

Н. А. Мохорт, Н. Н. Серединская, Л. М. Киричок, Ю. А. Фиалков*, Н. И. Липтуга*

Государственное учреждение “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, 03680 Киев

**Институт органической химии НАН Украины, 02660 Киев*

СИНТЕЗ “ГИБРИДНЫХ” МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ ИЗВЕСТНЫХ СУБСТАНЦИЙ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПУТЬ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОЛИВАЛЕНТНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(Представлено чл.-кор. НАМН Украины Т. А. Бухтиаровой)

Создана “гибридная” молекула 1,10-декаметилен-бис(N,N-диметил-ментокарбонилметил-аммония ди[N-(2,3-диметилфенил)антранилат] — Декаметоксина димефенаминат. В состав молекулы целенаправленно включены фрагменты двух известных лекарственных препаратов — Декаметоксина и натриевой соли мефенаминовой кислоты, обладающих противовоспалительным и антимикробным действием. Состав и строение соединения подтверждаются способом его получения, результатами элементного анализа, химическими свойствами и данными ЯМР¹H-спектра. Соединению присущи свойства обоих компонентов — противоотечное, антибактериальное и фунгицидное. По показателям острой токсичности оно занимает промежуточное положение между наиболее и наименее токсичными солями. Синтезированное соединение может рассматриваться как весьма перспективное в плане разработки на его основе эффективного препарата с комбинированным фармакологическим действием.

Ключевые слова: Декаметоксина димефенаминат, синтез, “гибридная” молекула, противовоспалительная и антимикробная активность.

Конец XX и начало XXI века характеризуются так называемым фармацевтическим бумом, основой которого являются создание и внедрение в практику здравоохранения эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Одним из перспективных направлений в области разработки и внедрения новых лекарственных средств представляется создание препаратов на основе “гибридных” молекул, содержащих в структуре фармакоформные фрагменты известных лекарственных субстанций, обладающих разной фармакологической активностью.

Такой подход к разработке лекарственного средства базируется на предположении, что новая молекула может/должна “унаследовать” нужные фармакологические свойства активных фрагментов обеих лекарственных субстанций.

Перспективность такого направления подтверждена синтезом потенциального лекарственного препарата Димеодипин — антагониста кальция дигидропиридинового ряда, обладающего антиангинальной и гипотензивной активностью [5]. На основе данных доклинических исследований

Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины

Отдел фармакологии сердечно-сосудистых средств

Н. А. Мохорт — зав. отделом, д.м.н., профессор

Л. М. Киричок — в.н.с., к.б.н.

Н. Н. Серединская — зав. отделом фармакологии противовоспалительных и анальгезирующих средств, д.м.н. (vivalna@mail.ru)

Институт органической химии НАН Украины

Отдел химии фторорганических соединений

Ю. А. Фиалков — с.н.с., к.х.н.

Н. И. Липтуга — с.н.с., к.х.н.

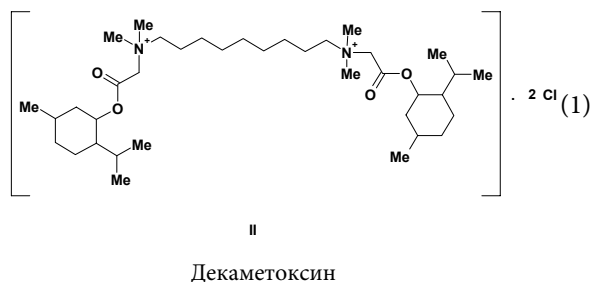
© Н. А. Мохорт, Н. Н. Серединская, Л. М. Киричок, Ю. А. Фиалков, Н. И. Липтуга, 2014.

убедительно доказано, что молекула Димеодипина обладает свойствами использованных для его синтеза фрагментов нимодипина и форидона.

Особое значение приобретает необходимость создания на основе "гибридных" молекул лекарственных средств, обладающих противовоспалительной и антимикробной активностью. Это обусловлено не только высокой распространенностью инфекционно-воспалительных процессов, но и сложностью их патогенеза. В настоящее время известно о синтезе и высокой фармакологической эффективности Этония дифенамината — "гибридной" молекулы, содержащей фрагменты Мефенаминовой кислоты как нестероидного противовоспалительного, болеутоляющего препарата с репаративными свойствами и Этония, обладающего бактериостатическим и бактерицидным действием в отношении стрептококков, стафилококков и других микроорганизмов [6]. Однако антимикробная активность Этония дифенамината проявилась только в отношении *St. aureus* 209, *Vac. aureus var. mycoides* 537.

