимальные показания к их назначению. Был определен механизм действия этих препаратов и установлена взаимосвязь терапевтического эффекта с рядом побочных эффектов, обусловленных единым блокирующим действием на дофаминергическую систему [4, 15].

Антипсихотическое действие нейролептиков связывается с блокадой дофаминовых рецепторов 2-го типа (D_2) в структурах головного мозга. Поскольку дофаминергические нейроны встречаются в разных отделах головного мозга, наряду с основным терапевтическим действием антипсихотические препараты обладают и рядом побочных эффектов, связанных с блокадой дофаминергической передачи в областях, которые отвечают за неврологические и нейроэндокринные эффекты [14]. Блокада дофаминовых рецепторов в экстрапирамидной системе ведет к развитию нежелательных

эффектов в виде экстрапирамидных расстройств (паркинсонизм, повышение мышечного тонуса, слюнотечение), наблюдаемых более чем в 60% случаев при лечении антипсихотическими препаратами. На организм человека антипсихотические препараты оказывают успокаивающее действие, которое сопровождается уменьшением реакции на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбуждения, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности, а также потенцируют действие снотворных, наркотических препаратов, анальгетиков и др. [7, 9].

Несмотря на терапевтическую эффективность, антипсихотические препараты достаточно часто вызывают, в том числе, следующие побочные эффекты: сонливость, снижение общего фона настроения, повышение судорожной активности. В пожилом возрасте в большинстве случаев развиваются экстрапирамидные расстройства: пароксизмальные дискинезии, нарушения сердечного ритма, ортостатический коллапс и др. [11, 13].

Попытки избежать нежелательных побочных эффектов путем применения малых доз препаратов приводит к развитию терапевтической резистентности, вторичной негативной симптоматике, что ухудшает их ценность [6, 8].

Среди наиболее характерных побочных эффектов реже регистрировались нейроэндокринные расстройства. Эти осложнения терапии нейролептиками существенно усугубляются при увеличении дозировки. Основные методы борьбы с побочными эффектами включали подбор безопасной дозы наряду с назначением корректирующей терапии. Механизмы побочного действия до конца не выяснены. В связи с этим дальнейший поиск новых, более эффективных и безопасных препаратов явился задачей настоящей работы.

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ госрегистрации 01.9.10002381, шифр темы ВН 10.06.0028.91).

Целью работы было изучение влияния 5-сульфамоилзамещенных фенилантраниловой кислоты на состояние центральной нервной системы лабораторных животных по тесту взаимодействия с тиопенталом-натрия.

Материалы и методы исследований

Объектом исследований были 42 новых замещенных фенилантраниловой кислоты: натриевые соли замещенных 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенил-антраниловой кислоты (соед. 1-12), калиевые соли замещенных 5-(N,N-диэтил-сульфамоил)-N-фенил-антраниловой кислоты (соед. 13-24), метиловые эфиры 5-сульфамоил-N-фенилантраниловых кислот (соед. 25-36) и гидразиды 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 37-42), синтезированные на кафедре аналитической химии Национального фармацевтического университета. Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучение взаимодействия 5-сульфамоилзамещенных фенилантраниловой кислоты с барбитуратами проведено на белых крысах линии Вистар массой 180-200 г по семь животных в каждой группе. Контрольным группам животных внутрибрюшинно вводили тиопентал-натрий в дозе 30 мг/кг и продолжительность сна этой группы крыс принимали за 100 %. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,02 ЛД₅₀ внутрибрюшинно. Спустя 30 минут крысам внутрибрюшинно вводили тиопентал-натрий в дозе 30 мг/кг. Продолжительность тиопенталового сна оценивали по времени, в течение которого крысы находились в боковом положении с момента потери рефлекса переворачивания [5]. При проведении исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, используемых для исследований и других научных целей [2].

Данные экспериментальных исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2003» и электронных таблиц Excel [3].

Полученные результаты и их обсуждение

Установлено, что большинство натриевых солей замещенных 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-12), проявили антипсихотическую активность, пролонгируя действие тиопентал-натрия на 36,9-180,6 %. Наиболее активным оказалось соединение 9 – натриевая соль 4-хлор-5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-3'-метоксифенилантраниловой кислоты, которое в дозе 2,7 мг/кг уве-

личивает длительность тиопентал-натриевого сна на 180,6 % ($p < 0,01$). Замена в фенильном фрагменте 3'-метоксильного (соед. 9) радикала на 2',4'-диметильный (соед. 10), 3',4'-диметильный (соед. 1) приводит к уменьшению антипсихотической активности (табл. 1).

