

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Часть 1. — М.: Медицина, 1986. — С. 624.
9. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А.Чуйко. — Киев: Наукова думка, 2003. — С. 20.
10. Frazier DT, Narahashi T, Yamada M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1970. — Vol. 171, № 1. — P. 45–51.
11. Narahashi T, Frazier T, Yamada M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1970. — Vol. 171, № 1. — P. 32–44.
12. Ritchie JM, Greengard P. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1961. — Vol. 133, № 2. — P. 241–245.
13. http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

Надійшла до редакції 03.07.2009.

О.А.Дудик, Т.В.Кулик, Б.Б.Паляница

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НОВОКАИНА С ПОВЕРХНОСТЬЮ ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА

Ключевые слова: новокаин, высокодисперсный кремнезем, адсорбция, ТПД МС

Методами ИК-спектроскопии и термопрограммированной десорбционной масс-спектрометрии исследовано взаимодействие анестетика новокаина с поверхностью кремнезема. Изучена адсорбция новокаина в зависимости от pH и концентрации равновесного раствора. Рассчитана константа адсорбционного равновесия и величина граничной адсорбции. Установлено, что термолиз новокаина на поверхности кремнезема происходит в несколько стадий.

О.А.Dudik, T.V.Kulik, B.B.Palyanitsa

AN INVESTIGATION OF INTERACTION OF NOVOCaine WITH FUMED SILICA

Key words: novocaine, fumed silica, adsorption, TPD MS

SUMMARY

The interaction of anesthetic novocaine with a silica surface has been investigated by IR-spectroscopy and temperature-programmed desorption mass-spectrometry methods. The adsorption of novocaine depending on pH and concentration of equilibrium solution has been examined. The constant of adsorption equilibrium and value of boundary adsorption have been calculated. It has been determined, that thermolysis of novocaine on silica surface occurs in several stages.



УДК 615.011.4

*Т.В.ЗВЯГІНЦЕВА, д-р мед. наук, проф., І.С.ЧЕКМАН, чл.-кор. НАН, АМН,
д-р мед. наук, проф., Г.О.СИРОВА, канд. фармац. наук, Т.Ю.Небесна*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
Харківський національний медичний університет*

ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КАЛІЄВОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: прогнозування, фармакологічна активність, комбінація, калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти

У сучасній світовій фармації і фармакології спочатку проводиться комп'ютерний пошук нових хімічних сполук, за допомогою спеціальних програм визначається структура та прогножуються можливі види фармакологічної активності [1. 3. 5]. Тільки після цього проводять експериментальні дослідження на лабораторних тваринах, в яких підтверджуються чи не підтверджуються прогнозовані види

макологічної активності. За допомогою комп'ютерного прогнозу було виявлено нові анксиолітичні, антиаритмічні, гепатопротекторні, антигіпертензивні речовини [2, 6].

Метою даної роботи було:

1) за допомогою комп'ютерної програми «PASS» провести прогнозування спектра фармакологічної активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти (нового лікарського засобу анальбену, синтезованого вченими Національного фармацевтичного університету) і дослідити в експерименті окремі прогнозовані види фармакологічної активності;

