

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 86 - 2020

Випуск з проблеми «Фармація»
Підстава: Рішення ЕПК «Фармація»
Протокол №106 від 26.03.2019 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ФАРМАЦІЯ.

**Створення ефективних засобів корекції больових синдромів на основі
похідних антранілової кислоти**

Установи-розробники:

**Харківський національний медичний
університет
Моз України**

**Укрмедпатентінформ
Моз України**

АВТОРИ:

**Шаповал О.М.
Єрмоленко Т.І.
Яковлєва Л.В.
Левітін Є.Я.**

м. Київ

Суть впровадження: пошук, розробка та створення ефективних засобів для корекції больових синдромів на основі похідних антранілової кислоти

Пропонується для впровадження в роботу науково-дослідних лабораторій науково-дослідних інститутів, підприємств фармацевтичної галузі та вищих медичних (фармацевтичного) навчальних закладів, які проводять пошук, створення та доклінічні дослідження лікарських засобів.

Інформаційний лист складено за матеріалами НДР «Фармакологічне вивчення потенційних лікарських засобів, що містять біологічно активні речовини природного походження» (№ державної реєстрації 0118U000940) (2018-2022 рр.).

Проблема болю та ефективного й безпечного знеболювання була і залишається однією з найактуальніших у практичній медицині. Окрім медико-психологічних аспектів неможливо недооцінювати значення болю у соціально-економічному плані. Так, щорічні економічні збитки у США внаслідок гострих та хронічних болей оцінюються у 80 млрд. доларів; у Великобританії лише від мігрені щорічні збитки становлять більше 3 млн. фунтів-стерлінгів. Зважаючи на величезне значення больового синдрому у клінічній практиці та опираючись на результати тривалого поглибленого аналізу цієї проблеми ВООЗ рекомендує ступінчастий підход до знеболювання. Перший ступінь знеболювання забезпечується ННА і НПЗЗ – найпоширенішою групою засобів антиноцицепції. У формуванні номенклатури сучасних ННА простежується чітка тенденція до оновлення, що зумовлюється появою препаратів більш безпечних, але не менш ефективних, ніж традиційні анальгетики.

Об'єктом досліджень обрані п'ять похідних амінів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти формулами «АА-1» (радикал (R)=4-Cl, гетерилрадикал (Ht)= піридин (Pyr)); «АА-2» (R=4-NO₂, Ht= 2-CL Pyr); «АА-3» (R=4-Cl, Ht= 2-CL Pyr) «АА-4» (R=4-NO₂, Ht=Pyr); « АА-5» (R=4-NO₂, Ht=антипірил (Ant) , які підлягали фармакологічному скринінгу з метою вивчення безпечності й

визначення ED_{50} похідних з анальгетичної та протизапальної активності. Як препарати порівняння використовували метамізол натрію – аналог за анальгетичною дією та диклофенак натрію як аналог за структурою і анальгетичною та протизапальною дією (О.В. Стефанов, 2001).

Вивчення безпечності похідних амінів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти загальною формулою «АА-1 – АА-5» та препаратів порівняння метамізолу натрію та диклофенаку натрію проведено шляхом дослідження гострої токсичності при одноразовому пероральному введенні білим мишам, після якого за ними вели спостереження протягом 14 днів, з наступним визначенням LD_{50} . Ця доза необхідна для розрахунку терапевтичного індексу ($TI = LD_{50} / ED_{50}$), що характеризує широту терапевтичної дії сполуки і є критерієм оцінки вираженості безпечності та фармакологічної дії препаратів. За результатами досліджень встановлено, що LD_{50} сполуки під шифром «АА-1» - складає 3300 мг/кг, «АА-2» - 765 мг/кг, «АА-3» - 2180 мг/кг, «АА-4» - 2180 мг/кг, «АА-5» - 4650 мг/кг, препаратів порівняння метамізолу натрію та диклофенаку натрію – 3300 мг/кг та 370 мг/кг. Згідно з загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова значення доз сполук загальної формули «АА-1 – АА-5» та метамізолу натрію дозволяє віднести їх до IV класу токсичності – малотоксичні речовини ($500 \text{ мг/кг} < LD_{50} < 5000 \text{ мг/кг}$), а диклофенак натрію – до III класу помірно токсичних речовин ($50 \text{ мг/кг} < LD_{50} < 500 \text{ мг/кг}$). З вищенаведеного витікає, що найбільш високий ступінь безпечності має сполука під шифром «АА-5» (4650 мг/кг).