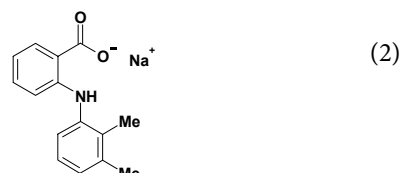
Целью настоящего исследования был синтез "гибридной" молекулы, включающей в себя фрагменты известных субстанций — препарата Декаметоксин и натриевой соли мефенаминовой кислоты, обладающих противовоспалительной и антимикробной активностью более широкого спектра (в том числе и антифунгицидным эффектом), и изучение ее токсических свойств и первичной фармакологической активности.

Эффективность и механизмы действия указанных препаратов достаточно хорошо изучены [1, 3, 10, 11, 13]. Известный антисептический препарат Декаметоксин — 1,10-декаметил-бис-(N,N-диметил-ментоксикарбонилметил)-аммония дихлорид (формула 1) обладает выраженным бактерицидным действием (на стафилококки, дифтерийную и синегнойную палочки), фунгицидным действием (на дрожжевые грибы, возбудители эпидермофитии, трихофитии, микроспории, эритразмы, на некоторые виды плесневых грибов — аспергиллы, пенициллины), антипротозойным действием (на трихомонады, лямблии), вирусцидным действием [2, 7-9].



Он используется для лечения гнойных и грибковых поражений кожи (абсцессы, гнойные раны, кандидоз и др.), при проктите, гнойных конъюнктивитах, гингивитах, периодонтитах, тонзиллитах, отитах и других гнойных процессах, а также используется эндобронхиально при грибковых заболеваниях легких, в неотложной абдоминальной хирургии и т. д. [7, 9, 14]. Однако декаметоксин не обладает противовоспалительным и обезболивающим действием.

Вторым фрагментом "гибридной" молекулы является растворимая натриевая соль мефенаминовой кислоты — (N-(2,3-диметилфенил) антрилат натрия (формула 2).



Мефенамина натриевая соль

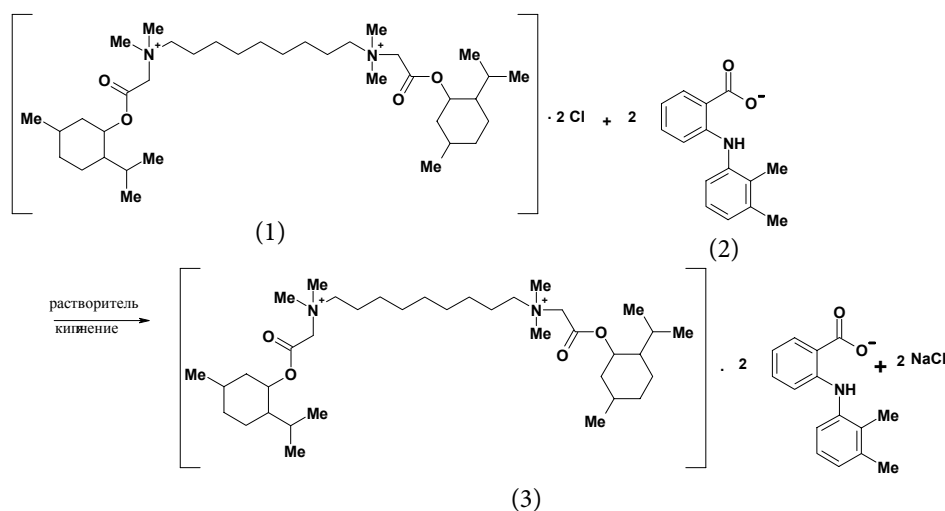
Как известно, мефенаминовой кислоте, в основном присущи противоотечные, анальгезирующие, антипиретические, репаративные свойства и способность стимулировать образование эндогенного интерферона, который обеспечивает противовирусное действие [1, 3, 10-22], а ее натриевая соль проявляет местное противовоспалительное и анестезирующее действие, стимулирует эпителизацию поврежденной кожи и слизистой оболочки, а также обладает антитрихомонадной активностью. При этом противогрибкового действия мефенамина натриевая соль не проявляет.

