

И.В. Киреев

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ДИЗАМЕЩЕННЫХ 7-АЛКИЛ-8-АЛКИЛАМИНОКСАНТИНОВ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключові слова: дизамещені 7-алкіл-8-алкіламіноксантинів, антипсихотична активність, психостимулююча активність.

Ключевые слова: дизамещенные 7-алкил-8-алкиламиноксантинов, антипсихотическая активность, психостимулирующая активность.

Keywords: disubstituted 7-alkyl-8-alkilaminoxantin's, anti-psychotic activity, psycho enabling activity.

Проведено експериментальні скринінгові дослідження антипсихотичної і психостимулюючої активності синтезованих з'єднань у ряді дизамещенних 7-алкіл-8-алкіламіноксантинів по тесту взаємодії з барбітуратами. Більшість досліджуваних речовин потенціюють снодійну дію істамінал-натрію. Найбільшу антипсихотичну активність проявило з'єднання 21, яке збільшує тривалість істамінал-натрієвого сну у щурів на 125,3%. З'єднання 3 - 7-гексил-8-аміноксантин проявило антипсихотичну активність, яка характеризувалася статистично достовірним зменшенням тривалості барбітурового сну у щурів на 49% ($p < 0,05$). Дизамещені 7-алкіл-8-алкіламіноксантинів є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нейротропних препаратів.

Проведено експериментальное скрининговые исследования антипсихотической и психостимулирующей активности синтезированных соединений в ряду дизамещенных 7-алкил-8-алкиламиноксантинов по тесту взаимодействия с барбитуратами. Большинство исследуемых веществ потенцируют снотворное действие этаминал-натрия. Наибольшую антипсихотическую активность проявило соединение 21, которое увеличивает продолжительность этаминал-натриевого сна у крыс на 125,3%. Соединение 3 - 7-гексил-8-аминоксантин проявило антипсихотическую активность, которая характеризовалась статистически достоверным уменьшением продолжительности барбитурового сна у крыс на 49% ($p < 0,05$). Дизамещенные 7-алкил-8-алкиламиноксантинов являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе нейротропных препаратов.

An experimental study of antipsychotic and psycho-stimulating activity of the synthesized compounds in the series of disubstituted 7-alkyl-8-alkilaminoxantin's to test the interaction of barbiturates. Most of the investigated substances potentiator drowse etaminal-sodium. The most antipsychotic activity showed a connection 21, which increases the duration of etaminal-sodium sleep in rats at 125,3%. Compound 3 - 7-hexa-8-aminoxantin shown antipsychotic activity, which was characterized by statistically significant reduction in the duration of barbituric sleeping in rats by 49% ($p < 0.05$). Disubstituted 7-alkyl-8-alkilaminoxantin's are promising group of organic substances to continue with the synthesis and pharmaco-logical screening in order to establish on the basis of neurotropic drugs.

В настоящее время отмечается возрастание численности психопатологических расстройств. По данным ВОЗ свыше 30% население земного шара употребляет различные психотропные средства. Для лечения невротических состояний используются успокаивающие средства. За рубежом для лечения данной патологии выпускаются комбинированные препараты [1, 5].

Важной проблемой экспериментальной фармакологии является создание новых и психостимулирующих препаратов. На организм человека антипсихотические препараты проявляют успокаивающее действие, уменьшают реакцию на внешние стимулы, ослабляют психомоторное возбуждение, подавляют чувство страха, ослабляют агрессивность, потенцируют действие снотворных, наркотических, анальгетиков, местных анестетиков и др. [4].

Антипсихотическое действие препаратов связано с угнетением хеморецепторной зоны продолговатого мозга, центральной и периферической антиадренергической активности, могут блокировать серотониновые и дофаминовые D_2 -рецепторы [8, 9]. Отсутствие A_1 -подтипа центральных рецепторов аденозина усиливает агрессивность мышей, вызывает нейропротекторный эффект у новорожденных крыс и повышает болевую чувствительность, а отсутствие A_{2A} -рецепторов вызывает снижение боли и проявляет нейропротекторный эффект [11, 13].

В проведенных ранее исследованиях среди производных ксантина было выявлено ряд биологически активных

веществ, которые влияют на основные параметры функционального состояния центральной нервной системы [6].

Несмотря на эффективность антипсихотические препараты проявляют побочные эффекты: сонливость, депрессию, плохое настроение, повышение судорожной активности. В пожилом возрасте, развиваются экстрапирамидные расстройства: пароксизмальные дискинезии, паркинсонизм, нарушения сердечного ритма, артериальной гипертонии, ортостатический коллапс и др. [8, 10].

В связи с этим актуальной проблемой есть поиск среди производных ксантина фармакологических веществ проявляющих нейротропную активность.

На основании результатов прогноза видов фармакологической активности выполненного с помощью компьютерных программ ОРАКУЛ та PASS C&T целесообразно было изучить влияние дизамещенных 7-алкил-8-алкиламиноксантинов на функциональное состояние центральной нервной системы.

