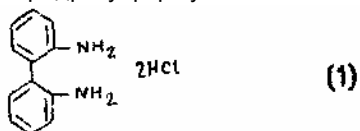
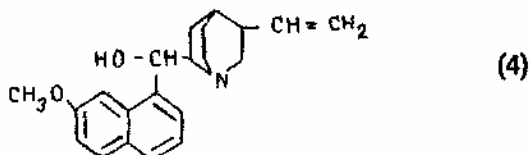
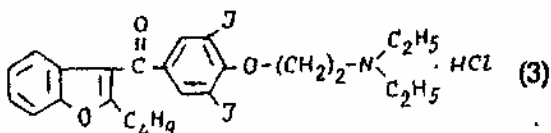
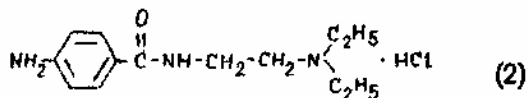


Винахід відноситься до нових біологічно активних хімічних сполук, конкретно до діамінодіфенілу дихлоргідрату формули



володіючими протиаритмічною, протисудорожною та анальгетичною дією. Зазначені властивості припускають можливість використання цієї сполуки в медицині.

До ряду речовин, володіючих протиаритмічною активністю належать новокаїнамід (2), кордарон (3), хінідін (4):



Як еталон для порівняння по фармакологічній дії прийнято новокаїнамід (п-Діетиламіноетиламіда пара-амінобензойної кислоти гідрохлорид) широко застосований в лікувальній практиці як протиаритмічний засіб,

Новокаїнамід надходить до складу великої кількості лікарських форм. Але він дає також ряд небажаних, побічних явищ, отак при підвищеній індивідуальній чутливості може розвиватися утиск серцевої діяльності та фібриляція шлуночків, а при довготривалому застосуванні - волчаночний синдром. У зв'язку з можливим пригнобленням скороченої здатності міокарда та зниженням кров'яного тиску слід з великою обережністю призначати новокаїнамід при інфаркті міокарду [1].

Новокаїнамід (2) можна назвати структурним аналогом заявленої сполуки (1).

В основу винаходу поставлена задача утворення діамінодіфенілу дихлоргідрату шляхом проведення діамінодіфеніла в водорозчинену форму, тим самим, забезпечується швидке введення сполуки в живий організм, і, таким чином, він може використовуватися як швидкодіючий лікарський препарат при невідкладній допомозі. Крім того, розширюється асортимент лікарських препаратів протиаритмічної та протисудорожної дії.

Поставлена задача вирішується тим, що дана сполука діамінодіфенілу дихлоргідрат добре розчинена в воді та володіє протиаритмічною, протисудорожною та анальгетичною активністю, перевершуючу таку в відомих лікарських препаратах.

Діамінодіфеніл дихлоргідрат раніше не використовувався в якості ліків, а застосовувався як вихідний реагент у синтезі азотвмісних гетероциклів.

Сполуку формули 1 одержують взаємодією 2,2'-діамінодіфенілу з концентрованою хлористоводневою кислотою при нагріванні по відомій методиці [2]. Спосіб одержання основи (діамінодіфенілу) також відомий [2].

Приклад. 0,6 г (0,003 моль) діамінодіфеніла розчиняють при нагріванні в 5 мл 37% HCl. При охолодженні випадає осадок жовтуватого кольору з $T_{пл} = 213^\circ$, осадок перекристалізують зі спирту з діоксаном. Вихід 0,65 г (78%).

Гостру токсичність діамінодіфенілу дихлоргідрату при одноразовому внутрішньочеревинному введенні визначали на 45 білих мишах обоєї статі. Параметри гострої токсичності обчислювали по Літчфільду-Уілкоксона [3].

Протиаритмічну дію сполуки вивчали з допомогою аконитинової і хлоридкальцієвої моделей аритмій на білих щурах [4], хлоридбарієвій моделі аритмії на кроликах [5] і реперфузійної аритмії (фібриляції) на кішках [6].

Протисудорожну активність діамінодіфенілу досліджували на білих мишах з використанням тесту "максимального електричного шоку" [7] в порівнянні з фенобарбіталом.

Анальгетичну активність сполуки вивчали на білих мишах з використанням методу "гарячої пластинки" і тесту корців при внутрішньочеревинному введенні оцтової кислоти [8] в порівнянні з вольтареном і амідопірином.

