

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

УДК 615.2, 615.31

К ВОПРОСУ ОБ ОТКРЫТИИ ЛЮМИНОЛА И ЛЮМИНОЛА НАТРИЯ, ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СВОЙСТВ

ON THE DISCOVERY OF LUMINOL AND LUMINOL SODIUM SALT, THEIR CRYSTALLINE FORMS AND MEDICINAL PROPERTIES

Артём Михайлович Ермаков
кандидат биологических наук
ведущий специалист-исследователь
отдел химико-биологических исследований
МОУ «ИИФ»
ведущий научный сотрудник
Институт теоретической и
экспериментальной биофизики РАН
Адрес: 142290, Московская обл.,
г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
Тел. +7 (4967) 73-94-28
E-mail: ao_ermakovy@rambler.ru

Владимир Станиславович Вольский
кандидат химических наук
ведущий научный сотрудник
отдел медико-биологический исследований
фармацевтического производственного центра
МОУ «ИИФ»
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,
Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7(4967) 35-31-93
E-mail: vsvolskii@iifmail.ru

Елена Александровна Царькова
Генеральный директор
Медицинская клиника «АксиоМед»
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,
ул. 2-я Московская, д. 6, к. 5, помещ. 4А
Тел.: +7 (4967) 12-84-88
E-mail: axiomed@mail.ru

Аннотация

В статье рассматривается история открытия люминола натрия и его кристаллических форм, а также фармакологические препараты на его основе. Показано, что фармакологические свойства фталазинов и их производных были обнаружены в 70-х годах XX столетия, а первый препарат на основе люминола натрия был зарегистрирован в 1997 году. Особое внимание уделяется кристаллическим формам люминола натрия, которых в настоящее время известно шесть. Каждый фармакологический препарат на основе люминола натрия отличается друг от друга кристаллическими формами этого вещества, в которых он представлен. Очевидно, различия в кристаллических формах может обуславливать различный фармакологический эффект или другие параметры, такие как фармакокинетика и фармакодинамика. История изучения люминола натрия как химического вещества и как вещества с фармакологическими свойствами показывает не только развитие знаний и представлений о нем как лекарственном препарате, но и намечает дальнейшие пути создания новых лекарственных форм с новыми свойствами и применения этого вещества в медицине и биологии.

Ключевые слова: 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндион натрия, (люминол натрия), 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндион (люминол), кристаллические формы, **TAMERON, TAMERIT, GALAVIT**.

Summary

The article deals with the history of the discovery of luminol sodium salt and its crystalline forms, as well as pharmacological preparations. It was shown that the pharmacological properties of phthalazines and their derivatives were discovered in the 70s of the XX century, and the first drug based on luminol sodium salt was registered in 1997. Special attention is paid to the crystalline forms of luminol sodium salt, which are currently known six. Each pharmacological preparation based on luminol sodium salt differs from each other in the crystalline forms of this substance in which it is presented. Obviously, differences in crystalline forms can cause different pharmacological effects or other parameters, such as pharmacokinetics and pharmacodynamics. The history of the study of luminol sodium salt as a chemical substance and as a substance with pharmacological properties shows not only the development of knowledge and ideas about it as a drug, but also outlines further ways to create new dosage forms with new properties and the use of this substance in medicine and biology.

Keywords: 2,3-dihydro-5-nitro-1,4-phthalazinedione sodium salt, (luminol sodium salt), 2,3-dihydro-5-nitro-1,4-phthalazinedione (luminol), crystalline forms, **TAMERON, TAMERIT, GALAVIT**.

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

В 2020 году МОУ «Институт инженерной физики» зарегистрировал лекарственный препарат **ТАМЕРОН**, основой которого является натриевая соль 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона (люминол натрия). Несмотря на достаточно давнюю известность препаратов на основе люминола натрия (**ГАЛАВИТ** и **ТАМЕРИТ**) интерес представляет история открытия и применения люминола и его солей, а также лекарственных свойств этих веществ и разнообразия кристаллических форм.

Впервые люминол (3-аминофталгидразид) был синтезирован во второй половине XIX века. Повторное переоткрытие этого вещества произошло в 1902 году, когда его выделили в виде твердого органического соединения и это было описано в немецкой диссертации Шмидза [1]. В 1913 году Куртиус и Семпер упростили процесс синтеза люминола и впервые описали его способность к слабой люминесценции, причем в кислых условиях [2]. С этого момента интерес к люминолу, как химического соединения, проявляется именно из-за этого интересного свойства.

