



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79867** (13) **U**
(51) МПК
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

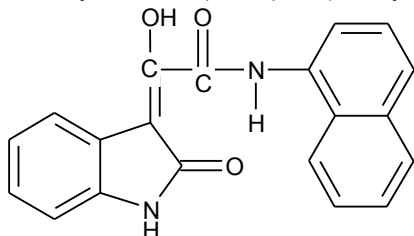
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 09138</p> <p>(22) Дата подання заявки: 25.07.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 13.05.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 13.05.2013, Бюл.№ 9</p>	<p>(72) Винахідник(и): Болотов Валерій Васильович (UA), Колісник Сергій Вікторович (UA), Луценко Руслан Володимирович (UA), Дев'яткіна Тетяна Олексіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна (UA)</p>
---	--

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-(1-НАФТИЛ)АМІДУ 2-ОКСИІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ З АНКсіОЛІТИЧНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти формули:



як засобу з анксиолітичною дією.

UA 79867 U

Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до засобів синтетичного походження з анксиолітичною дією.

На початку третього тисячоліття суттєво зменшилось впровадження нових лікарських засобів [4], що пов'язане зі зростанням вимог до ефективності та безпечності нових препаратів. Витрати на дослідження одного нового лікарського засобу складають близько 1 млрд. доларів. При цьому, клінічна психіатрія і неврологія потребує створення нових ліків із складним багатоконпонентним спектром психотропної дії, оскільки психоемоційні розлади "пограничного типу" і тяжкі психічні захворювання мають високу гетерогенність і різноманітні клінічні прояви. Провідним компонентом комплексу психопатологічних невротичних станів є тривога і страх, які мають подібні риси і близьку нейробиологічну основу [5]. Тому необхідно проводити пошук і створення нових препаратів, у психотропному спектрі яких є виражена протитривожна анксиолітична дія. При цьому речовина не повинна знижувати інтелектуально-психічну діяльність, викликати міорелаксацію, толерантність та інші небажані ефекти [2].

Серед засобів з центральною нейротропною дією анксиолітики найбільш широко застосовуються при захворюваннях ЦНС та соматичній патології в амбулаторній і стаціонарній практиці. Класичним анксиолітиком є діазепам.

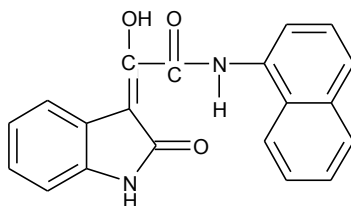
Анксиолітична дія цього препарату пов'язана зі стимуляцією ГАМК_A-бенздіазепінового рецепторного комплексу, що приводить до надходження гальмівних хлорид-іонів в нервові клітини лімбічної системи, таламуса, гіпоталамуса і проміжні нейрони спинного мозку. Анксиолітична дія діазепаму поєднуються з седативною, протисудомною, снодійною та центральною міорелаксуючою. Препарат має слабкий активуючий вплив на ЦНС. Ефективний у лікуванні неврозів, реактивно обумовлених збудженнях, безсонні, спастичних станах, премедикації та абстинентних синдромах.

Недоліком даного препарату є наявність суттєвих побічних реакцій: поєднання анксиолітичної дії з сонливістю, запамороченням, зниженням концентрації уваги, уповільненням нервово-м'язової реакції. При тривалому застосуванні можливий розвиток медикаментозної залежності, порушення пам'яті та менструального циклу. В окремих випадках також відзначаються атаксія, шкірний свербіж, нудота, запори, а на початку лікування може спостерігатися стан психоемоційного збудження [2].

Відомий N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, який проявляє церебропротекторну, антигіпоксичну та діуретичну дію [1, 3].

Задача корисної моделі полягає в розширенні арсеналу анксиолітиків за рахунок застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти за новим призначенням як анксиолітичного засобу для зменшення невротичних і тривожних розладів, емоційної напруги, страху, сенестоіпохондричних, нав'язливих, фобічних розладів і покращення настрою та якості життя пацієнтів.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти формули:



40

як засобу з анксиолітичною дією.

N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти утворений взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і α -нафтиламіну в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі ДМФА.

N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти одержують наступним чином: до розчину етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у диметилформаміді додають α -нафтиламін. Реакційну суміш кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин, потім охолоджують, виливають у воду, а осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного діоксану.

Корисна модель ілюструється прикладом.

Вивчення анксиолітичної дії N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проводили на білих щурах у тесті чорно-біла камера, який є одним з базових тестів для вивчення речовин з потенційними анксиолітичними властивостями, у порівнянні з референс-препаратом діазепамом.

55

Для визначення анксиолітичної активності використано режим профілактичного введення N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, який вводили щурам дозою 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочередово за 1 годину до початку тестування. Попередньо N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти суспендували ex tempore у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор Твін-80. Тваринам контрольної групи вводили розчинник (вода для ін'єкцій кількістю 1 мл з емульгатором). У кожній групі було по 10 щурів. Препарат порівняння - діазепам вводили внутрішньоочередово також за 1 годину до початку тестування дозою 5 мг/кг, яка є адекватною для експериментальної оцінки анксиолітичної активності.

