

УДК 615.276:547.581.2:547.7/8

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ В РЯДІ ПОХІДНИХ БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал, Є.Я.Левітін

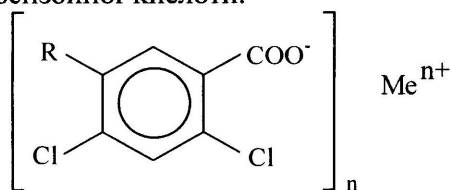
Національна фармацевтична академія України

Сучасний арсенал препаратів групи ННА та НПЗЗ поданий на фармацевтичному ринку достатньо великою номенклатурою, проте проблема його оновлення залишається актуальною, тому що більшість ННА та НПЗЗ не відповідає вимогам ефективної та безпечної терапії, а вітчизняний асортимент цих засобів обмежений.

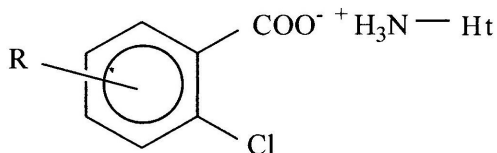
При створенні нових лікарських засобів повинні враховуватися такі фактори, як виражена фармакологічна активність, відсутність побічних ефектів, низька токсичність та економічна доцільність виробництва цього препарату: простий та екологічно чистий синтез, високий відсоток виходу речовини та її стабільність.

З метою створення вітчизняного препарату із властивостями ННА та НПЗЗ вченими-хіміками НФАУ синтезовано 17 похідних бензойної кислоти: солі 2,4-дихлорбензойної кислоти (4 сполуки), похідні R-бензоат-Ht-амонію (8 сполук) та амідів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти (5 сполук). Фармакологічний скринінг похідних проведений в ЦНДЛ НФАУ.

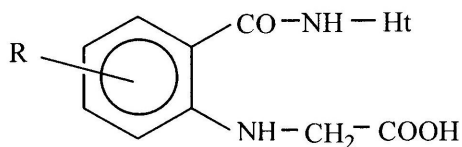
Метою даної роботи була порівняльна характеристика фармакологічної активності в ряді похідних бензойної кислоти.



Солі 2,4-дихлорбензойної кислоти



Похідні R-бензоат-Ht-амонію



Амідів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень слугували 17 похідних бензойної кислоти трьох структурних угруповань: солі 2,4-дихлорбензойної кислоти, похідні R-бензоат-Ht-амонію та амідів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти. Проводили фармакологічний скринінг з метою визначення гострої токсичності та наявності у вивчуваних речовин анальгетичної, антиексудативної, антиоксидантної активності. Анальгетичну активність 17 похідних бензойної кислоти вивчали за методом "оцтово-кислих корчів" у мишей [4], антиексудативну — на моделі карагенінового набряку стопи у мишей [1], антиоксидантну — на моделі гострого токсичного гепатиту у мишей [2], гостру токсичність — за експрес-методом Т.В.Пастушенко [3]. Як препарати порівняння використовували вітчизняний класичний ненаркотичний анальгетик анальгін — аналог за дією, та імпортований вольтарен — аналог і за дією і за структурою.

Результати та їх обговорення. Результати проведених досліджень дозволили встановити, що:

- анальгетичною активністю володіють усі вивчені речовини, їх ЕД₅₀ знаходяться в інтервалі 0,09-1,30 мг/кг та перевищують препарати порівняння анальгін — у 42-611 разів та вольтарен — у 4-56 разів; за широтою терапевтичної дії 17 похідних бензойної кислоти мають перевагу над стандартними препаратами у 33-725 разів та 27-588 разів відповідно; дані похідні належать до груп малотоксичних та практично нетоксичних сполук; усі вони є перспективними для створення нового ненаркотичного анальгетика; найбільш активними анальгетиками є калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти (I) та 4-хлор-5-нітробензоат-4-хлор-піридил-амоній (похідні R-бензоат-Ht-амонію); їх ЕД₅₀ складають 0,12 мг/кг та 0,09 мг/кг відповідно;
- виражені антиексудативні властивості виявляють тільки 6 сполук: 2,4-дихлорбензоат калію з групи солей 2,4-дихлор-5-R-бензойної кислоти, його ЕД₅₀=0,1мг/кг, та 5 похідних амідів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти (II-VI), їх ЕД₅₀ знаходяться у межах 0,95- 1,65 мг/кг; сполуки I та II-VI активніші за препарати порівняння: за анальгін — у 900 разів та 55-95 разів відповідно; за вольтарен — у 80 та 5-8,4 рази відповідно, широта їх терапевтичної дії (ТІ) більша за ТІ анальгіну у 590 та 15-109 разів відповідно, за ТІ вольтарену — у 474 та 12-88