Открытие более интенсивной хемилюминесценции люминола было сделано в исследовательской лаборатории IG Farben (Lommel), но оно не было опубликовано. Позднее, в 1928 г., немецкий химик Х.Х. Альбрехт опубликовал работу, в которой продемонстрировал реакцию свечения люминола в щелочных условиях в присутствии пероксида водорода [3]. В этой же работе он впервые предложил механизм этой реакции.

В 1936 году Karl Gleu и Karl Pfannstiel в своих исследованиях обнаружили, что интенсивность хемилюминесценции значительно возрастает в присутствии гематина из крови [4]. Позднее немецкий судебно-медицинский эксперт Вальтер Шпехт провел обширные исследования применения люминола для обнаружения следов крови на месте преступления [5]. Эти работы были подхвачены патологами из США Фредериком Проешером и А.М. Муди, которые создали компанию «Проешер и Муди» и активно начали внедрять этот метод в судебно-медицинскую практику [6].

В дальнейшем, состав реагентов с применением люминола совершенствовался, и помимо применения в криминалистике он стал использоваться в медицине как реагент для иммунохемилюминесцентного анализа – для высокочувствительной количественной идентификации антигенов и антител [7] и биологии – для определения активных форм кислорода и гидроксильных радикалов [8].

Несмотря на длительную историю люмино-

ла, как химического соединения, его кристаллические структуры были описаны только в 1992 году [9]. В работе [10] описаны 2 кристаллические формы люминола (названные как форма I и форма II).

Большой интерес к люминолу возник после появления информации о том, что натриевая соль люминола обладает иммуномодулирующими свойствами. Стоит четко отметить, что прямые лекарственные противовоспалительные свойства собственно фталазинов (родственных люминолу соединений) были описаны в патентах, начиная с 1984 года [11,12], а предположение лекарственных свойств именно люминола (аминофталгидразида) отображено в патенте US 94832686A [13]. Применение люминола натрия как лекарственного средства было впервые описано в патентах 1993 года [14,15]. В 1996 году появляется название лекарственного препарата на основе натриевой соли люминола – **ГАЛАВИТ**, в 1997 – первое регистрационное удостоверение на препарат (товарный знак зарегистрирован в 2001 году) [16,17]. Позднее в патентах описаны различные способы получения люминола натрия путем синтеза из исходных компонентов – 3-нитрофталево́й кислоты и гидразингидрата [18], а также его различных солей щелочных и щелочноземельных металлов [19], и препаратов на основе смеси солей люминола щелочных металлов [20].

Различные кристаллические формы безводной натриевой соли люминола были впервые описаны в 2010 году в патенте EP2774920A1 [21]. В работе показано наличие 2-х кристаллических форм люминола натрия (названы как форма I и форма II), причем продемонстрирована их различная фармакологическая активность, очевидно связанная с разной растворимостью этих кристаллических форм в воде. Растворимость безводных кристаллов была гораздо выше, чем кристаллов дигидрата люминола натрия, описанного ранее [18].

В 2013 году были описаны кристаллические формы других гидратированных и негидратированных солей щелочных металлов люминола (Na^+ , Li^+ , K^+ , Rb^+ и Cs^+), также в этой работе была описана кристаллическая форма люминола натрия, которая была зарегистрирована в Кембриджской структурной базе данных под аббревиатурой VINFIIP (рисунк 1) [22].

В 2014 году Рыбаков и др. обнаружили две полиморфные кристаллические структуры негидратированного люминола натрия, очевидно аналогичные показанным ранее в патенте EP2774920A1 (форма B1 [9d]), зарегистрированы в Кембриджской структурной базе данных под

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

номером 931683 (форма II, ЛОНКУQ) (рисунк 1) и форма В2 [9d], под номером 931684 (форма I, ЛОНКОК) (рисунк 1)), также была описана кристаллическая структура моногидрата люминола натрия (форма А, ЛОНКИЕ, 931685) (рисунк 1) [23]. В работе Martin et al. были получены и описаны более чистые кристаллические формы люминола натрия, которые были зарегистрированы под кодами ЛОНКОК01 и ЛОНКОК02 (рисунк 1) [24].

В 2000 году был зарегистрирован препарат на основе люминола натрия – **ТАМЕРИТ** (РУ №2000/113/5) в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения. После регистрации он также исследовался и упоминался как моногидратированная соль

люминола натрия (в документах также упоминается безводная соль люминола натрия – как **ГАЛАВИТ**) [23, 25, 26]. В 2020 году **ТАМЕРИТ** был зарегистрирован в лекарственной форме (ЛП-006299-260620) в виде лиофилизата. Если охарактеризовать препараты **ГАЛАВИТ** и **ТАМЕРИТ** с точки зрения кристаллической структуры, то первый является кристаллической формой ЛОНКИЕ, а второй препарат – смесью безводных кристаллических форм ЛОНКОК и ЛОНКУQ [23].