Токсична дія діамінодіфенілу дихлоргідрату проявлялась пригнобленням тварин, втратою тонуусу скелетних м'язів, сном, тривалість якого залежала від дози сполуки. У деяких мишей на фоні пригноблення відмічались окремі здригання. При введенні доз в 500-600 мг/кг загибель мишей наступала через 8-10 годин. Параметри гострої токсичності діамінодіфенілу дихлоргідрату для мишей при однократному внутрішньочеревинному введенні становили:

ЛД₅₀-270; ЛД₅₀-370,0/296,6 - 478,8; ЛД₈₄-517 мг/кг.

Аконитинову аритмію викликали у наркотизованих етаміналом натрію (40 мг/кг) щурів шляхом внутрішньовенного введення аконитину в дозі 20-30 мкг/кг. Аритмія в вигляді одиночних чи групових

екстрасистол, мерехтливої аритмії та інших порушень ритму розвивалась на перших 3-4 хвилинах після введення аконитину, продовжувалась 40-60 хвилин і супроводжувалась загибеллю більшої частини тварин (57%).

Діамінодифеніл проявляв високу активність в дослідках на аконитиновій моделі аритмії. В дозах 5, 2,5 і 1,25% від ЛД₅₀ він в 100% випадків купірував аритмію, відновлюючи синусовий ритм на проміжках часу від 5 до 90 хвилин. Тривалість відновленого синусового ритму знаходилась в прямій залежності від дози сполуки. В дозах 5 і 2,5% від ЛД₅₀ він в два рази підвищував виживання тварин. По протиаритмічній активності на аконитиновій моделі аритмії діамінодифеніл значно перевищував аналогічний ефект широко відомих протиаритмічних засобів кордарон, лідокаїн, новокаїнамід (табл.1). Його середня ефективна доза (ЕД₅₀), що нормалізує ритм на період більше 5 хвилин, складає 2,5 (1,3-4,75) мг/кг, протиаритмічний індекс рівняється 150. Протиаритмічний індекс кордарону становить 28,1, а лідокаїну - 22,2. Діамінодифеніл в дозі 19 мг/кг, введений щуром за 2-5 хвилин до аконитину з метою попередження аритмії, віддаляв момент розвитку аритмії в середньому до 10,7 хвилин, а в дозі 40 мг/кг - до 22 хвилин. У двох із п'яти щурів аритмія при цій дозі зовсім не розвивалась.

Хлорид кальцію аритмію викликали у наркотизованих етаміналом натрію щурів шляхом бистрого в/венного введення 10% ампульного розчину хлориду кальцію в дозі 2,2 мл/кг. Аритмія розвивалась вже на першій хвилині і проявлялась екстрасистолією, яка переходила у фібриляцію шлуночків і закінчувалась через 2-4 хвилини загибеллю половини тварин.

Діамінодифеніл, введений в/венно за 3-5 хвилин до кальцію хлориду, в дозі 19 мг/кг в двох випадках із семи попереджував розвиток фібриляції. В дозі 30 мг/кг він попереджував фібриляцію у 6 тварин із 8 (75%). У останніх двох тварин в цих дослідках фібриляція була дуже короткочасна і синусовий ритм швидко відновлювався. Новокаїнамід (20 мг/кг) попереджував розвиток фібриляції у 9 тварин із 10 (90%), лідокаїн (10 мг/кг) попереджував у 3 тварин із 10 (30%), а кордарон (10 мг/кг) - у двох тварин із 10 (20%).

Хлоридбарієву аритмію викликали у не-наркотизованих кроликів шляхом внутрішньовенного введення барію хлориду в дозі 4 мг/кг в вигляді 1 % розчину. Аритмія в вигляді брадикардії і екстрасистолії розвивалась на протязі перших 5 хвилин і тривала 15-25 хвилин.

Діамінодифеніл, введений в/венно в дозі 10 мг/кг через 1-4 хвилини після появи аритмії, зразу ж відновлював синусовий ритм на 1-25 хвилин у всіх 7 тварин (100%). Повторне його введення подовжувало тривалість відновленого синусового ритму.

Лідокаїн в дозі 2 мг/кг купірував хлоридбарієву аритмію у 3 тварин із 5 (60%), а кордарон (10 мг/кг) - у всіх п'яти тварин (100%).

Реперфузійну аритмію моделювали на наркотизованих кішках при штучній вентиляції легенів шляхом перев'язки лівої коронарної артерії в її верхній третині і розпуску лігатури через 25-30 хвилин. Фібриляція шлуночків розвивалась на перших хвилинах після розпуску лігатури у 80% тварин.

Діамінодифеніл, введений в/венно в дозі 10 мг/кг в вигляді 1 % розчину за 2-11 хвилин до розпуску лігатури, попереджував розвиток фібриляції у 5 тварин із 7 (71%). Кордарон (5 мг/кг) попереджував фібриляцію у 5 тварин із 10 (50%), лідокаїн (10 мг/кг) - у 6 (60%), а новокаїнамід (10 мг/кг) - у 3 тварин із 10 (30%).

