

ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ ЛОРАТАДИНУ ТА ДЕЗЛОРАТАДИНУ В ХІМІЧНІЙ СИСТЕМІ АУТООКИСНЕННЯ АДРЕНАЛІНУ

**Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Мовчун П.О., Барановський Р.М.,
Оболоник А.В., Лісовий В.М., Мазура С.О.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: sub_zs@ukr.net

У статті розглядаються плеiotропні анти- та прооксидантні властивості антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лоратадину та його активного метаболіту дезлоратадину. Визначення активності лоратадину та дезлоратадину в хімічній системі аутоокиснення адреналіну проводилось *in vitro* спектрофотометрично з використанням модифікованої методики аутоокиснення адреналіну в лужному середовищі рН 10,65. Виявлено, що лоратадин стимулює утворення супероксидних радикалів в цій хімічній системі. Встановлено, що при підвищенні концентрацій лоратадину величини констант швидкостей першого порядку зростають до 10%, а отже цей ефект залежить від концентрації АФІ. Показано, що прооксидантний ефект дезлоратадину на 23% менший ніж у лоратадину, а збільшення концентрацій АФІ не призводить до різкого підвищення величин констант швидкостей першого порядку.

Ключові слова: аутоокиснення адреналіну, лоратадин, дезлоратадин, антиоксиданти, активні фармацевтичні інгредієнти.

PLEYOTROPIC EFFECTS OF LORATADINE AND DESLORATADINE IN THE CHEMICAL SYSTEM OF ADRENALINE AUTOOXIDATION

**Bessarabov V.I., Kuzmina G.I., Movchun P.O., Baranovskyi R.M.,
Obolonyk A.V., Lisovyi V.M., Mazura S.O.**

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: sub_zs@ukr.net

The article reviews the pleiotropic anti- and prooxidant properties of the antihistamine active pharmaceutical ingredients (API) of loratadine and its active metabolite desloratadine. The determination of loratadine and desloratadine activity in the chemical system of adrenaline autoxidation was performed *in vitro* spectrophotometrically using a modified method of adrenaline autoxidation in the alkaline medium pH 10,65. It has been found that loratadine

stimulates the formation of superoxide radicals in this chemical system. It is proven that with increasing concentrations of loratadine, the values of the first order reaction increase up to 10%, and therefore this effect depends on the API concentration. The pro-oxidant effect of desloratadine is 23% less than of loratadine, and the increase of API concentrations does not lead to a sharp increase of the values of the first order reaction.

Keywords: auto-oxidation of adrenaline, loratadine, desloratadine, antioxidants, active pharmaceutical ingredient.

Лоратадин – трициклічний H₁-антигістамін другого покоління, ефективний, неседативний антигістамінний препарат довготривалої дії зі швидким та вираженим протиалергічним ефектом та селективною активністю відносно периферичних H₁-рецепторів. Після метаболізму першого проходу він гідролізується до свого активного метаболіту – дезлоратадину [1].

Дезлоратадин – вторинний амін, селективний антагоніст H₁-рецепторів гістаміну. Дезлоратадин є активним метаболітом лоратадину, з чисельними протизапальними ефектами, антиоксидантними властивостями [2].

Проте антиоксидантні властивості дезлоратадину не зумовлені його структурою, яка містить два спряжених кон'югованих цикли, 3-гідроксидилоратадин може проявляти антиоксидантну активність завдяки тому, що він має ароматичну гідроксильну групу (рис. 1) [3].

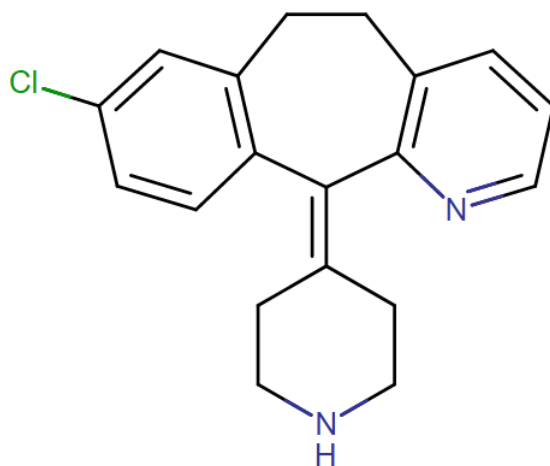


Рисунок 1. Хімічна структура дезлоратадину [5].

Дезлоратадин є ароматичною сполукою, що має бензольне та піридинове кільце, з'єднане із семичленним циклічним кільцем. Також присутнє піперидинове кільце, що з'єднується із семичленним кільцем через подвійний зв'язок. Ймовірно, що це кільце призводить до посиленої взаємодії з подвійною ділянкою зв'язування [4].

