

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до натрієвої солі 4 - ацетилсукцинанілової кислоти, і може бути використаний як лікарська субстанція з антирадикальною та антиокислювальною активністю.

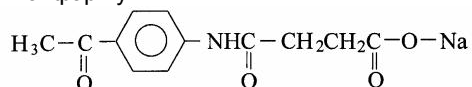
Відомі солі 4 - ацетилсукцинанілової кислоти (натрієва та калієва), які проявляють гемостатичну активність (патент РФ 1573803, МПК5 C07C235/00, A61K31/16, з. 4480693/30-04, заявл. 12.09.88, опубл. 31.01.92, виданий замість авторського свідоцтва).

Проте з джерел інформації невідоме використання зазначених сполук, зокрема натрієвої солі 4 - ацетилсукцинанілової кислоти, за іншими видами фармакологічної активності.

До недоліків відомих сполук можна віднести їх вузьку фармакологічну спрямованість.

Завданням винаходу є одержання нового засобу з антирадикальною та антиокислювальною активністю.

Поставлене завдання вирішується шляхом використання натрієвої солі 4 - ацетилсукцинанілової кислоти загальної формули



в якості засобу з антирадикальною та антиокислювальною активністю. Натрієву сіль 4 - ацетилсукцинанілової кислоти одержують шляхом розчинення металічного натрію в абсолютному метанолі з додаванням 4 - ацетилсукцинанілової кислоти. Після видалення надлишку розчинника одержують білий осад, до якого додають сухий ацетон. Цільовий продукт є безбарвною речовиною, що легко розчиняється у воді.

Приклад 1. Натрієву сіль 4 - ацетилсукцинанілової кислоти одержували наступним чином. У 30-40мл абсолютного метанолу розчиняли 0,23г (0,01 моль) металічного натрію і додавали 2,35г (0,01 моль) 4 - ацетилсукцинанілової кислоти. Отриману гетерогенну суміш нагрівали зі зворотним холодильником до розчинення, процес продовжували ще 5 хвилин. Суміш охолоджували, надлишок розчинника видаляли та отримували білий осад. Для збільшення виходу продукту додавали 100мл сухого ацетону. Осад відфільтровували і сушили в екскаторі над безводним хлористим кальцієм. Вихід 1,98г (77%). Т. пл.=288-290°C.

Знайдено, % : N 5,45; C 56,03; H 8,62.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>Na.

Виразували, % : N 5,56; C 55,96; H 8,77.

ІК-спектри, см<sup>-1</sup>: 3320, 3100, 3030, 2920, 2850, 1680, 1650, 1590, 1520, 1400, 830.

Приклад 2. Антирадикальну активність натрієвої солі 4 - ацетилсукцинанілової кислоти з умовною назвою "Сукцифенат" визначали за його здатністю перехоплювати гідроксильні (\*ОН) радикали.

Ефективність "Сукцифенату" перехоплювати гідроксильні радикали визначали за деоксирібозним методом. Гідроксильні радикали, які утворюються при взаємодії комплексу Fe<sup>2+</sup> - етилендіамінтетраакусная кислота з H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> у присутності аскорбінової кислоти, руйнують деоксирібозу з утворенням продуктів, які при нагріванні з тіобарбітуровою кислотою при низьких рН утворюють рожеві хромогени. Додані нейтралізатори гідроксильних радикалів конкурують з деоксирібозою і знижують утворення хромогенів. Константа швидкості реакції нейтралізатора з гідроксильними радикалами може бути обчислена за гальмуванням утворення кольору. Спектр поглинання пофарбованого продукту визначали на двопробеному спектрофотометрі "Specord UV VIS", вимірюючи потім різницю екстинцій при довжині хвилі від 532-580nm. Препаратами порівняння були відомі пастки \*ОН аніонів - манніт і етанол.

Результати дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Здатність "Сукцифенату" перехоплювати гідроксильні радикали

Концентрація препаратів, мкг/мл рс	Досліджувані препарати (ступінь гальмування, %)		
	Етанол	Манніт	Сукцифенат
0,10	38,7 ± 4,1	21,6 ± 3,6	34,4 ± 2,9
0,18	49,6 ± 4,7	26,4 ± 3,2	36,1 ± 4,2
0,20	51,1 ± 6,2	31,2 ± 3,6	39,6 ± 3,9
0,36	66,7 ± 2,3	38,2 ± 4,1	40,2 ± 4,6
0,40	74,5 ± 8,1	43,9 ± 6,3	42,8 ± 5,5
0,60	88,4 ± 8,6	51,0 ± 6,2	50,9 ± 6,1
0,80	91,1 ± 8,9	60,2 ± 5,2	58,9 ± 7,3

Примітка: n=5; p<0,05

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що ефективність "Сукцифенату", тобто 50% гальмування, спостерігається, починаючи з концентрації препарату 0,6мкг/мл реакційного середовища. Ця активність порівняння з ефективністю референс - препарату - маннітом, та дещо поступалася етанолу.

Приклад 3. Антиокислювальну активність "Сукцифенату" вивчали в модельній системі жовточних ліпопротеїдів. Швидкість перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали за кількістю накопичених у зразку продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Оптичну щільність контрольної і дослідних проб вимірювали при довжині хвилі від 532-580nm на двопробеному спектрофотометрі "Specord UV VIS" (Німеччина). Для оцінки антиокислювальних властивостей "Сукцифенату" порівнювали концентрації, що викликають 50% гальмування накопичення ТБК - активних продуктів у модельній системі. Як антиоксидант порівняння був обраний іонол. Результати визначення ТБК- активних продуктів у модельній системі жовточних ліпопротеїдів приведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Накопичення ТБК - активних продуктів при індукованому Fe<sup>2+</sup> перекисному

окисленні ліпідів у суспензії жовточних ліпопротеїдів "Сукцифенату" та іонолу.

Препарати	Ступінь гальмування, %
Сукцифенат (0,8мкг/мл рс)	66,1 ± 5,1
Іонол (0,4мкг/мл рс)	66,8 ± 4,2

Примітка: n=4; p<0,05

Аналіз результатів досліджу свідчить, що у концентрації 0,8мкг/мл рс "Сукцифенат" проявляє антиокислювальну активність на рівні препарату порівняння - іонолу, який є одним із найефективніших сучасних антиоксидантних засобів.

"Сукцифенат" за даними досліджень належить до VI класу токсичності, тобто є відносно нешкідливою речовиною.

Таким чином використання натрієвої солі 4 - ацетилсукцинанілової кислоти у якості засобу з антирадикальною та антиокислювальною активністю дозволяє розширити арсенал лікарських препаратів зазначеної групи.