На наступному етапі проведено вивчення анальгетичної дії амінів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти та препаратів порівняння на моделі оцтово-кислих корчів у мишей та визначено їх ED_{50} і TI (О.В. Стефанов, 2001). Так, ED_{50} та TI сполуки під шифром «АА-1» - складає 0,36 мг/кг та 9296 відповідно, «АА-2» - 0,17 мг/кг та 4500 відповідно, «АА-3» - 0,71 мг/кг та 3036 відповідно, «АА-4» - 0,55 мг/кг та 3978 відповідно, «АА-5» - 0,37 мг/кг та 12740 відповідно, метамізолу натрію – 55,0 мг/кг та 60 відповідно, диклофенаку натрію – 5,0 мг/кг та 74 відповідно. Порівняльний аналіз широти анальгетичної

дії (ТІ) свідчить про те, що сполуки під шифрами «АА-1-АА-5» мають перевагу над метамізолом натрію – в 51-212 раз і перед диклофнаком натрію - в 41-172 рази, а найбільш безпечною та анальгетично ефективною є сполука під шифром «АА-5», яка перевершує стандартні метамізол натрію в 212 раз та диклофенак натрію – в 172 раз.

Зважаючи на те, що більшість ненаркотичних анальгетиків поряд з анальгетичною дією проявляє протизапальні властивості, вивчено вплив амінів R-(карбоксиметил) антранілової кислоти й референсних препаратів на перебіг запальної ексудативної реакції у мишей, викликаной субплантарним введенням карагеніну, та визначено їх ЕД₅₀ і ТІ (О.В. Стефанов, 2001). Установлено, що ЕД₅₀ та ТІ сполуки під шифром «АА-1» - складає 1,65 мг/кг та 2000 відповідно, «АА-2» - 1,4 мг/кг та 546 відповідно, «АА-3» - 0,95мг/кг та 2295 відповідно, «АА-4» - 1,25 мг/кг та 1744 відповідно, «АА-5» - 1,15 мг/кг та 4044 відповідно, метамізолу натрію – 90,0 мг/кг та 37 відповідно, диклофенаку натрію – 8,0 мг/кг та 46 відповідно. За широтою протизапальної дії (ТІ) даний ряд похідних перевершує стандартні препарати: метамізол натрію - в 15-109 раз, диклофенак натрію - в 12-88 раз. Таким чином, найвищу ступінь безпечності та найвираженішу протизапальну дію має сполука під шифром «АА-5», яка має перевагу над метамізолом натрію – в 109 раз та над диклофенаком натрію – в 88 раз.

Висновок: похідне аміну R-(карбоксиметил) антранілової кислоти формулою « АА-5» (R=4-NO₂, Ht=Ant) володіє найвищим з решти сполук та препаратів порівняння ступенем безпечності та анальгетичної і протизапальної дії, що дає змогу рекомендувати цю сполуку для подальшого вивчення з метою створення нового лікарського засобу для корекції больових синдромів різної етіології.

За додатковою інформацією слід звертатися до авторів листа: Харківський національний медичний університет, кафедра фармакології та медичної рецептури, к.біол.н., доц. Шаповал О.М, д.фарм.н., проф. Єрмоленко

Т.І., д.фарм.н. проф. Яковлєва Л.В., д.фарм.н. проф. Левітін Є.Я. Тел. (057)-707-33-59, (057)-705-07-54.