

Синтез та вивчення фармакологічної дії

УДК 615.015: 615.215: 547.587.11

Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Сілаєв А.О., Коваленко С.М., Ромелашвілі О.С.
Національний фармацевтичний університет

Вивчення можливої анальгетичної активності нових похідних амідів піридинкарбонових кислот

Вивчено анальгетичну активність 26 нових похідних амідів піридинкарбонових кислот у порівнянні із референтною лікарською речовиною - амізонам. Встановлено, що 7 синтезованих сполук виявляють виражену анальгетичну дію на рівні ED_{50} і є перспективними для поглибленого дослідження з метою пошуку речовини-лідера та створення на її основі нового вітчизняного високоефективного лікарського засобу.

Незаперечним є факт, що на цей час ненаркотичні анальгетики (ННА) і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є одними із найбільш розповсюджених ліків у медичній практиці, незалежно від галузі застосування. Це обумовлено широким спектром позитивних фармакологічних властивостей даних препаратів — анальгетичних, протизапальних, жарознижуючих та антиагрегантних. Проте, ціла низка негативних побічних явищ ННА і НПЗЗ (ульцерогенність, гематотоксичність, гепатотоксичність, нефротоксичність тощо) часто перевищує їх терапевтичну цінність [1-5]. Але серед ННА і НПЗЗ окрему нішу займає вітчизняний препарат амізонам, що має нетипову фармакодинаміку: поряд із типовими для цих ліків анальгетичним, протизапальним, жарознижуючим ефектами для нього характерні інтерференогенна й імуномодулююча дії та відсутність ульцерогенності та гематотоксичності. Це дозволяє широко застосовувати амізонам у клініці [6-7].

Отже, неординарні властивості амізонаму, його нешкідливість та винятковість серед ННА і НПЗЗ визначили напрямок синтезу нових сполук, аналогічних йому за структурою.

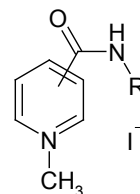
Виходячи із вищевикладеного, було синтезовано серію похідних амідів нікотинної й ізонікотинної кислот, що не описані у літературі.

Метою даної роботи було вивчення впливу синтезованих сполук на перебіг ноцицептивної реакції.

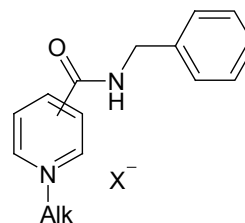
Об'єкти та методи

Об'єктами досліджень були 26 похідних амідів нікотинної й ізонікотинної кислот, синтезовані під шифрами: 1.1- 1.7, 2.1- 2.9, 3.1- 3.10. У подальшому одержані речовини було розподілено на дві групи. Перша група 3(4)-(N-R)-амінокарбоніл-1-метилпіридинію йодидів включала 7 сполук під шифрами: 5(3){1}, 5(3){2}, 5(4){1}, 5(4){2}, 5(4){3}, 5(4){4}, 5(4){5}, друга група - 3(4)-(N-R)амінокарбоніл-1-алкілпіридинію

галогенідів включала 19 сполук під шифрами: 6(3){1}, 6(3){3}, 6(3){4}, 6(3){11}, 6(3){12}, 6(3){13}, 6(4){1}, 6(4){2}, 6(4){3}, 6(4){4}, 6(4){5}, 6(4){6}, 6(4){7}, 6(4){8}, 6(4){9}, 6(4){10}, 6(4){13}, 6(4){14}, 6(4){15}.



Загальна структурна формула
I групи сполук



Загальна структурна формула
II групи сполук

В якості референтної субстанції обрано амізонам, як аналог досліджуваним речовинам за анальгетичною дією та хімічною структурою.

Вплив сполук на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі оцтово-кислих корчів [8]. В експерименті використовували білих мишей обох статей масою (18-20) г, по 8 тварин у групі. Корчі викликали внутрішньочеревним введенням 0.67 % розчину кислоти оцтової, із розрахунку 0.1 мл на 10 г маси тіла тварини, через 60 хв після внутрішньошлункового введення досліджуваних речовин. Згідно із [8] досліджувані речовини та субстанцію порівняння вводили внутрішньошлунково в інтервалі доз (0.1-20.0) мг/кг із метою визначення ED_{50} на цій моделі. У другій фазі дослідження із метою визначення середньоефективної дози (ED_{50}) суб-

станцію амізону та 7 найефективніших сполук вивчали у трьох дозах.