Таблица 1

Влияние производных фенилантранилиловой кислоты на длительность тиопентал-натриевого сна у крыс (n = 7)

Соединение №№	Доза, мг/кг	Продолжительность сна		Соединение №№	Доза, мг/кг	Продолжительность сна	
		М ± m, мин	% к контр.			М ± m, мин	% к контр.
1	3,8	99,9±13,6*	136,8	23	18,8	83,3±7,5	95,0
2	6,5	102,0±4,1*	139,7	24	3,0	142,6±11,3*	162,8
3	4,0	129,3±14,6*	177,1	25	6,0	94,8±9,6	108,2
4	4,1	106,7±6,4*	146,1	26	8,1	127,9±11,9*	146,0
5	2,0	158,3±8,1*	216,8	27	21,8	202,6±12,3*	231,3
6	2,5	66,7±5,9	91,3	28	6,8	116,9±9,9	133,0
7	3,0	70,6±4,4	96,7	Контроль	-	87,6±3,6	100
Контроль	-	73,0±2,6	100	29	7,9	165,2±9,7	190,1
8	16,8	91,5±7,1	112,8	30	6,6	160,5±10,2*	184,7
9	2,7	227,6±5,1**	280,6	31	6,3	185,0±9,1**	212,9
10	11,3	150,6±11,7*	185,7	32	8,9	59,6±12,7*	183,6
11	3,3	121,6±9,5*	149,9	33	7,2	73,8±15,6	84,9
12	3,6	76,6±7,4	94,5	34	5,4	57,2±7,3*	65,8
13	3,7	69,4±2,1	85,6	35	2,2	128,7±8,6*	148,1
14	2,0	136,3±11,9*	168,0	Контроль	-	86,9±9,1	100
Контроль	-	81,1±2,71	100	36	6,9	173,0±13,8*	225,3
15	3,2	118,7±14,8*	141,9	37	1,8	171,7±9,2**	212,2
16	1,5	117,6±16,4*	140,6	38	6,9	57,8±8,9*	71,4
17	1,6	168,0±18,1*	200,9	39	6,3	71,5±6,5	88,3
18	1,9	158,1±10,5*	189,1	40	6,4	55,7±8,1*	68,8
19	2,6	143,0±6,9*	171,0	41	2,0	99,3±5,9*	73,3
20	3,7	157,0±9,3*	187,8	42	6,2	139,0±11,3*	171,8
21	4,0	131,0±7,2*	156,7	Хлорпромазин	5,0	145,4±5,8*	179,7
Контроль	-	83,6±4,1	100	Кофеин	10,0	55,9±4,2*	62,9
22	2,75	182,3±9,9**	208,1	Контроль	-	80,9±6,6	100

Примечание: * и ** - достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно, по сравнению с контролем.

Менее активными оказались калиевые соли замещенных 5-(N,N-диэтил-сульфамоил)-N-фенилантранилиловой кислоты (соед. 13-24). В данном ряду наибольшее антипсихотическое действие оказало соединение 22, которое вызывало увеличение продолжительности действия тиопентал-натрия на 108,1 % ($p < 0,05$). Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантранилиловой кислоты 2',4'-диметильного (соед. 18) радикала на 4'-метоксильный (соед. 17), 3',5'-диметильный (соед. 19), 2'-метильный (соед. 14), 4'-метильный (соед. 15) приводит к уменьшению антипсихотической активности.

Среди метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантранилиловых кислот (соед. 25-36) выраженное увеличение длительности тиопентал-натриевого сна вызвало соединение 36, которое в дозе 6,9 мг/кг удлиняло нахождение животных в боковом положении на 131,3 % ($p < 0,01$). Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантранилиловой кислоты 3'-метильного (соед. 27) радикала на 2',5'-диметильный (соед. 29), 2'-метильный (соед. 26), 4'-метильный (соед. 28) приводит к проявлению психостимулирующей активности, уменьшая длительность действия тиопентал-натрия.

Замещенные гидразиды 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантранилиловой кислоты (соед. 37-42) проявили психостимулирующую активность, уменьшая продолжительность действия тиопентал-натрия. Эти вещества уменьшают барбитуровый сон на 11,7-31,2 %. Наиболее выраженный психостимулирующий эффект был выявлен у соединения 40, которое в дозе 6,4 мг/кг вызывало уменьшение длительности тиопентал-натриевого сна на 31,2 % ($p < 0,05$).

Выводы

1. Натриевая соль 4-хлор-5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-3'-метоксифенил-антранилиловой кислоты (соед. 9) выявила антипсихотическую активность, увеличивая продолжительность тиопентал-натриевого сна на 180,6 % ($p < 0,001$).

2. Сульфамоилзамещенные фенилантранилиловой кислоты являются перспективной группой для поиска новых соединений, проявляющих антипсихотическую и психостимулирующую активность с целью отбора наиболее активных фармакологических веществ для дальнейшего исследования.