2) ввести калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти до складу комбінації, що містить кофеїн і карбамазепін та дослідити ті самі фармакологічні ефекти.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використовували комп'ютерну програму «PASS Inet» (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка прогнозує 2468 видів біологічної активності, включаючи фармакологічні ефекти, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність [7, 8]. Точність прогнозу у 85 % достатня для практичного використання системи «PASS» щодо прогнозу спектра біологічної активності нових речовин. Результати прогнозу виводяться програмою у вигляді списку назв можливих видів активності з розрахованими оцінками вірогідності наявності (P_a) та відсутності (P_i) кожного виду активності, які мають значення від 0 до 1. Чим більша для конкретної активності величина P_a і чим менша величина P_i , тим більше шанс підтвердити дану активність в експерименті. Програма «PASS» дає можливість обирати бажану точність прогнозу, але ця характеристика тісно пов'язана з повнотою прогнозу. Якщо при аналізі прогнозованого списку активностей для дослідження обираються ті види активності, для яких $P_a > 90 \%$, то існує можливість виявити близько 90 % дійсно активних сполук, при цьому вірогідність помилково позитивних прогнозів при цьому дуже низька; для $P_a > 80 \%$ ця можливість знижується до 80 % активних сполук, разом з тим вірогідність помилково позитивних прогнозів підвищиться; для умови $P_a > P_i$ вірогідності помилок першого і другого родів однакові. Оскільки в даній роботі прогнозували активність нового компонента лікарського засобу, враховували також критерій новизни. Тому для більш повного виявлення видів активності встановлювали критерій $P_a > 30 \%$.

Досліди проведено на статевозрілих щурах лінії WAG популяції Вістар обох статей масою 170–230 (протизапальна, жарознижувальна дія). Дослідження проводили згідно з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України [4]. Антиексудативна протизапальна активність була вивчена на моделі формалінового набряку, жарознижувальна — на фоні лихоманки, викликаній внутрішньом'язовим введенням молока як пірогена. Піддослідні тварини були розподілені на чотири групи: тварини першої групи одержували калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти (0,075 г/кг) однократно внутрішньошлунково у вигляді 1,5 % зависі на 3 % крохмальному слизу. Тварини другої групи одержували комбінацію калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну і карбамазепіну (0,6 г/кг) в аналогічних умовах. Як препарат порівняння використовували диклофенак натрію (8 мг/кг), який вводили тваринам третьої групи, а як контроль — 3 % крохмальний слиз, який вводили тваринам четвертої групи.

Результати дослідження та їх обговорення

За допомогою комп'ютерного моделювання структура калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти була проаналізована за 21 субструктурним дескриптором, знайдено один новий дескриптор. Наявність лише одного нового дескриптора свідчить про значну подібність структури молекули до інших відомих лікарських засобів та біологічно активних речовин, що становлять навчальну вибірку програми

«PASS», а отже, високу точність прогнозу. Отримано 127 видів можливої активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти з $P_a > 0,3$. За значенням показника P_a можна умовно розподілити отримані види активності на дві групи:

1) якщо $P_a > 0,7$ — речовина дуже ймовірно виявляє такий вид активності в експерименті, але майже, напевно, є аналогом добре відомих фармацевтичних препаратів;

2) якщо $0,5 < P_a < 0,7$ — речовина менш ймовірно виявляє дану активність в експерименті, але може не мати аналогів.

Можливі види фармакологічної активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти, найбільш цікаві для подальшого застосування цієї сполуки, наведені в табл. 1. Серед них: протизапальна, жарознижувальна, протибольова, антигіперліпопротеїнемічна, а також антисеборейна, антипротозойна, антинефропатична, антиінфекційна, інсектицидна.

Таблиця 1

Можливі види фармакологічної активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти

Показники		Вид фармакологічної активності
P_a	P_i	
0,783	0,006	I. Протизапальна:
0,657	0,007	Інгібітор секологанінсинтетази
0,507	0,090	Інгібітор 7-деоксилоганін-7-гідроксилази
0,489	0,005	Інгібітор гістидинолдегідрогенази
0,448	0,009	Інгібітор неспецифічних серинових-протеаз
0,441	0,078	Інгібітор шікімат-5-дегідрогенази
0,348	0,256	Антагоніст простагландинів
0,326	0,217	Нейротрофічний фактор
		Інгібітор гістидин-трансамінази
0,711	0,015	II. Жарознижувальна:
		Інгібітор індол-3-ацетальдегідоксидази
0,313	0,037	III. Протибольова:
0,428	0,161	Терапія остеоартриту
		Інгібітор індол-2,3-діоксигенази
0,482	0,015	IV. Антигіперліпопротеїнемічна:
0,341	0,073	Антигіперхолестеринемічна
0,510	0,098	Інгібітор синтезу холестеролу
0,801	0,075	V. Антисеборейна
0,568	0,070	VI. Антипротозойна
0,407	0,019	VII. Антиамілоїдогенетична (антинефропатична)
0,381	0,056	VIII. Антиінфекційна
0,305	0,063	IX. Інсектицидна