В 2015 году появляется новый препарат на основе люминола натрия – **ТАМЕРОН** [27], представляющего собой лиофилизат. Как было показано в патенте RU2744858C1 [28], в зависимости от технологии лиофилизации люминол натрия

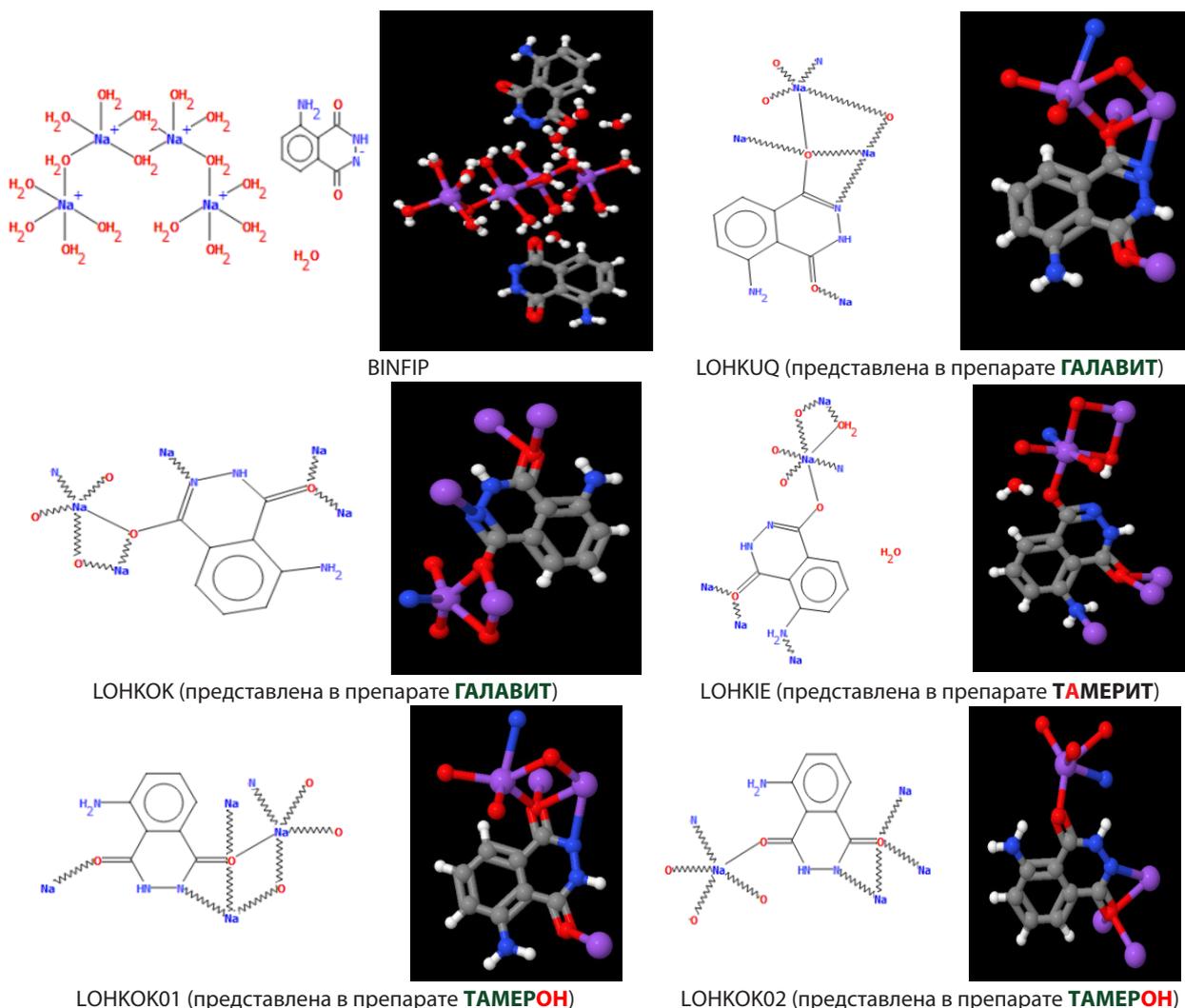


Рис. 1. Типы кристаллических структур люминола натрия, зарегистрированные в Кембриджской структурной базе данных и препараты, в которых представлены эти формы. Форма BINFIP (973889) a 7.952(2)Å b 13.168(3)Å c 13.734(3)Å, α 74.180(14)° β 88.629(11)° γ 82.050(17)°; форма ЛОНКУQ (931683) a 14.7157(18)Å b 3.7029(19)Å c 16.0233(15)Å, α 90.00° β 116.682(13)° γ 90.00°; форма ЛОНКОК (931684) a 27.7765(15)Å b 3.3980(19)Å c 8.1692(19)Å, α 90.00° β 90.00° γ 90.00°; форма ЛОНКИЕ (931685) a 8.3429(4)Å b 22.0562(11)Å c 5.2825(2)Å, α 90.00° β 99.893(3)° γ 90.00°; форма ЛОНКОК01 (1040228) a 14.7172(7)Å b 3.70031(10)Å c 16.0055(8)Å, α 90° β 116.715(3)° γ 90°; форма ЛОНКОК02 (1040229) a 8.0364(2)Å b 3.69765(5)Å c 26.4246(7)Å, α 90° β 96.346(2)° γ 90°

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

может образовывать кристаллы в виде смеси ЛОНКОК01 и ЛОНКОК02 кристаллических и аморфной форм в различных соотношениях. В ходе отработки способа и технологии лиофилизации препарата **ТАМЕРОН** удалось достигнуть стабилизации кристаллического состава препарата в формах ЛОНКОК01 и ЛОНКОК02. Эти формы отличны от кристаллических форм ранее известных препаратов – **ГАЛАВИТА** и **ТАМЕРИТ**. Поэтому можно утверждать, что несмотря на то, что **ГАЛАВИТ**, **ТАМЕРИТ** и **ТАМЕРОН** являются аналогичными фармакологическими препаратами, но кристаллические формы, и, следовательно, некоторые физико-химические и фармакологические свойства у этих препаратов могут быть различными.