Химическое объединение фрагментов молекул с разными типами фармакологического действия в одной гибридной структуре теоретически могло бы обеспечить наряду с угнетением грибковых поражений снижение интенсивности воспалительных процессов и снятие болевого синдрома в зоне поражения, что, в конечном результате, способствовало бы существенному ускорению регенерации поврежденных тканей и тем самым улучшению качества жизни больных.

Нами было получено новое не описанное в литературе вещество Декаметоксина димефенамината — 1,10-декаметил-бис(N,N-диметил-ментоксикарбонилметил)-аммония ди-[N-(2,3-диметилфенил) антрилат] (формула 3), синтез которого представлен ниже.

Синтез и физико-химические свойства декаметоксина димефенамината

Способ получения декаметоксина димефенамината (3) заключается во взаимодействии декаметоксина дихлорида (1) с мефенамина натриевой



солю (2), которые берутся в стехиометрическом молярном соотношении — 1 моль декаметоксина дихлорида на 2 моля мефенамина натриевой соли, при кипячении в среде полярного органического растворителя (например, более низкого алифатического спирта) с дальнейшим выделением образовавшегося натрия хлорида концентрированием фильтрата путем выпаривания в вакууме и выделения выкристаллизованного целевого продукта фильтрованием.

Методика получения декаметоксина димефенамината: смесь 13,88 г (0,02 моль) декаметоксина (ВФС 42-1814-88) и 10,53 г (0,04 моль) мефенамина натриевой соли (Ш) (ВФС 42-683-77 с изменением № 1 от 17.11.1980 г.) в 200 см³ изопропилового спирта, абсолютизированного по ГОСТ 9805-84, кипятят при перемешивании 10 мин. Реакционную смесь медленно охлаждают до 40 °С и фильтруют для отделения от осадка натрия хлорида. Осадок на фильтре тщательно отжимают, промывают в три приема по 7-8 мл изопропилового спирта и снова отжимают. Промывной спирт присоединяют к основному фильтрату. Осадок хлорида натрия высушивают. Количество выделенного натрия хлорида — 2,28 г, что составляет 97,5 % от теоретического.

Объединенные спиртовые фильтраты выпаривают на $\frac{3}{4}$ объема на роторном испарителе при температуре 40-45 °С и остаточном давлении 15-20 мм рт. ст., охлаждают до 10 °С и оставляют на 12 ч. Выкристаллизовавшийся Декаметоксина димефенаминат отфильтровывают, тщательно отжимают, промывают на фильтре в два приема по 7-8 мл холодного изопропилового спирта и снова отжимают. Продукт сушат при температуре 40-45 °С и остаточном давлении 15-20 мм рт. ст. Выход Декаметоксина димефенамината — 19,2 г (87 %), температура плавления — 150-152 °С. Декаметоксина димефенаминат по внешнему виду

представляет собой бесцветный мелкокристаллический порошок без запаха. Он плохо растворим в ацетоне, хорошо растворяется в спиртах, хлороформе. В воде образует коллоидную систему.

Декаметоксин димефенаминат (3) является средней солью дикатиона декаметоксина с двумя анионами мефенаминовой кислоты и соответствует формуле C₆₈H₁₀₂N₄O₈. В веществе отсутствуют ионы хлора и ионы натрия.

По данным ЯМР¹H-спектра, записанного на приборе *Gemini-200* на частоте 200 МГц в дейтерохлороформе (внутренний эталон — тетраметилсилан) Дикатион декаметоксина характеризуется следующей группой сигналов. Сложный мультиплет в сильном поле в интервале $\delta = 0,6 - 1,9$ м.д. относится к 36 протонам двух метоксильных радикалов за исключением пары протонов возле атома углерода C³ циклогексанового кольца, связанных с атомом кислорода эфирной группы, сигнал от которых находится в более слабом поле — мультиплет с центром $\delta = 4,78$ м.д., обусловленный расщеплением на протонах соседних метиленовой и метиловой групп. В той же области, где находятся сигналы основной группы протонов ментоксильных радикалов, расположены сигналы 16 протонов 8 метиленовых групп центральной части децилиденового мостика между двумя аммониевыми атомами азота.