Контрольна група мишей одержувала еквівалентну кількість розчинника. Підрахунок кількості "корчів" починали через 15 хв після введення кислоти оцтової та проводили протягом 20 хв. По закінченню експерименту тварин наркотизували ефіром і виводили із досліду.

Анальгетичну активність (АА) досліджуваних сполук оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у відсотках, розрахунок проводили за формулою:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \times 100 \%,$$

де:

C_k — середня кількість корчів у тварин контрольної групи;

C_o — середня кількість корчів у тварин дослідної групи.

Із метою інтегральної оцінки можливої анальгетичної дії розраховували ED_{50} цих речовин та їх довірчі інтервали із використанням методу найменших квадратів [9-10].

У дослідах використано білих мишей, вирощених у розпліднику віварію центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками та які утримувались в умовах віварію згідно із санітарно-гігієнічними нормами.

Результати та їх обговорення

У механізмі розвитку даної патології беруть участь калекреїн-кінінова система, біогенні аміни, простагландини та лейкотриєни, що є ендогенними альгогенами та сприяють розвитку судомних скорочень черевних м'язів. Це супроводжується витягуванням задніх кінцівок та прогинанням спини [8]. Вивчення впливу сполук на розвиток ноцицептивної реакції дозволяє визначити здатність речовини інгібувати медіатори болю та розвиток больової реакції.

За результатами проведеного дослідження визначено ED_{50} субстанції амізону, що дорівнює 1.2 мг/кг і свідчить про її високу анальгетичну дію, та встановлено виражену анальгетичну активність на рівні ED_{50} 7 синтезованих речовин (Таблиця):

— із групи 1 - у трьох сполук під шифрами 5(4){2} (ED_{50} = 0.8 мг/кг), 5(4){3} (ED_{50} = 1.3 мг/кг) та 5(4){1} (ED_{50} = 4.15 мг/кг);

— із групи 2 - у чотирьох сполук під шифрами 6(4){8} (ED_{50} = 4.9 мг/кг), 6(3){3} (ED_{50} = 17.7 мг/кг), 6(4){2} (ED_{50} = 1.7 мг/кг), 6(3){13} (ED_{50} = 1.2 мг/кг).

Анальгетичний ефект ще 7 сполук можна оцінити як слабкий і помірний: 6(4){15} — 25,93 %,

6(4){1} — 39,51 %, 6(4){7} — 46,91 %, 6(4){9} — 37,04 %, 6(4){10} — 18,52 %, 6(3){12} — 31,58 %, 6(3){11} — 26,32 %. Решта похідних під шифрами: 5(4){4}, 5(4){5}, 5(3){1}, 5(4){6}, 6(3){13}, 6(3){4}, 6(4){6}, 6(4){5}, 6(4){3}, 6(4){13}, 6(4){4}, 6(3){1} не виявили анальгетичної дії.

За ступенем виявлення анальгетичної дії досліджуваних об'єктів можна також оцінювати і ступінь пригнічення медіаторів, що беруть участь у розвитку больового синдрому, таких як брадикінін, серотонін, гістамін та ПГ. Виходячи з цього, речовини під шифрами 5(4){2}, 5(4){3}, 5(4){1}, 6(4){8}, 6(3){3}, 6(4){2}, 6(3){13} та субстанція амізону є вираженими інгібіторами вищезазначених медіаторів болю.

Висновки

Порівняльний аналіз анальгетичної дії референтної речовини амізону і 26 синтезованих сполук свідчить про те, що незначну перевагу (в 0.7 рази) перед субстанцією амізону має одна речовина під шифром 5(4){2}. Інші 6 сполук під шифрами 5(4){3}, 5(4){1}, 6(4){8}, 6(3){3}, 6(4){2}, 6(3){13} поступаються амізону в 1.6-22.5 рази, але це не знижує актуальності подальшого вивчення їх фармакодинаміки.