В настоящее время ведутся активные исследования лекарственных форм люминола натрия за рубежом. В частности, швейцарская компания Метриофарм помимо выше указанного патента [21] имеет патенты на использование люминола натрия (он проходит под кодовым названием МР1032) для лечения: рассеянного склероза [29]; острого воспаления легких (в качестве аэрозольной формы) [30]. Также этой компанией проводились исследования по растворению люминола натрия в различных растворителях для возможности изготовления различных лекарственных форм этого вещества [31]. Эта же компания проводит клинические испытания люминола натрия для лечения хронического псориаза [32], коронавирусной инфекции [33].

Таким образом, история изучения люминола натрия как химического вещества и как вещества с фармакологическими свойствами показывает не только развитие знаний и представлений о нем как лекарственном препарате, но и намечает дальнейшие пути создания новых лекарственных форм с новыми свойствами и применения этого вещества в медицине и биологии.

Литература

1. Schmitz A.J. Diss. Heidelberg 1902.
2. Curtius Th., Semper A. Chem. Ber., 1913. 46. Pp.1165-1170.
3. Albrecht H.O. Über die Chemiluminescenz des Aminophthalsäurehydrazids (On the chemiluminescence of aminophthalic acid hydrazide) // Zeitschrift für Physikalische Chemie, 1928. 136. Pp.321-330.
4. Gleu K., Pfannstiel K. Über 3-aminophthalsäure-hydrazid // Journal für Praktische Chemie, 1936. 146. Pp.137-150.
5. Specht W. Die Chemiluminescenz des Hämins, ein Hilfsmittel zur Auffindung und Erkennung forensisch wichtiger Blutspuren (The chemilumines-

cence of haemin, an aid to the finding and recognition of forensically significant blood traces) // Angewandte Chemie., 1937. 50(8). Pp.155-157.