Интенсивный синглет с $\delta = 3,47$ м.д. принадлежит 12 протонам 4 метильных групп около этих атомов азота; рядом с $\delta = 3,62$ м.д. лежат сигналы от 4 протонов конечных метиленовых групп α_1 и α_{10} децилиденового мостика. Сигналы от протонов пары метиленовых групп α^1 -ацильных фрагментов находятся в более слабом поле — $\delta = 4,55$ м.д.

В спектре мефенаминатных анионов в интервале $\delta = 6,5 - 8,1$ м.д. расположен сложный мультиплет, относящийся к 14 протонам двух пар бен-

зольных ядер. Два интенсивных синглета от 12 протонов двух пар метильных групп анилиновых фрагментов находятся при $\delta = 2,198$ м.д. (орто-) и $\delta = 2,27$ м.д. (мета-). Уширенный синглет, сильно сдвинутый в слабое поле $\delta = 11,09$ м.д., принадлежит двум протонам пары анилиновых атомов азота.

Из соотношения интегральных интенсивностей сигналов протонов четырех метильных групп у двух четвертичных аммониевых атомов азота и двух пар орто- и мета-метильных групп в анилиновых фрагментах двух мефенаминатных анионов следует, что в полученном веществе на один декаметоксиновый дикатион приходится два мефенаминатных аниона — то есть, это вещество однозначно представляет собой среднюю соль — Декаметоксина димефенаминат.

Биологическая активность декаметоксина димефенамината

Физиологическую активность 1,10-декаметил-бис(N,N-диметил-ментоксикарбонилметил-аммония-ди-[N-(2,3-диметилфенил) антранилата] оценивали по показателям противовоспалительного и антимикробного действия, а также по одному из наиболее интегральных критериев общепризнанного действия ксенобиотиков — острой токсичности. Исследования проводили в сравнительном аспекте с препаратами Декаметоксином и Мефенамина натриевой солью, фрагменты которых использованы в синтезе "гибридной" молекулы, а также мефенаминовой кислотой.

Острую токсичность указанных соединений определяли на взрослых белых мышах обоих полов массой 18-20 г. Подопытных животных распределяли на группы по 6 разнополых особей в каждой, следуя требованиям метода определения среднелетальной дозы [4]. Препараты вводили однократно внутрь в виде взвеси в 1 % крахмальном клейстере через металлический зонд, натошак, в 5-6 дозах. Критерием степени токсического действия соединений была гибель животных, регистрируемая в течение 14 сут. Установлено, что исследуемые соединения относятся к классу малотоксичных веществ, а по показателям ЛД₅₀ Декаметоксина димефенаминат занимает промежуточное положение между декаметоксином и мефенаминовой кислотой и ее натриевой солью, то есть с учетом количественного соотношения содержания их фрагментов в "гибридной" молекуле можно предполагать наличие антагонизма токсического эффекта (таблица).

Противовоспалительную активность декаметоксина димефенамината оценивали по способности ингибировать развитие одной из фаз воспаления — отеков. Антиэкссудативное действие

соединений определяли на взрослых здоровых белых крысах обоих полов массой 150-165 г методом плетизмометрии [4]. После трехкратного измерения объема стопы задней конечности под апоневроз стопы микрошприцем вводили по 0,1 мл 0,5 % раствора серотонина креатинсульфата. Выбранный флогоген способствует постепенному развитию местной воспалительной реакции, сопровождающейся значительным увеличением объема стопы, который измеряли на максимуме развития отека — через 4 ч после введения серотонина креатинсульфата (см. табл.). Исследуемые фармакологические препараты вводили внутрь в виде взвеси в 1 % крахмальном клейстере в условно-терапевтических дозах за 30 мин до введения флогогена. Согласно полученным данным, противовоспалительные свойства исследуемых соединений проявлялись ингибированием развития серотонинового отека. При этом очень важно, что активность декаметоксина димефенамината выше, чем препаратов сравнения. Этот факт можно характеризовать не только простым суммированием, а даже потенцированием противоотечных эффектов отдельных фрагментов, включенных в молекулу декаметоксина димефенамината, осуществляемым, очевидно, за счет их влияния на дополнительные звенья воспалительного процесса.