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах підтвердили наявність антиексудативної протизапальної активності в калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти та комбінації, що містить сіль (табл. 2). У контролі набряк лапки щурів досягає $25,3 \pm 2,3$ у.о. проти $15,7 \pm 0,4$ у.о. Об'єм лапки щурів через 4 год після субплантарного введення формаліну на фоні калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти становить $17,5 \pm 0,7$ у.о. проти $15,7 \pm 0,2$ у.о. похідного об'єму. В аналогічних умовах дослідження об'єм лапки щурів на фоні комбінації становить — $17,0 \pm 2,1$ у.о. проти $14,8 \pm 0,8$ у.о. (похідний об'єм), а при застосуванні диклофенак-натрію — $23,3 \pm 1,3$ у.о. проти $14,3 \pm 0,4$ у.о. похідного об'єму.

Під впливом калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти відмічається пригнічення набряку на 18,7 %, що значно більше, ніж від препарату порівняння (9,4 %). Більш значне пригнічення набряку відмічається під впливом дослідної комбінації (на 22,9 %). Антиексудативну протизапальну дію комбінації забезпечує калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти.

Таблиця 2

Результати вивчення антиексудативної протизапальної активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти в експерименті

Умови дослідів	Похідний об'єм лапки щурів, у.о.	Об'єм лапки щурів через 4 години після субплантарного введення формаліну, у.о.	Пригнічення запалення, %
1-ша група. Калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти	15,7±0,2	17,5±0,7***	18,7
2-га група. Комбінація	14,8±0,8	17,0±2,1***	22,9
3-тя група. Диклофенак натрію	14,3±0,4	23,3±1,3***	9,4
4-та група. Контроль	15,7±0,4	25,3±2,3***	0

* Різниця, статистично вірогідна з контролем ($P<0,05$).

** Різниця, статистично вірогідна з диклофенак натрію ($P<0,05$).

*** Різниця, статистично вірогідна з похідним об'ємом ($P<0,05$).

Молочна лихоманка у щурів виявляється підвищенням температури тіла в середньому до $38,1\pm0,5$ °C ($37,8$ – $38,3$ °C) і зберігається в контрольній групі на цьому рівні протягом 2 год спостереження (наприкінці досліду — через 20 год вона знижується до температури $37,1\pm0,3$ °C) (табл. 3). Зниження температури тіла в дослідах з калієвою сіллю 2,4-дихлорбензойної кислоти до $37,6\pm0,1$ °C відмічається через 2 год після введення, в дослідах з комбінацією також через 2 год ($37,6\pm0,6$ °C), а під впливом диклофенак-натрію — до $37,5\pm0,7$ °C через 1 год після введення. Наприкінці строку спостереження (через 20 год) калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти дослідна комбінація і диклофенак натрію нормалізували температуру тіла щурів відповідно до $36,9\pm0,1$ °C, $36,4\pm0,3$ °C, $36,9\pm0,1$ °C.

Таблиця 3

Результати вивчення жарознижувальної активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти в експерименті

Умови дослідів	Температура тіла			
	через 4 год після введення молока (похідний фон)	через 1 год після введення препарату	через 2 год після введення препарату	наприкінці досліду
1-ша група. Калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти	38,0±0,2	38,0±0,2	37,6±0,1	36,9±0,1**
2-га група. Комбінація	37,8±0,8	38,1±0,3	37,6±0,6	36,4±0,3*
3-тя група. Диклофенак натрію	38,1±0,4	37,5±0,7	37,6±0,6	36,9±0,1**
4-та група. Контроль	38,3±0,3	38,2±0,3	38,3±0,5	37,1±0,3**

* Різниця, статистично вірогідна з контролем ($P<0,05$).

