

УДК 615.214

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК 9-[2-(4-ИЗОПРОПИЛФЕНОКСИ)ЭТИЛ]АДЕНИНА, ОБЛАДАЮЩЕГО ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**¹Петров В.И., ²Озеров А.А., ²Новиков М.С., ³Степанова Э.Ф., ¹Смирнова Л.А.,
¹Тюренков И.Н., ¹Бугаева Л.И., ¹Багметова В.В.**¹*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail post@volgmed.ru;*²*Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail fibfuv@mail.ru;*³*Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, e-mail: v.l.adzhienko@pmedpharm.ru*

Выполнен комплекс доклинических исследований лекарственной формы – таблеток 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина, включающий определение параметров острой, хронической токсичности, аллергенности и антидепрессантного действия. Средние величины острой токсичности лекарственной формы ЛД₅₀ составляют более 26 г/кг у мышей и более 50 г/кг у крыс при внутрижелудочном введении. При введении крысам самкам и самцам в течение 6 месяцев и кроликам в течение 3 месяцев в дозах до 75 мг/кг в сутки препарат является безопасным. Препарат не обладает аллергенными свойствами. Таблетки 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина при внутрижелудочном введении близки по своим фармакокинетическим свойствам к субстанции соединения. Относительная биодоступность составляет 93%. В спектре психотропной активности таблеток преобладают антидепрессантное и противострессорное действие. Доказана биоэквивалентность таблеток и субстанции 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина.

Ключевые слова: аденин, таблетки, психотропная активность, лекарственная безопасность**THE MAIN RESULTS OF THE PRECLINICAL STUDY OF THE TABLETS OF 9-[2-(4-ISOPROPYLPHENOXY)ETHYL]ADENINE, HAVING PSYCHOTROPIC ACTIVITY****¹Petrov V.I., ²Ozerov A.A., ²Novikov M.S., ³Stepanova E.F., ¹Smirnova L.A.,
¹Tyurenkov I.N., ¹Bugaeva L.I., ¹Bagmetova V.V.**¹*Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru;*²*Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail: fibfuv@mail.ru;*³*Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, e-mail: v.l.adzhienko@pmedpharm.ru*

The complex of preclinical studies of the tablets of 9-[2-(4-isopropylphenoxy)ethyl]adenine has been performed, including the determination of the parameters of acute, chronic toxicity, allergenicity and psychopharmacological action. Average acute toxicity LD₅₀ of the tablets is more than 26 g/kg in mice and more than 50 g/kg in rats after oral administration. The oral introduction of the tablets to rats for 6 months and to rabbits for 3 months at doses up to 75 mg/kg per day is safety. The tablets have no allergenic properties. Pharmacokinetic properties of the tablets of 9-[2-(4-isopropylphenoxy)ethyl]adenine are equal to the substance. The relative bioavailability is 93%. The spectrum of psychotropic activity of the tablets includes the antidepressant and anti-stress effects. Bioequivalence of the tablets and substance has been proven.

Keywords: adenine, tablets, psychotropic activity, drug safety

Ненуклеозидные ингибиторы вирусной репродукции, имеющие пуриновую природу, открывают новые перспективы для разработки эффективных и безопасных противовирусных лекарственных средств [2, 4, 14]. Значительный интерес среди веществ этого класса представляют собой производные арилоксиалкиладенина [5], обладающие низкой токсичностью [1, 6] и демонстрирующие высокую активность *in vitro* в отношении цитомегаловируса человека [7, 10], а также ВИЧ-1, цитомегало- и Коксаки-вируса [8, 9]. Кроме того, ряд производных арилоксиалкиладенина одновременно с противовирусной продемонстрировал выраженную психотропную активность

in vivo [3, 12], в результате чего в условиях Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по Государственному контракту с Минпромторгом России был выполнен полный комплекс доклинических исследований субстанции-лидера – 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина, обладающего антидепрессантным и противострессорным действием [11].

Цель исследования. Изучение лекарственной безопасности и психотропной активности таблеток 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина.

Материалы и методы исследования

При выполнении исследований были использованы круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, имеющие следующий состав: 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденин – 0,050 г, лактоза моногидрат (ТУ 9229-128-04610209-2003) – 0,120 г, повидон (ФСП 42-0345-4369-03) – 0,002 г, крахмал кукурузный (ГОСТ Р 51985-2002) – 0,020 г, тальк (ФС 42-0066-01) – 0,006 г, кальция стеарат (ТУ 6-09-4233-76) – 0,002 г. Масса таблетки – 0,200 г. Исследования на мелких лабораторных животных (мыши и крысы) были выполнены с использованием гранулята таблеток, имеющего идентичный состав. Изучение лекарственной безопасности таблеток 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина (острой токсичности, хронической токсичности, аллергизирующего действия), их фармакологической кинетики и специфической фармакологической активности проводили в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [13].