6. Proescher F., Moody A.M. Detection of blood by means of chemiluminescence // Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1939. 24. Pp.1183-1189.
7. Schroeder H.R., Vogelhut P.O., Carrico R.J., Boguslaski R.C., Buckler R.T. Competitive protein binding assay for biotin monitored by chemiluminescence // Anal Chem., 1976. 48. Pp.1933-1937.
8. Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility // Urology, 1996. 48. Pp.835-850.
9. Paradies H.H., Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem., 1992. 96. Pp.1027-1031.
10. Martin T., Fleissner J., Milius W., Brey J., Behind Crime Scenes: The Crystal Structure of Commercial Luminol // Crystal Growth & Design, 2016. 16(5). P.3014-3018.
11. Патент US4665181A. Anti-inflammatory phthalazinones, дата приоритета 17.05.1984, срок действия истек.
12. Патент № JPS4931683A. Приоритет 27.07.1972.
13. Патент US94832686A. Pro drugs for selective drug delivery, дата приоритета 31.12.1986, срок действия истек.
14. Патент EP0617024A1. Pharmakologische Verwendung von Phthaloylhydrazid-Derivaten; ihre Zusammensetzung und Anwendung дата приоритета 19.02.1993, срок действия истек.
15. Патент US5512573A. Use of phthaloylhydrazide derivatives as anti-hypoxic and defensive agents, приоритет 19.02.1993, срок действия истек.
16. ФИПС. Товарные знаки, знаки обслуживания №226587 Российская Федерация. Товарный знак **ГАЛАВИТ** заявл 15.05.2001, опубл 12.12.2002. Правообладатель: СЭЛВИМ ЛТД., Республика Кипр, г. Лимассол.
17. Патент № RU2113222C1/ Иммуномодулирующее средство, Российская Федерация, патентообладатель Закрытое акционерное общество «Центр современной медицины «Медикор»», приоритет 30.09.1997, не действует.
18. Патент № RU 2155043. Способ получения лекарственного препарата. Патентообладатель: Абидов М.Т., приоритет 28.03.2000, не действует.
19. Патент № RU 2169139. Способ получения щелочных или щелочноземельных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона. Патентообладатель: Закрытое акционерное общество «Центр современной медицины «Медикор»», приоритет 02.08.2000, не действует.
20. Патент № RU2211036C2. Лекарственный препарат (варианты) и способ его производства. Патентообладатель: Общество с ограниченной

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

ответственностью «Абидофарма», приоритет 20.11.2001, не действует.

21. Патент № EP2774920A1. Crystalline forms of 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione sodium salt and their medical use. Патентообладатель: Метириофарм (Швейцария), дата приоритета 2010 год, действует.

22. Guzei I.A., Kim M.-H., West R., J. Coord. Chem, 2013. 66. Pp.3722-3739.

23. Rybakov V.B., Chernyshev V.V., Paseshnichenko K.A., Sheludyakov V.D., Belyakov N.G., Boziev R.S., Mochalov V.N., Storozhenko P.A. // Crystallogr. Rep., 2014. 59. Pp.383-393.

24. Martin T., Greim D., Milius W., Niedermayer M., Ludescher B., von Wegerer J., Brysch W., Barwinkel K., Senker J., Breu J. Z. // Anorg. Allg. Chem., 2015. 641. Pp. 332-338.

25. Патент № RU 2625267. Способ производства нестерильных субстанций безводного «**ТАМЕРИТА**» и/или двухводного «**ГАЛАВИТА**» – натриевых солей 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (варианты) и способы дальнейшей их переработки в стерильные лекарственные препараты. Патентообладатель: Общество с ограниченной ответственностью «АБИДАФАРМА» приоритет 22.09.2016, действует.

26. ФИПС. Товарные знаки, знаки обслуживания № 628238 Российская Федерация. Товарный знак **ГАЛАВИТ**. Заявл 20.02.2016, опублик. 30.08.2017. Правообладатель: Общество с ограниченной ответственностью «АБИДАФАРМА».

27. ФИПС. Товарные знаки, знаки обслуживания № 598830 Российская Федерация. Товарный знак **ТАМЕРОН**. заявл 16.12.2015, опублик.

25.12.2016. Правообладатель: Межрегиональное общественное учреждение «Институт инженерной физики», 142210, Московская область, г. Серпухов, Большой Ударный пер., 1А (RU).

28. Патент №2744858 Российская Федерация. СПК C07D237/32 (2020.08);A61K31/502 (2020.08); A61K9/19 (2020.08) Способ получения лиофилизата аминоксидогидрофталазиндиона натрия – лекарственного препарата «**ТАМЕРОН**»: 2020116296: заявл. 28.04.2020 опублик. 16.03.2021. Патентообладатель: Межрегиональное общественное учреждение «Институт инженерной физики» (RU), действует.

29. Патент № EP16002355. Use of 5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. Патентообладатель: Metriopharm AG, приоритет 07.11.2016, действует.

30. Патент № EP3858328A1. Use of 5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione in the inhalatory treatment of inflammatory pulmonary diseases. Патентообладатель: Metriopharm AG, приоритет 25.03.2020, действует.

31. Патент № EP3511325A1. Method for solubilizing 5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione. Патентообладатель: Metriopharm AG, приоритет 11.01.2018, действует.

32. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706209?term=Metriopharm&draw=2&rank=2> Study to Evaluate Efficacy and Safety of MP1032 in Patients With Chronic Plaque Psoriasis.

33. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04932941?term=Metriopharm&draw=2&rank=1>. MP1032 Treatment in Patients With Moderate to Severe COVID-19.