Противоотечное действие Декаметоксина димефенамината и референтных соединений, $M \pm m$

Исследуемые соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Противоотечное действие, %
Декаметоксин	1410	17,8 ± 2,7
Мефенамина натриевая соль	620	29,4 ± 2,1*
Мефенаминовая кислота	540	37,0 ± 2,9**
Декаметоксина димефенаминат	758	64,7 ± 5,8* ^α

Примечания. * — $P < 0,05$ по сравнению декаметоксином, # — $P < 0,05$ по сравнению с мефенамина натриевой солью, ^α — $P < 0,05$ по сравнению с мефенаминовой кислотой.

Противомикробную и антифунгальную активность соединений определяли в опытах *in vitro* [4]. Согласно полученным данным, "гибридная" молекула проявляет противомикробную активность. МПК декаметоксина димефенамината относительно *S. aureus* равна 23,4 мкг/мл, *E. coli* — 23,4 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 125 мкг/мл и *C. albicans* — 187,5 мкг/мл. При этом у "гибридной" молекулы отмечено усиление противомикробной активности и появление качественно нового свойства, а именно способности угнетать рост *E. coli*, а также усиление противогрибкового действия.

Данное направление создания новых лекарственных препаратов с поливалентным действием является перспективным ввиду возможности не только усиления имеющихся количественных фармакологических особенностей каждого из структурных фрагментов разных известных субстанций (или препаратов различных фармакотерапевтических групп), но и получения новых качественных характеристик молекулы с целенаправленно заданными фармакологическими свойствами. Таким образом, на примере препаратов различных фармакотерапевтических групп — димеодипина, этония

димефенамината и Декамтоксина димефенамината — продемонстрирована перспективность нового пути синтеза высокоэффективных химических соединений — создания “гибридных” молекул.

Синтезированное оригинальное соединение 1,10-декаметилен-бис(N,N-диметил-ментоксикарбонилметил-аммония ди[N-(2,3-диметилфенил)антра-нилат] — Декамтоксина димефенамината — может рассматриваться как весьма перспективное в плане разработки на его основе эффективного препарата с комбинированным противовоспалительным и анти-микробным фармакологическим действием.