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом известных результатов определения параметров острой токсичности субстанции 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина (ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении половозрелым животным составляет: 992 мг/кг у мышей самок и 1035 мг/кг – у мышей самцов; 4812 мг/кг – у крыс самок и самцов [11]), при изучении острой токсичности лекарственную форму в виде гранулята таблеток вводили внутрижелудочно мышам в дозах 18, 20, 22, 24 и 26 г/кг, крысам в дозах 30, 35, 40, 45 и 50 г/кг. Установлено, что у мышей и крыс под действием лекарственной формы не возникает гибели в ранние и отдаленные сроки наблюдений. При введении лекарственной формы в максимальных дозах у животных не выявлено отчетливых нарушений в общем состоянии, поведенческих и нервно-мышечных реакциях, но прослеживались тенденции депримирующего непродолжительного воздействия на двигательную и эмоциональную активность животных. Уровень ЛД₅₀ лекарственной формы при внутрижелудочном введении был определен ориентировочно (по максимально введенному объему) и составил при внутрижелудочном введении мышам и крысам 26 г/кг и 50 г/кг, соответственно. С учетом классификации токсичности веществ по И.В. Санюцкому, лекарственная форма 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина в виде гранулята таблеток может быть отнесена к классу малотоксичных препаратов.

По результатам хронических исследований установлено, что таблетки 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина при внутрижелудочном введении крысам в течение 6 мес. и кроликам в течение 3 мес. в суточных дозах 10, 75 и 150 мг/кг не оказывают влияния на общее состояние животных, прирост массы тела, не способствуют гибели животных. Установлено, что под действием лекарствен-

ной формы в дозах 10 и 75 мг/кг у животных существенно не изменяются поведенческие реакции, электрофизиологическая активность миокарда, периферическая кровь, биохимические показатели плазмы крови, детоксицирующая и выводящая функции печени и почек. Патоморфологическими исследованиями показано отсутствие у данных групп животных патологических изменений в головном мозге и внутренних органах животных.

У животных, получавших твердую лекарственную форму в дозе 150 мг/кг, обратимо снижались локомоторная и исследовательская активности, в периферической крови в пределах физиологических норм снижалось общее количество эритроцитов и лейкоцитов, а в лейкоформуле – содержание агранулоцитов. Указанные изменения полностью нивелировались до состояния контрольных значений после отмены введения препарата. Функциональными исследованиями установлено укорочение длительности гексеналового сна, отсутствие изменений в электрофизиологической активности миокарда у крыс и активация этой активности у кроликов. Биохимическими исследованиями установлено снижение поглотительно-выделительной функции печени и повышение детоксицирующей функции почек. Патоморфологическим исследованием не обнаружено изменений в массе органов и патологических изменений в них.

Оценка анафилактической активности в реакции общей анафилаксии не выявила аллергенных свойств препарата и позволяет судить об отсутствии возможности развития наиболее опасных для жизни аллергических реакций, таких как анафилактический шок, отек Квинке, крапивница и определенные виды бронхиальной астмы. Исследуемое лекарственное средство не оказывало влияния на кооперацию субпопуляций Т-лимфоцитов, в частности, цитотоксических Т-лимфоцитов, подавляющих гиперчувствительность замедленного типа. В конъюнктивной пробе, обладающей высокой чувствительностью к циркулирующим агентам, не выявлено реакции на аллерген при курсовом 14-дневном пероральном введении препарата морским свинкам в виде суспензии гранулята таблеток в терапевтической дозе 10 мг/кг и в дозе, в 10 раз ее превышающей (100 мг/кг).

При изучении фармакологической кинетики было установлено, что таблетки 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина при внутрижелудочном введении близки по своим фармакокинетическим свойствам к субстанции соединения. Статистически значимых различий не обнаружено. Относительная биодоступность составляет 93% (таблица).