Таким чином, із 26 синтезованих сполук виявлено 7 сполук, що представляють інтерес для пошуку нових фармакологічних речовин із властивостями ННА або НПЗЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сигидин Я.А. Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.А. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман. - М.: Медицина, 1988.-240 с.
2. Тимченко О.В. Принципы и основные направления комбинированной терапии болевых синдромов // Фармаком. - 2006. - № 4. - С. 102-111.
3. Шаповал О.Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике // Провизор. - 2004. - № 23. - С. 20-23.
4. Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Amer. J. Med. - 1998. - Vol. 104, № 3A. - P. 9-13.
5. Яковлева Л. В. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов / Л.В. Яковлева, О.Н. Шаповал, И.А. Зупанец // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. - К.: МОРИОН, 2000. - С. 6-12.
6. Пат. 6752. Україна, МПК А 61 К 31/44, С 07 213/20. 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридинію йодид - знеболюючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижувачими властивостями / Ф.П. Трінус, В.П. Даниленко, Т.А. Бухтіарова, С.Л. Рибалко, В.Г. Аркадьєв, Б.М. Клебанов, Ю.М. Максимов, В.О. Портягіна, І.Й. Кузьменко, Е.В. Гюлінг, Ю.П., Лиманський, В.М., Овруцький, Ю.І. Гунський, І.С. Чекман, В.А. Жила, М.-Л.І. Тарнавська (Україна). - № 93080842; Заявл. 02.03.94; Опубл. 29.12.94, Бюл. № 8-1. - 14 с.
7. Бухтіарова Т.А., Даниленко В.Ф., Голубева М.Г., Гудивок Я.С. Амізон: спектр та безпечність клінічного застосування // Вісник фармакології та фармації. - 2004. - № 1. - С. 6-8.

Таблиця

Анальгетична активність синтезованих сполук

| №/№ | Шифр речовини | Доза, мг/кг | Анальгетична активність, % | ЕД50, мг/кг |
|-----|----------------|-------------|----------------------------|-------------|
| 1. | 5(4){4} (1.1) | 42 | -11.01 | — |
| 2. | 5(4){5} (1.2) | 46 | -39.45 | — |
| 3. | 5(3){1} (1.3) | 47 | -30.28 | — |
| 4. | 5(4){2} (1.4) | 42 | 68.81±3.71 | 0.8 |
| | | 10,0 | 61.22±3.49 | |
| | | 1 | 62.31±3.53 | |
| 5. | 5(4){6} (1.5) | 46 | -21.10 | — |
| 6. | 5(4){3} (1.6) | 46 | 74.31±3.855 | 1.3 |
| | | 10 | 87.76±4.18 | |
| | | 1 | 8.46±1.30 | |
| 7. | 5(4){1} (1.7) | 47 | 80.73±4.018 | 4.15 |
| | | 10,0 | 26.53±2.304 | |
| 8. | 6(4){15} (2.1) | 36 | 25.93±2.28 | — |
| 9. | 6(4){13} (2.2) | 43 | 41.98±2.897 | — |
| | | 10 | 26.53±2.304 | |
| 10. | 6(3){13} (2.3) | 36 | -137.04 | — |
| 11. | 6(4){1} (2.4) | 49 | 39.51±2.811 | — |
| 12. | 6(4){4} (2.5) | 54 | 72.84±3.817 | — |
| | | 10,0 | -37.76 | |
| 13. | 6(4){8} (2.6) | 48 | 52.16±3.230 | 4.9 |
| | | 10 | 43.08±2.935 | |
| | | 1 | -7.69 | |
| 14. | 6(4){7} (2.7) | 42 | 46.91±3.063 | — |
| | | 10,0 | 26.92±2.320 | |
| 15. | 6(4){9} (2.8) | 45 | 37.04±2.722 | — |
| 16. | 6(4){10} (2.9) | 45 | 18.52±1.952 | — |
| 17. | 6(3){3} (3.1) | 55 | 63.158±3.554 | 17.7 |
| | | 10 | 60.77±3.486 | |
| | | 1 | -33.85 | |
| 18. | 6(3){4} (3.2) | 54 | -106.579±2.654 | — |
| 19. | 6(3){12} (3.3) | 56 | 31.579±2.513 | — |
| 20. | 6(3){11} (3.4) | 49 | 26.316±2.294 | — |
| 21. | 6(4){6} (3.5) | 50 | -63.158 | — |
| 22. | 6(4){5} (3.6) | 56 | -171.053 | — |
| 23. | 6(4){3} (3.7) | 52 | -3.947 | — |
| 24. | 6(4){2} (3.8) | 50 | 75.00±3.873 | 1.7 |
| | | 10 | 54.62±3.305 | |
| | | 1 | 18.46±1.922 | |
| 25. | 6(3){13} (3.9) | 43 | 89.47±4.230 | 1.2 |
| | | 10 | 70.77±3.762 | |
| | | 1 | 30.00±2.449 | |
| 26. | 6(3){1} (3.10) | 49 | 48.68±3.120 | — |
| | | 10,0 | 31.54±2.512 | |
| 27. | амізон | 42 | 57.798±3.40 | 1.2 |
| | | 30 | 35.526±2.67 | |
| | | 10 | 77.632±3.940 | |
| | | 5 | 42.86±2.93 | |
| | | 1 | 50.00±3.162 | |

8. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики: Методичні рекомендації / М.А. Мохорт, Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал. - Київ: ДФЦ МОЗ України, 2000. - 23 с.
9. Хаджай Я.И. О графическом способе определения эффективной дозы и её доверительных границ при учете реакций в градуированной форме // Фармакология и токсикология — 1968. - № 1. - С. 118-123.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990. - 352 с.

Резюме

Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Силаев А.О., Коваленко С.Н., Ромелашвили Е.С.

Изучение возможной анальгетической активности новых производных пиридинкарбоновых кислот

Изучена анальгетическая активность 26 новых производных амидов пиридинкарбоновых кислот в сравнении с референтным лекарственным веществом - амизоном. Установлено, что 7 синтезированных соединений проявляют выраженное анальгетическое действие на уровне ED_{50} и являются перспективными для углубленного исследования с целью поиска вещества-лидера для создания на его основе нового отечественного высокоэффективного лекарственного средства.

Summary

Yakovleva L.V., Shapoval O.M., Silaev A.O., Kovalenko S.M., Romelashvili O.S.

Study of possible analgetic effect of new amids piridin carboxylic acids derivatives

Analgetic effect of 26 new amides pyridine carboxylic acids derivatives in comparison to reference medical substance —

amizon has been studied. It has been determined that 7 synthesized compounds have expressed analgetic effect at ED_{50} level and are perspective for profound study for the search of leading substance for development on its base of new highly effective home and safe drug.

Яковлева Лариса Василівна. Д.б.н. Зав. Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Шаповал Ольга Миколаївна. К.б.н. Ст. наук. співр. Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

Сіласв Артем Олександрович. Мол. наук. співр. Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

Коваленко Сергій Миколайович. Д.х.н. Проректор із науково-дослідної роботи НФаУ. Зав. кафедри управління якістю НФаУ.

Ромелашвілі Олена Сергіївна. Ст. лаборант кафедри управління якістю НФаУ.

Готові лікарські засоби

УДК 54.02:661.122:579.873.13

Гордієнко П.А., Чуєшов В.І., Пашнєва Р.О.

Національний фармацевтичний університет

Державне підприємство "Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції"

Розробка складу та технології таблеток-ядер комбінованого пробіотика

Вивчено технологічні властивості пробіотичної субстанції під умовною назвою. Біфілак - біомаси ліофілізованих біфідумбактерину та лактобактерину. Розроблено склад і технологію таблеток-ядер комбінованого пробіотика «Біфілак» із урахуванням технологічних властивостей і раціонального підбору допоміжних речовин, що забезпечують реалізацію методу прямого пресування і життєздатність біфідо- та лактобактерій у препараті.

Вплив на організм людини цілого комплексу несприятливих факторів, таких як погіршення екологічної ситуації, збільшення числа стресів, безконтрольне застосування препаратів хіміотерапії, у тому числі антибіотиків, може призвести до розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і порушення обміну речовин. Наслідком дії цих факторів є ріст частоти виникнення дисбіозів у людей різних вікових груп [1–4]. Основними засобами профілактики та лікування дисбіозів є препарати — пробіотики [5–11], до складу яких входять живі мікроорганізми, перш за все біфідо- та лактобактерії - представники

нормальної мікрофлори кишечника. Симбіоз біфідобактерій із лактобацилами, що є домінуючим у мікробіоцинозі ШКТ, обумовлює їх багатofакторну регульовальну та стимульовальну дію на організм людини [3, 12, 13].

У зв'язку з цим важливим є розробка комбінованих пробіотиків, що містять різні види бактерій, у першу чергу, біфідобактерії та лактобацили [14-16]. У багатьох клінічних дослідженнях наведено ефективність комбінацій, що мають комплексний механізм дії, на відміну від монопрепаратів, які дуже часто виявлялися не ефективними [17]. Пробіотичні препарати, що