Литература

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практическое руководство / Д. Арана; пер. с англ. – М.: Бином, 2004. – 415 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машиковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: Новая волна, 2009. – 1206 с.
5. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
6. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association / X.D. Mou, Z.J. Zhang, X.R. Zhang [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* - 2008. - Vol. 33, № 4. - P. 316-320.
7. Conn P.J. Schizophrenia: moving beyond monoamine antagonists / P.J. Conn, C. Tamminga, D.D. Schoep, C. Lindsley // *Mol. Interv.* - 2008. - Vol. 8, № 2. - P. 99-107.
8. Gallhofer B. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized double-blind study comparing sertindole and haloperidol / B. Gallhofer, P. Jaanson, A. Mittoux [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* - 2007. - Vol. 40. - P. 275-288.
9. Kerr A. Photocopy allergic and phototoxic studies of chlorproethazine / A. Kerr, J. Woods, J. Ferguson // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* - 2008. - Vol. 24, № 1. - P. 11-15.
10. Leucht S. A meta-analysis of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia / S. Leucht, K. Komossa, C. Rummel-Kluge [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* - 2009.- Vol. 166, № 2. - P. 152-163.
11. Martin J.L. Meta-analysis of dropout rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia / J.L. Martin, V. Pérez, M. Sacristán [et al.] // *Eur. Psychiatry.* - 2006. - Vol. 21, № 1. - P. 11-20.
12. Maruoka N. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine in the rat brain / N. Maruoka, T. Murata, N. Omata [et al.] // *J. Psychopharmacol.* - 2008. - Vol. 22, № 2. - P. 119-127.
13. Rodrigues L. Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium smegmatis* / L. Rodrigues, D. Wagner, M. Viveiros [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2008. - Vol. 61, № 5. - P. 1076-1082.
14. Suwalsky M. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by chlorpromazine / M. Suwalsky, F. Villena, C.P. Sotomayor [et al.] // *Biophys. Chem.* - 2008. - Vol. 135, № 1-3. - P. 7-13.

15. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? / R. Tandon // *Psychiatric Quarterly.* - 2002. - Vol. 73, № 4. - P. 297-311.
16. Ximenes V.F. The co-catalytic effect of chlorpromazine on peroxidase-mediated oxidation of melatonin: enhanced production of N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine / V.F. Ximenes, A.P. Rodrigues, C. Cabello [et al.] // *J. Pineal. Res.* - 2008. - Vol. 44, № 2. - P. 115-120.

Резюме

Григор'єва Л.В. Пошук нових антипсихотических и психостимулюючих средств среди производных фенилантраниловой кислоты.

Проведено дослідження нових 5-сульфамойлзаміснених фенілантранілової кислоти по тесту взаємодії з барбітуратами. Найбільший антипсихотический ефект проявило соединение 9, которое в дозе 2,7 мг/кг увеличивает длительность тиопентал-натриевого сна на 180,6%. Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-фенилантраниловой кислоты 3'-метильного (соед. 27) радикала на 2',5'-диметильный (соед. 29), 2'-метильный (соед. 26), 4'-метильный (соед. 28) приводит к проявлению психостимулирующей активности.

Ключевые слова: 5-сульфамойлзаміснені фенілантранілової кислоти, антипсихотическая и психостимулюючая активность.

Резюме

Григор'єва Л.В. Пошук нових антипсихотических і психостимулюючих речовин серед похідних фенілантранілової кислоти.

Проведено дослідження нових 5-сульфамойлзаміснених фенілантранілової кислоти за тестом взаємодії з барбітуратами. Найбільший антипсихотический ефект проявила сполука 9, яка в дозі 2,7 мг / кг збільшує тривалість тиопентал-натрієвого сну на 180,6%. Заміна у фенільному фрагменті молекули 5-(N, N-діетілсульфамойл)-N-фенілантранілової кислоти 3'-метильного (спол. 27) радикала на 2', 5'-діметильний (спол. 29), 2'-метильний (спол. 26), 4'-метильний (спол. 28) призводить до прояву психостимулюючої активності.

Ключові слова: 5-сульфамойлзаміснені фенілантранілової кислоти, антипсихотична і психостимулююча активність.

Summary

Grigorieva L. V. The search for new antipsychotic and psychostimulant use among phenylanthranilic acid derivatives.

The research of new 5-sulfamoylsubstituted phenylanthranilic acid test for interaction with barbiturates. The greatest effect of the antipsychotic compound 9 showed that at a dose of 2,7 mg / kg increases the duration of thiopental sodium sleep 180,6 %. Replacement of the phenyl moiety in the molecule 5 - (N, N-diethylsulfamoyl)-N-phenylanthranilic acid, methyl 3'-(comp. 27) radical 2', 5'-dimethyl (comp. 29), 2'-methyl (comp. 26), 4'-methyl (comp. 28) leads to the expression of psychostimulant activity.

Key words: 5-sulfamoylsubstituted phenylanthranilic acid, antipsychotic and psychostimulant activity.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Б.А. Самура