Як критерій анксиолітичної дії визначали латентний період першого виглядання (рефлекс нори), кількість і загальний час виглядань у світлий відсік камери, а також латентний період першого виходу, кількість виходів, час перебування тварин у світлому відсіку камери та показники неспецифічної поведінки за кількістю болюсних кульок у обох відділах камери. Мінімальний час одного виглядання приймали за 1 сек. Серія повторних виглядань реєструвалась як декілька незалежних. Визначали відсоток тварин, що виглядали і виходили з чорного відділу камери. Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistika (з використанням критерію t Стьюдента і критерію χ^2). Результати дослідження наведені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Вплив N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники тривожності в тесті чорно-біла камера

Групи тварин	Виглядання в освітлений відсік			Виходи в освітлений відсік		
	латентний період, с	кількість	час, с	латентний період, с	кількість	час знаходження, с
1. Інтактні + розчинник (контроль)	51,21±5,81	1,40±0,16	2,40±0,23	91,71±8,74	1,31±0,12	13,40±0,94
2. N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, 12 мг/кг P ₁₋₂	31,70±1,83 <0,01	3,22±0,27 <0,001	3,67±0,28 <0,01	58,62±6,27 <0,01	2,27±0,13 <0,001	25,21±2,11 <0,001
3. Діазепам, 5 мг/кг P ₁₋₃	36,32±3,24 <0,05	3,41±0,28 <0,001	3,72±0,34 <0,01	42,70±5,49 <0,001	2,19±0,16 <0,001	40,44±1,47 <0,001

Аналіз даних табл. 1 і табл. 2 свідчить, що введення N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти змінювало психофізіологічні характеристики тварин у тесті чорно-біла камера. Зменшувався латентний період першого виглядання в освітлений відсік камери у 1,4 рази порівняно з контрольною групою. Також вірогідно збільшувались кількість і час виглядань в освітлену частину камери порівняно з тваринами без введення досліджуваної речовини (табл. 1). Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти зменшувало латентний період виходу в освітлений відсік камери у 1,6 рази порівняно з групою тварин яким вводили розчинник.

Таблиця 2

Вплив N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на показники тривожності в тесті чорно-біла камера

Групи тварин	% Тварин, що виглядали	% Тварин, що виходили	Кількість болюсів
1. Інтактні + розчинник (контроль)	50	40	4,29±0,37
2. N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, 12 мг/кг P ₁₋₂	80 <0,001 (χ^2)	70 <0,001 (χ^2)	2,09±0,18 <0,001
3. Діазепам, 5 мг/кг P ₁₋₃	70 <0,001 (χ^2)	80 <0,001 (χ^2)	2,18±0,23 <0,001

Досліджувана сполука збільшувала кількість виходів і час знаходження в освітленому відсіку камери відповідно в 1,7 і 1,9 рази порівняно з контролем. Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти вірогідно збільшувало відсоток щурів, що виходили або

5

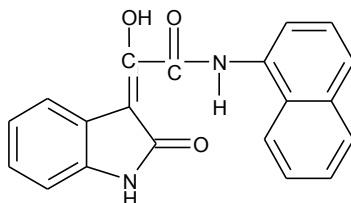
виходили з темного відділу камери, а також зменшувало кількість болюсних кульок у 1,9 рази порівняно з групою тварин, яким не вводилась зазначена сполука (табл. 2).
Введення діазепаму перед тестуванням тварин у класичному тесті неконфліктної поведінки вірогідно зменшувало латентний період першого виглядання та виходу щурів у освітлений відсік камери. Референс-препарат збільшував у 2,4 рази кількість виглядань та у 1,7 рази виходів порівняно з контрольною групою тварин (табл. 1). Під впливом діазепаму кількісні зміни реалізованої активності сприяли вірогідному збільшенню часу виглядання в освітлений відділ камери та знаходженню щурів у ньому. Особливості поведінки у тесті чорно-біла камера, що характерні для класичного анксиолітика, супроводжувались зменшенням емоційності щурів у вигляді вірогідного зменшення кількості болюсних кульок (табл. 2). Також під впливом діазепаму

10

15

порівняно з контрольною групою (табл. 2).
Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що на моделі тесту неконфліктної поведінки чорно-біла камера при одноразовому введенні N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти формули:

20



виявляв виражений анксиолітичний ефект. Отримані результати дозволяють вважати, що застосування цієї сполуки в клінічних умовах у пацієнтів з явищами емоційної напруги, страху і тривоги здатне корегувати невротичні розлади емоційної сфери.

25

Джерела інформації:

1. Зв'язок "структура-дія-активність" у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / Шевцов І.І., Березняков В.І., Торяник Е.Л. [та ін.] // Медична хімія.-2006. - Т.8, № 1. - С. 67-71.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства - М.: Новая волна, 2006.-1206 с.

30

3. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. [та ін.] // Вісник фармації.-2008, - № 3 (55). - С. 60-63.

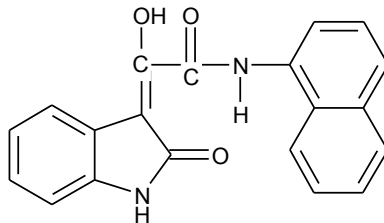
4. Frantz S. New drug approvals for 2002. Nature Reviews / Frantz S., Smith. A. // Drug Discovery.-2003. - № 2. - P. 95-96.

35

5. Murray B.S. Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment / B.S. Murray, S. Thomas. - Springer., 2010.-546 p.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти формули:



40

як засобу з анксиолітичною дією.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601