Особливістю структури дезлоратадину є те, що вона не містить сильних водневих зв'язків, хоча молекула містить вторинну групу -NH, яка є хорошим донором водневих зв'язків [3].

Лікування дезлоратадином призводить до відповідного зниження рівня активних форм кисню і активності супероксиддисмутази у хворих на хронічну ідіопатичну кропив'янку [6].

Ці результати узгоджуються з попереднім повідомленням про антиоксидантну дію дезлоратадину *in vivo* у дорослих хворих на хронічну ідіопатичну кропив'янку [7].

Для дезлоратадину характерна лінійна фармакокінетика після перорального введення. Вік і стать не мають явного впливу на метаболізм і елімінацію препарату, їжа не впливає на його біодоступність [8], що є перевагою для людей літнього віку особливо з поліпрагмазією.

Дезлоратадин присутній в плазмі в низьких концентраціях внаслідок метаболізму декількох гідроксильних метаболітів, включаючи активний метаболіт, 3-гідроксидезлоратадин, який виділяється як кон'югат [9].

Дослідження показують, що дезлоратадин може мати потенціал як ефективний засіб лікування патологій «вільних радикалів» [10].

Дослідження підтверджують, що вищезазначені антигістаміни можуть мати потенційну нейропротекторну дію [11].

Отже важливі подальші дослідження, щоб дослідити їх механізм дії та довести їх безпечність та ефективність.

Мета дослідження: вивчення антиоксидантних властивостей лоратадину та дезлоратадину в хімічній системі аутоокиснення адреналіну.

Матеріали і методи дослідження.

Визначення антиоксидантної активності лоратадину та дезлоратадину проводилось *in vitro* спектрофотометрично за їх здатністю інгібувати реакцію аутоокиснення адреналіну в лужному середовищі, використовуючи модифіковану методику аутоокиснення адреналіну в хімічній системі [12]. В якості антиоксиданту для порівняння використовувалась аскорбінова кислота.

Для оцінки антиоксидантних властивостей даних хімічних сполук проводилась спектрофотометрична реєстрація проміжного продукту окиснення адреналіну при довжині хвилі $\lambda=347$ нм. Вимірювання оптичної густини проводилося протягом 7 хв (час найбільшого накопичення проміжного продукту) від моменту додавання в лужний розчин низьких концентрацій адреналіну (230 мкМ) з інтервалом 15 секунд. У якості лужного середовища використовувався 0,2 М карбонатний буфер зі значенням рН 10,65. Реакція аутоокиснення адреналіну чутлива до зміни рН (при більш низьких значеннях реакція аутоокиснення адреналіну значно уповільнюється). Дослідження проводилось за температури 25°C.

У якості реагентів використовували: лоратадин та дезлоратадин у вигляді розчинів; 0,18% розчин адреналіну гідротартрату 230 мкМ; 0,2 М розчин карбонатного буферу з рН 10,65; аскорбінову кислоту.

Кінетичні дослідження проводили на УФ-спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея), з вбудованим термостатом (точність термостатування $25,0\pm 0,1^\circ\text{C}$), у кюветах з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1 см при довжині хвилі $\lambda=347$ нм.

Результати дослідження.

В експерименті досліджено швидкість реакції утворення проміжного продукту аутоокиснення адреналіну в умовах відсутності іншого ймовірного

антиоксиданту та в присутності в системі лоратадину (у першій пробі) та дезлоратадину (у другій пробі) в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ. Вимірювання проводилося тричі для кожної концентрації. Для оцінки антиоксидантної активності було використано аскорбінову кислоту в концентрації 50 мкМ. Кількісне вираження швидкостей реакції здійснювалось через розрахунок константи швидкості першого порядку (k_H^1) за формулою:

$$k_H^1 = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{D_\infty - D_0}{D_\infty - D_t},$$

де t – час реакції;

D_∞ – значення оптичної густини після закінчення реакції;

D_0 – значення оптичної густини на початку реакції;

D_t – значення оптичної густини в певний момент часу.

Залежність величин констант швидкостей першого порядку від концентрацій лоратадину та аскорбінової кислоти наведено на рисунку 2, а дезлоратадину та аскорбінової кислоти на рисунку 3.