ЦЕЛЬЮ РОБОТЫ было исследование антипсихотической и психостимулирующей активности дизамещенных 7-алкил-8-алкиламиноксантинов.

Работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации 0198U007008).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Скрининговые исследования антипсихотической и психостимулирующей активности было проведено по тесту взаимодействия дизамещенных 7-алкил-8-алкиламинооксантинов с барбитуратами на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г по семь животных в каждой группе. Контрольным группам животных внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий, в дозе 30 мг/кг и продолжительность сна этой группы крыс принимали за 100%. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 0,05 ЛД₅₀. Спустя 30 минут крысам внутрибрюшинно вводили этаминал натрия, в дозе 30 мг/кг. О продолжительности барбитурового сна судили по времени в течение которого крысы находились в боковом положении с момента потери рефлекса переворачивания [2, 7].

Данные экспериментальных исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики за критерием t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", и электронных таблиц Excel [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В ряду 7-алкил-8-аминоксантинов (соед. 1-4) антипсихотическое действие оказало соединение 1, которое в дозе 31,2 мг/кг увеличивало продолжительность наркотического сна на 89,9% (p < 0,05). Замена в 7-м положении молекулы 7-алкил-8-аминоксантинов этильного (соед. 1) радикала на бензильный (соед. 4) приводит к снижению депримирующей активности. Введение в 7-е положение пентильного (соед. 2) и гексильного (соед. 3) заместителей способствует проявлению психостимулирующей активности. Наибольший ан-

тагонизм к действию этаминал-натрия оказало соединение 3 – 7-гексил-8-аминоксантин, которое характеризовалась статистически достоверным уменьшением продолжительности барбитурового сна у животных на 49% (p < 0,05).

Замещенные 7-β-оксиэтил-8-алкиламинооксантины (соед.5-7) проявили антагонизм к действию барбитуратов, выраженный психостимулирующий эффект оказало соединение 7, которое вызывало уменьшение длительности сна у крыс на 33,3% (p < 0,05). Замена в 7-м положении молекулы 7-алкил-8-аминоксантинов β-оксиэтильного (соед. 7) радикала на β-гидрокси-γ-феноксипропильный (соед. 8-12) способствует проявлению антипсихотической активности. Наибольший синергизм к действию этаминал-натрия оказало соединение 12, которое в дозе 38 мг/кг удлиняло этаминал-натриевый сон у крыс на 74,9% (p < 0,05).

Наибольший антипсихотический эффект был выявлен у соединения 21 – 7-гексил-8-бензиламинооксантин, которое в дозе 10,6 мг/кг вызывало увеличение продолжительности барбитурового сна на 125,3% (p < 0,01). Замена в 7-м положении гексильного (соед. 21) радикала на γ-хлорбутенильный (соед. 20), β-феноксипропильный (соед. 19) заместители приводит к уменьшению депримирующих свойств. Среди замещенных 7-алкил-8-γ-оксипропиламинооксантина (соед. 24-29) наиболее выраженное психостимулирующее действие оказывает соединение 25 в дозе 7,6 мг/кг уменьшает продолжительность наркотического сна на 44,8%. Замена в 7-ом положении изопропильного (соед. 25) радикала на алилный (соед. 26), бутильный (соед. 27), пептильный (соед. 28) заместители приводит к снижению психостимулирующей активности.

Таблица 1

Взаимодействие 7-алкил-8-алкиламинооксантинов с барбитуратами (n=7)

Соединение №	Доза мг/кг	Продолжительность сна		Соединение №	Доза мг/кг	Продолжительность сна	
		М ± m, мин.	В % к контролю			М ± m, мин.	В % к контролю
1	31,2	195,4±6,2*	189,9	17	34,5	121,6±4,7	112,2
2	22,4	61,9±5,6*	60,2	Контроль	–	108,4±5,3	100
3	19,0	52,5±4,7*	51,0	18	28,8	135,7±6,9*	153,8
Контроль	–	102,9±4,9	100	19	31,7	152,6±4,6*	173,0
4	21,9	124,8±5,1	115,8	20	13,5	169,8±5,4*	192,5
5	49,8	96,8±5,5	89,8	21	10,6	198,7±8,4*	225,3
6	56,0	81,6±4,9*	75,7	22	4,8	101,4±5,1	115,0
7	66,3	71,9±6,8*	66,7	23	3,9	99,6±4,9	112,9
8	71,9	65,4±6,2*	60,7	24	8,8	92,4±5,1	104,8
9	59,5	112,6±8,2	104,5	Контроль	–	88,2±4,7*	100
10	43,8	144,9±9,7	134,4	25	7,6	49,7±4,3*	55,2
Контроль	–	107,8±6,1	100	26	6,1	57,2±5,2	63,5
11	47,4	127,2±6,7	117,3	27	5,2	63,9±6,3*	70,9
12	38,0	189,6±8,2*	174,9	28	4,1	71,3±5,7	71,3
13	54,3	156,9±7,5*	144,7	29	4,7	82,3±5,1	91,3
14	45,8	149,8±7,3*	138,2	Аминазин	5,0	152,9±7,3*	169,7
15	41,5	144,7±9,1*	133,5	Кофеин	10,0	52,2±5,4*	57,9
16	37,0	161,5±6,8*	149,0	Контроль	–	90,1±4,3	100

Примечание. «*» - достоверность различий с контролем p < 0,05



ВИВОДИ

1. Соединение 3 – 7-гексил-8-аминоксантин проявило психостимулирующие свойства, уменьшая продолжительность барбитурового сна у крыс на 49% и превышает действие кофеина.