** Різниця, статистично вірогідна з похідним фоном ($P<0,05$).

Калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти та її комбінація з кофеїном і карбамазепіном виявляють жарознижувальну активність на рівні диклофенаку натрію, але із запізненням на 1 год.

Таким чином, прогнозовані протизапальна і жарознижувальна активності підтвердилися у калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти та притаманні комбінації на рівні дослідної солі (жарознижувальна) або перевищують активність солі (протизапальна).

Висновки

1. За допомогою комп'ютерної програми «PASS» прогнозовано дев'ять груп можливих видів фармакологічної активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти, серед яких протизапальна та жарознижувальна.

2. Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах підтвердили наявність прогнозованих протизапальної та жарознижувальної дії у калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти.

3. Комбінації, що містить кофеїн, карбамазепін і калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти, притаманна жарознижувальна дія — на рівні дослідної солі і більш інтенсивна протизапальна дія.

1. Герчиков А.Я., Хайриллини В.Р., Мухаметов А.Д. и др. // III съезд фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». Психофармакология. Биология. Наркология. Тезисы доповідей. — С-Пб, 2007. — Т. 7, № 1. — С. 1657.
2. Гурова Н.А., Васильев П.М., Анисимова В.А. // Там же. — С. 1671.
3. Пороиков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А. и др. // Там же. — Т. 7, № 2. — С. 1905.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів // За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Шульгин С.В., Кузнецов П.Е., Кузнецова Н.Б. и др. // III съезд фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению». Психофармакология. Биология. Наркология. Тезисы доповідей. — С-Пб: 2007. — Т. 7, № 2. — С. 2020.
6. Geronikaki A., Poroikov V., Litina D.H. et al. // Wiley InterScience. J. — 2005. — Vol. 18, № 1. — P. 16–25.
7. Filimonov D.A., Poroikov V.V., Karaicheva E.I. // Experimental and Clinical Pharmacology (Rus). — 1995. — Vol. 58, № 2. — P. 56–62.
8. Sadym A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A. et al. // Chim.-Pharm. J. — 2002. — Vol. 36, № 10. — P. 21–26.

Надійшла до редакції 26.09.2008.

Т.В.Звягинцева, И.С.Чекман, А.О.Сыровая, Т.Ю.Небесная

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАЛИЕВОЙ СОЛИ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: прогнозирование, фармакологическая активность, комбинация, калиевая соль 2,4-дихлорбензойной кислоты

С помощью компьютерной программы «PASS» осуществлен прогноз десяти возможных видов фармакологической активности калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты. Экспериментальные исследования на лабораторных животных подтвердили наличие прогнозированных противовоспалительной и жаропонижающей активности у калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты. Противовоспалительную и жаропонижающую активность комбинации кофеина, карбамазепина и калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты обеспечивает последний компонент.

T.V.Zvyagintseva, I.S.Chekman, G.O.Syrova, T.J.Nebesna

PREDICTION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF KALIUM SALT OF 2,4 DICHLORBENZOIC ACID

Key words: prognosis, pharmacology activity, combination, kalium salt of 2,4 dichlorbenzoic acid

SUMMARY

By computer program PASS, it has predicted 10 several types of pharmacological activity of kalium salt of 2,4 dichlorbenzoic acid. The experimental research confirmed availability of predicted anti-inflammatory and febrifugal activity of kalium salt of 2,4 dichlorbenzoic acid by laboratorial animals. The anti-inflammatory and febrifugal activity of combination coffeinum, carbamazepinum and kalium salt of 2,4 dichlorbenzoic acid secure the last component.