Фармакокинетические параметры субстанции и таблеток 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина у кроликов при пероральном введении

Препарат	Фармакокинетические параметры				
	AUC, мкг/мл/ч	T _{1/2} , ч	MRT, ч	Cl, л/ч/кг	V _d , л/кг
Субстанция, 50 мг/кг	46,29±3,62	5,62±0,41	7,80±0,28	1,084±0,082	8,77±0,34
Таблетки, 200 мг/кг	43,05±1,79	5,60±0,14	7,72±0,06	1,160±0,046	9,39±0,29
Относительная биодоступность	93,44±7,73				

Осуществлено сравнительное изучение спектра психотропного действия для субстанции и таблеток 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина. Был использован стандартный набор методических подходов, позволяющий выяснить наличие и выраженность седативного (тест «Открытое поле»), анксиолитического (тесты «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Черно-белая камера»), антидепрессивного (тесты «Подвешивание мышей за хвост» и «Принудительное неизбежное плавание по Порсольту»), а также ноотропного действия (тесты «Условная реакция пассивного избегания» и «Экстраполяционное избавление»). Во всех тестах субстанция и ее лекарственная форма оказывали сопоставимое выраженное противотревожное и антидепрессивное действие. Ноотропный эффект был выражен незначительно. Полученные данные свидетельствуют о том, что таблетки 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина по своему действию биоэквивалентны действию субстанции.

Заключение

В результате проведенных исследований доказаны высокая эффективность и безопасность таблеток 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина. Разрабатываемое лекарственное средство может обеспечить эффективное лечение пациентов с депрессивными расстройствами, являющимися частой причиной заболеваемости и преждевременной смертности трудоспособного населения.

Исследования выполнены в рамках Государственного контракта от 13 сентября 2011 г. № 11411.1008700.13.077 с Минпромторгом России.

Список литературы

1. Ковалев Д.Г. Изучение уровня безвредности нового производного аденина, проявляющего антидепрессивную активность при однократном введении в максимальных до-

зах / Д.Г. Ковалев, Л.И. Бугаева, А.А. Озеров // Вестник Волгоградск. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 15-18.

2. Озеров А.А. Синтез нового потенциального противовирусного агента – 9-аллилоксиметилгуанина / А.А. Озеров, А.К. Брель // Хим. гетероцикл. соед. – 1993. – № 8. – С.1109-1113.

3. Озеров А.А. Психотропный эффект производных 9-(2-арилоксиэтил)аденина, обладающих противовирусной активностью // Усп. совр. естествознания. – 2004. – № 8. – С. 59-60.

4. Озеров А.А. Синтез 3-О-ариловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина и его пиримидиновых аналогов – новых потенциальных ингибиторов S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы / А.А. Озеров, М.С. Новиков, А.К. Брель // Хим. гетероцикл. соед. – 1999. – № 1. – С. 82-86.

5. Петров В.И. 9-(2-Арилоксиэтил)производные аденина – новый класс противовирусных агентов нуклеозидной природы // Хим. гетероцикл. соед. – 2003. – № 9. – С. 1389-1397.

6. Петров В.И. Изучение лекарственной безопасности новых противовирусных лекарственных веществ ряда аденина // Фундаментальн. исслед. – 2004. – № 1. – С. 78.

7. Петров В.И. Противовирусная активность 9-(2-феноксиэтил)производных аденина в отношении цитомегаловируса человека // Фундаментальн. исслед. – 2004. – № 1. – С. 77-78.

8. Петров В.И. 9-(2-Бензилоксиэтил)производные аденина – противовирусные агенты с широким спектром действия // Фундаментальн. исслед. – 2004. – № 1. – С. 78-79.

9. Петров В.И. Новый класс нуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции – производные 9-[2-фенокси(бензилокси)этил]аденина // Биол. Волгоградск. научн. центра РАН. – 2006. – Вып. 1. – С. 15-16.

10. Петров В.И. Синтез и противовирусная активность новых производных 9-(2-феноксиэтил)аденина в отношении цитомегаловируса человека in vitro // Вестник Волгоградск. гос. мед. ун-та. – 2004. – № 11. – С. 21-24.

11. Петров В.И. Основные результаты доклинического изучения субстанции 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина, обладающего психотропной активностью // Совр. пробл. науки и образов. – 2015. – № 3; URL: www.science-education.ru/123-17334 дата размещения 11.02.2015.

12. Петров В.И. Соотношение психотропных и антивирусных свойств в ряду производных 9-(2-феноксиэтил)аденина // Усп. совр. естествознания. – 2004. – № 9. – С. 59-60.

13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

14. De Clercq E. (S)-9-(2,3-Dihydroxypropyl)adenine: an aliphatic nucleoside analog with broad-spectrum antiviral activity // Science. – 1978. – Vol. 200. – P. 563.