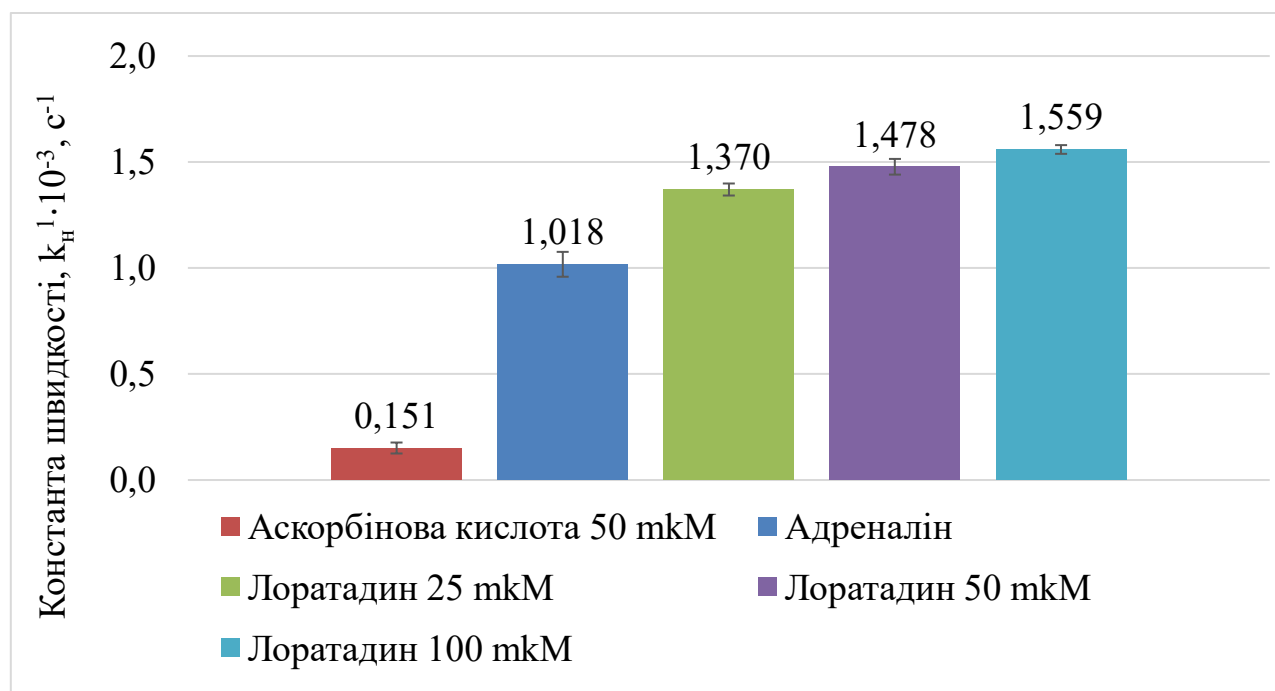


Рисунок 2. Залежність величин констант швидкостей першого порядку аутоокиснення адреналіну від концентрації лоратадину та аскорбінової кислоти.