2. Соединение 21 проявляет антипсихотическую активность, которая превосходит депримирующий эффект аминазина.

3. Замещенные и аннелированные производные ксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе нейротропных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практическое руководство: Пер. с англ. - М.: Бином, 2004.-415 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В. Стефанова. -К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001.-528 с.

3. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000.-320 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -Изд. 15-е, перераб., испр. и доп.-М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.

5. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении // Новые до-

стижения в терапии психических заболеваний.-М., 2002.- С. 82-94.

6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романко, Д.Г. Іванченко, І.Б. Самура та ін. // Запорозький мед. журнал.-2006. – №3 (36).– С.142-146.

7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М., 2000.-352 с.

8. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: Insights from knockout and drugs/ Fredholm Bertil B., Chen Jiang-Fan, Masino Susan A., Vaugeois Jean-M.// Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005.- Vol.45.- С. 385-412.

9. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by chlorpromazine / Suwalsky M., Villena F., Sotomayor C.P. et al. // Biophys. Chem. – 2008. – Vol. 135, № 1-3. – P. 7-13.

10. Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat / Kakuda T., Nozawa A., Unno T. et al. // Biosci Biotechnol Biochem. – 2000. – Vol. 64, № 2. – P. 287-293.

11. Keane M.A., James J.E., Hogan M.J. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal // Neuropsychobiology. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 197-207.

12. Tchekalarova J., Kubová H., Mares P. Biphasic effect of chronic postnatal caffeine treatment on cortical epileptic afterdischarges during ontogeny in rats // Brain Res. – 2006. – Vol. 1082, № 1. – P. 43-49.

13. The co-catalytic effect of chlorpromazine on peroxidase-mediated oxidation of melatonin: enhanced production of N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine / Ximenes V.F., Rodrigues A.P., Cabello C. et al. // J. Pineal. Res. – 2008. – Vol. 44, № 2. – P. 115-120.

Сведения об авторе: Киреев Игорь Владимирович, Национальная фармацевтическая академия, доцент кафедры фармакотерапии, Научная степень: д.м.н. Научное звание: доцент.

Адрес для переписки: ул.Сумская 73 кв. 37, г.Харьков, 61023

Тел. 8-067-718-43-90 e-mail: ivkireev@ukr.net

УДК: 615.14.24:615.456:615.38

Р.С. Коритнюк, Т.А. Борисенко, Л.Л. Давтян

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТА НОМЕНКЛАТУРА ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ключові слова: інфузійний розчин, електролітний склад, лактат-іони, ацетат-іони, малат-іони, гідрокарбонат-іони.

Ключевые слова: инфузионный раствор, электролитный состав, лактат-ионы, ацетат-ионы, малат-ионы, гидрокарбонат-ионы.

Key words: infusion solution, electrolytic composition, lactate-ions, acetate-ions, malate-ions, bicarbonate-ions.

Проведено аналіз складу наявних на вітчизняному фармацевтичному ринку інфузійних розчинів. Розглянуті основні технологічні аспекти виготовлення інфузійних розчинів, наведені можливі шляхи вирішення фармацевтичних проблем виготовлення. Наведені світові тенденції створення та удосконалення інфузійних розчинів.

Проведен анализ составов представленных на отечественном фармацевтическом рынке инфузионных растворов. Рассмотрены основные технологические аспекты приготовления инфузионных растворов, приведены возможные пути решения фармацевтических проблем изготовления. Представлены мировые тенденции создания и совершенствования инфузионных растворов.

The compositions of infusion solutions represented at the national pharmaceutical market are analyzed. The main technological aspects of infusion solutions preparation are considered. The possible scientific approaches to the technological problems are considered. The world tendencies of creation and improvement of infusion solutions are presented.

Сучасна інфузійна терапія потребує наявності різноманітного асортименту кровозамінних розчинів для індивідуального лікування хворого.

В теперішній час на фармацевтичному ринку України представлена певна кількість електролітних інфузійних розчинів, до того ж більшість з них вітчизняного виробництва [5, 6, 7].

Ми провели аналіз складу інфузійних розчинів, зареєстрованих в Україні, та відомих з вітчизняних

літературних джерел. Нами було виявлено близько сорока різних прописів, 22 з яких зареєстровані в Україні. Щодо електролітного складу то два прописи містять по три йони, шість – по чотири йони, дев'ять – по 5 йонів, шість – по 6 йонів, три – по сім йонів. Проте жоден з прописів, які містять сім різних йонів, не представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку. Як енергетичні субстрати у розчинах використовуються переважно вуглеводи – глюкоза, фруктоза, сорбітол та ксиліт. На ринку України присутні