Діамінодифеніл проявляв значну активність як протисудорожний засіб. На моделі максимального судорожного шоку він в дозі 30% від ЛД₅₀ (113 мг/кг) в 100% дослідів попереджував розвиток екстензії у мишей. При зменшенні дози його ефект зменшується. Середня ефективна доза його складає 46,0 (30,6-69,0) мг/кг, протисудорожний індекс рівняється 8,2. По протисудорожному індексу діамінодифеніл в 1,27 рази перевершує активність фенобарбіталу, протисудорожний індекс якого по даним нашої лабораторії (Т.В. Таратута, 1983) становить 6,42.

Діамінодифеніл проявляв також анальгетичну активність. По тесту "корчів", визваних оцтовою кислотою, його середня ефективна доза (ЕД₅₀) рівняється 72,0 (57,6 - 80,0) мг/кг, а терапевтичний індекс становить 5,2. По терапевтичному індексу він в 2 рази перевершує ефект вольтарену (ЕД₅₀ = 54,2 мг/кг, ЛД₅₀ = 139 мг/кг, терапевтичний індекс - 2,5) і амідопірін (ЕД₅₀ = 53 мг/кг, ЛД₅₀ = 128 мг/кг, терапевтичний індекс - 2,4).

В дослідках на гарячій пластинці діамінодифеніл порівняно з контрольними дослідками викликав затримку відповідної реакції на високу температуру. Його ефект достовірно (P < 0,05) відрізнявся від контролю при введенні дози в 15% від ЛД₅₀ (56 мг/кг), в той час як відомі препарати вольтарен і амідопірін викликали достовірну затримку реакції тільки в дозах 30-40% від ЛД₅₀ (табл.2).

Таким чином діамінодифеніл проявляє виражену протиаритмічну, протисудорожну і анальгетичну активність. По протиаритмічній дії він значно перевершує аналогічний ефект широко відомих протиаритмічних засобів кордарон, лідокаїн і новокаїнамід на аконитиновій моделі аритмії, поступається новокаїнамиду, але перевершує ефект лідокаїну і кордарону при хлоридкальцієвій аритмії, рівняється по активності з кордароном, але перевершує лідокаїн при хлоридбарієвій аритмії, перевершує лідокаїн, кордарон і новокаїнамід при реперфузійній аритмії (фібриляції). По протисудорожній активності він в 1,27 рази перевершує дію фенобарбіталу. Порівняно з вольтареном і амідопіріном він проявляє більш виражену анальгетичну дію.

Діамінодифеніл дихлоргідрат в силу своєї високої активності являється потенційним, досі ще невідомим протиаритмічним, протисудорожним і болетамуючим засобом.

Таблиця 1

Протиаритмічна активність діамінодіфенілу дихлоргідрату при аконитиновій аритмії у щурів (купірування аритмії) в порівнянні з кордароном, лідокаїном, новокаїнамідом

Назва препарату	ЛД ₅₀ в мг/кг в/чер	Досліджувана доза в мг/кг	Кількість тварин в досліді	Кількість тварин з відновленим синусовим ритмом		Розподіл тварин по тривалості відновленого синусового ритму				
						до 5	від 5 до 10	від 10 до 20	від 20 до 40	більш 40
				Абсол	%	хвилин				
Діамінодіфеніл	377	19,0	7	7	100		1	2	1	3
		9,5	7	7	100	1	2	3		1
		4,7	7	7	100	1	6			
Кордарон	255	10	10	3	30	3				
Лідокаїн	126	10	10	3	30	3				
Новокаїнамід	105	20	10	4	40	3	1			
	в/в									

Примітка. Препарати порівняння вводили в оптимальних протиаритмічних дозах

Таблиця 2

Анальгетична активність діамінодіфенілу, вольтарену і амідопіріну по тесту гарячої пластинки

Препарат	Доза в мг/кг в/чревно	% від ЛД ₅₀	Час затримки відповідної реакції на температурний вплив (60°C) в секундах
• Контроль Діамінодіфеніл	—	—	7,6±0,64
	28	7,5	8,7±0,60
	56	15	12,3±2,41
	84	22	23,1±5,74
	113	30	41,2±5,74
Вольтарен	28	20	8,8±0,43
	42	30	10,2±1,50
	56	40	24,6±0,79
Амідопірін	26	20	7,9±0,46
	38	30	9,6±1,30
	52	40	21,0±0,79