

## СИНТЕЗ ТА АНТИДІАБЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СОЛІ МЕТФОРМІНУ З ПОХІДНИМ КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Мерзлікін С. І.<sup>1</sup>, Горбенко Н. І.<sup>2</sup>, Мерзлікіна Л. І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського,  
м. Харків, Україна

Основою сучасної схеми лікування проявів метаболічного синдрому (МС) та пов'язаного з ним цукрового діабету 2 типу є метформіну гідрохлорид. Даний лікарський засіб підвищує чутливість тканин до інсуліну та виявляє антигіперглікемічну дію. Проте, лактоацидоз є одним з найтяжчих ускладнень застосування метформіну та характеризується як невідкладний стан з високим показником летальності (30-90 %). Вирішити цю проблему можливо шляхом зниження побічних дій метформіну гідрохлориду за рахунок синтезу нових активних його солей, що виявляють більш низькі токсикологічні властивості та здатні знижувати інсулінорезистентність. Зважаючи на наведене вище, метою наших досліджень було синтез та встановлення фармакологічних властивостей солі метформіну з (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоною кислотою (діакамф). Дану речовину одержували при нагріванні спиртового розчину основи N,N-диметилбігуаніду у присутності еквімолярної кількості діакамфу. Після охолодження розчину та додавання до нього діетилового етеру одержували кристалічний осад. Практичний вихід до 70%.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 7.44 (м., 2 H, Ar); 7,06 (м., 2 H, Ar); 3,30 (тр., J = 10,0 Hz, 3-CH); 2,87 и 2,89 (с., 6 H, NMe<sub>2</sub>); 2,60 (м., 1 H, CH); 1,87 (м., 1 H, CH); 1,33 (с., 1H, CH); 1,10 (с., 6 H, Me<sub>2</sub>); 0,58 (с., 3 H, Me).

Дослідження антидіабетичних властивостей солі метформіну з діакамфом проводили на щурах лінії Вістар з відносною інсуліновою недостатністю на моделі стрептозотоцинового діабету. Встановлено, що одержана сіль в еквівалентних з метформіном дозах (75 мг/кг) у порівнянні з останнім проявляє у 1,2 рази більш виражену дію щодо здатності знижувати підвищений рівень глюкози крові. Дослідження впливу речовин на прояви МС проведено на статевозрілих щурах самцях з моделлю МС, індукованого хронічним введенням фруктози. Встановлено, що одержана сіль в еквімолярних з метформіном дозах (75 мг/кг) у порівнянні з ним має значно вищий коефіцієнт чутливості до інсуліну (41,73±2,07 та 32,91±3,94 відповідно) та у цілому у 1,3 рази переважає метформін за показником зниження інсулінорезистентності. При дослідженні гострої токсичності солі метформіну з діакамфом (щури, *per os*) встановлено, що LD<sub>50</sub> даної речовини становить 3000 мг/кг, тоді як LD<sub>50</sub> метформіну становить 1000 мг/кг маси тіла тварини.