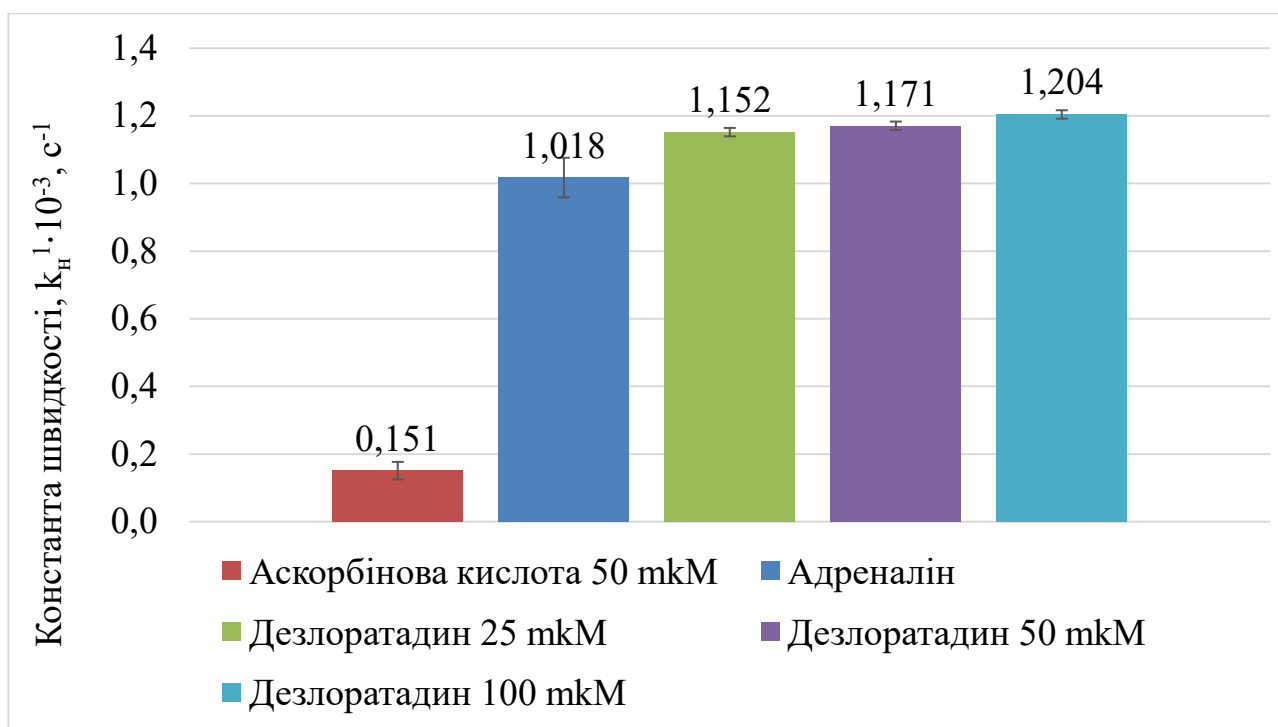


Рисунок 3. Залежність величин констант швидкостей першого порядку аутоокиснення адреналіну від концентрації дезлоратадину та аскорбінової кислоти.

Згідно з результатами дослідження можна стверджувати, що лоратадин пришвидшує реакцію аутоокиснення адреналіну (відносно чистого адреналіну) на 35%, 45% та 53% при концентраціях 25, 50 та 100 μM відповідно: $k_H^1(0)=(1,018\pm 0,590)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$; $k_H^1(25)=(1,370\pm 0,028)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$; $k_H^1(50)=(1,478\pm 0,037)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$; $k_H^1(100)=(1,579\pm 0,021)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

В свою чергу дезлоратадин також пришвидшує реакцію аутоокиснення адреналіну, але менш інтенсивно – на 13%, 15% та 18% при концентраціях 25, 50 та 100 μM відповідно: $k_H^1(0)=(1,018\pm 0,590)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$; $k_H^1(25)=(1,152\pm 0,013)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$; $k_H^1(50)=(1,117\pm 0,013)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$; $k_H^1(100)=(1,204\pm 0,012)\cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

Виходячи з отриманих результатів можна вважати, що і лоратадин, і дезлоратадин є активаторами аутоокиснення адреналіну в хімічній системі, проте прооксидантний ефект дезлоратадину на 23% менший ніж у лоратадину. Доцільним є проведення подальших досліджень антиоксидантних властивостей

дезлоратадину на біологічних та біохімічних моделях.

Висновки.

1. Лоратадин стимулює утворення супероксидних радикалів в хімічній системі аутоокиснення адреналіну.

2. При підвищенні концентрацій лоратадину величини констант швидкостей першого порядку аутоокиснення адреналіну зростають до 10%, а отже цей ефект залежить від концентрації АФІ.

3. На противагу, дезлоратадин на 23% менш стимулює утворення супероксидних радикалів, а збільшення концентрацій АФІ не призводить до різкого підвищення величин констант швидкостей першого порядку.

Список літератури.

1. Budavari S. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. *Merck and Co.* 1996. Edition 12. P. 953.
2. Canonica G. W., Tarantini F., Compalati E., Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a metaanalysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*. 2007. Vol. 62, Issue 4. P. 359–366.
3. Bhatt P. M., Desiraju G. R. Form I of desloratadine, a tricyclic antihistamine. *Acta Crystallographica Section C*. 2006. Vol. 62, Issue 6. P. 362–363.
4. Liu G. Z., Xu H. W., Chen G. W. et al. Stereoselective synthesis of desloratadine derivatives as antagonist of histamine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 18, Issue 4. P. 1626–1632.
5. Хімічна структура дезлоратадину у 2D форматі URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00967> (дата звернення 01.12.19).
6. Raho G., Cassano N., D'Argento V., et al. Over-expression of Mn-superoxide dismutase as a marker of oxidative stress in lesional skin of chronic idiopathic

- urticaria. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2003. Vol. 28, Issue 3. P. 318–320.
7. Cassano N., Filieri M., Raho G. Influence of desloratadine on oxidative stress markers in patients with chronic idiopathic urticaria. *International Journal of Dermatology*. 2006. Vol. 45, Issue 1. P. 394–396.
 8. DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticarial: a review of clinical efficacy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2007. Vol. 8, Issue 5. P. 271–283.
 9. Ramanathan R., Reyderman L., Kulmatycki K. Disposition of loratadine in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2007. Vol. 37, Issue 7. P. 753–769.
 10. Sadowska-Wodaa I., Sychta B., Rachel M., Bieszczad-Bedrejczuk E. Protective effect of desloratadine against oxidative stress in human erythrocytes in vitro. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2010. Vol. 30, Issue 2. P. 141–146
 11. Bachurin S., Bukatina E., Lermontova N. et al. Antihistamine agent Dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001. Vol. 939. P. 425–435.
 12. Sirota T.V. Novel approach to the study of adrenaline auto-oxidation and its use for the measurements of superoxide dismutase activity. *Vopr. Med. Khim.* 1999. Vol. 45, Issue 3. P. 263–272.