Список использованной литературы

1. *Войтенко Н. Г.* Мefенаминовая кислота-Дарница: уменьшая лихорадку, активирует иммунную защиту // Укр. мед. журн. — 2011. — № 1. — С. 11-17.
2. *Гридіна Т. Л., Палій Г. К., Лозицький В. П.* та ін. Результати дослідження деяких механізмів противірусної дії декаметоксину та етонію // Biomed. Biosocial Anthropology. — 2008, № 11. — С. 43-45.
3. *Григор'єва Г. С., Киричок Л. М., Конахович Н. Ф.* та ін. Комплексоутворення як спосіб підвищення нешкідливості сполук мікроелементів // Соврем. пробл. токсикол. — 1998. — № 1. — С. 21-23.
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації).* — Київ: Моріон, 2001. — 420 с.
5. *Макітрук В. Л., Шаламай А. С., Безпалько Л. В.* та ін. Похідні 1,4-дигідропіридину та спосіб їх одержання. — Патент № 56831, Україна. — Опубл. 15.11.2004, Бюл. № 11.
6. *Мохорт М. А., Фіалков Ю. А., Липтуга М. І.* та ін. 1,2-етилен-бис(N-метилкарбдецилоксиметил)-амонію-ди[N-2,3-диметилфеніл)антранілату]) етонію димефенамінат), який проявляє антимікробну та протизапальну активність, і спосіб його одержання. — Патент № 60500 Україна. — Опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10.
7. *Палій Г. К., Ковальчук В. П., Деркач Н. М.* та ін. Обґрунтування ефективності антисептичного препарату декасан в лікуванні хворих на гнійно-запальну захворювання // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2010, № 1-2. — С. 78-82.
8. *Палій В. Г., Назарчук О. А., Волянський Ю. Л.* та ін. Дослідження протимікробних властивостей композиції на основі декаметоксину // Науковий вісник Ужгородського університету: серія “Медицина”. — 2012. — Вип. 1. — С. 48-52.
9. *Фомин П. Д., Лисов А. И., Козлов С. Н.* и др. Применение антисептика декасан в неотложной абдоминальной хирургии // Клін. хірургія. — 2009. — № 11-12. — С. 98-100.
10. *Ягупольський Л. М., Юфа П. А., Фіалков Ю. А.* и др. Способ получения производных N-фенилантралиновой кислоты. — А.с. № 331058. — 1972. — Бюл. № 9.
11. *Al-Waili N. S.* Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo // Eur. J. Med. Res. — 2000. — 5. — P. 176-182.
12. *Chen J., Xia J., Axelsson B.* et al. An N-(alkylcarbonyl)anthranilic acid derivative prolongs cardiac allograft survival synergistically with cyclosporine A in a high-responder rat model // Transpl. Immunol. — 2010. — 23, № 4. — P. 180-184.
13. *Dabholrar K. M.* Mefenamic acid is an effective and well tolerated antipyretic for children // The Indian Practitioner. — 2002. — 55. — P. 291-296.
14. *Fedchuk A. C., Zaritsky V. P., Gridina T. L.* Anti-influenza and antigerpetic activity of decametoxin // Antiviral Res. — 2003. — 57. — P. 137.
15. *Levin J. I., Chen J. M., Du M. T.* et al. The discovery of anthranilic acid-based MMP inhibitors. Part 3: Incorporation of basic amines // J. Bioorgan. Med. Chem. Lett. — 2001. — 11. — P. 2975-2978.
16. *Sarma J. B., Aruna J., Kumar P.* et al. Comparison of efficacy of oral drotaverine plus mefenamic acid with paracervical block and with intrapain relief during hysteroscopy and endometrial biopsy // Ind. J. Med. Sci. — 2009. — 63. — P. 244-252.
17. *Shrivastava H. Y., Devaraj S. N., Nair B. U.* Synthesis and physicochemical characterisation of the some Schiff base complexes // J. Inorganic Biochem. — 2004. — 98. — P. 387-392.
18. *Sulekh C., Deepali J., Amit K. S.* et al. Coordination modes of a Schiff base pentadentate derivate of aminoantipyrine with cobalt (II), nickel (II) and copper (II) metal ions: Synthesis, spectroscopic and antimicrobial studies // Molecules. — 2009. — 14, № 10. — P. 174-182.
19. *Suresh M. S., Prakash V.* Preparation, characterization and microbiological studies of Cr⁺³, Mn⁺², Co⁺², Ni⁺², Cu⁺², Zn⁺² and Cd⁺² chelates of Schiffs base derived from vanillin and anthranilic acid // Int. J. Phys. Sci. — 2010. — 5, № 9. — P. 1443-1449.
20. *Synthesis of heterocycles from anthranilic acid and its derivatives.* — Stockholm: Wiklund, 2004. — 52 p.
21. *Winder C. V., Wax J., Scotti L.* et al. Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive properties of N-(2,3-xylil)anthranilic acid(mefenamic acid) // Exp. Ther. — 1962. — 138. — P. 405-413.
22. *Yaghmaei M., Mirteimoori M., Mokhtari M., Mohammadi M.* The comparison of the therapeutic effect of mefenamic acid on severity of pain in primary dysmenorhea // J. Reprod. Infertil. — 2005. — 6. — P. 206-211.

Получено 9.01.2014

**СИНТЕЗ "ГИБРИДНИХ" МОЛЕКУЛ НА ОСНОВІ ВІДОМИХ СУБСТАНЦІЙ —
ПЕРСПЕКТИВНИЙ ШЛЯХ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
ІЗ ПОЛІВАЛЕНТНОЮ ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ**

М. А. Мохорт, Н. М. Серединская, Л. М. Киричок, Ю. А. Фіалков*, Н. І. Ліптуга*

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", 03680 Київ

*Інститут органічної хімії НАН України, 02660 Київ

Створена "гібридна" молекула 1,10-декаметилен-біс(N,N-диметил-ментоксикарбонілметил-амонію ди[N-(2,3-диметилфеніл)антранілат] — Декаметоксину димефенамінат. До складу молекули цілеспрямовано включені фрагменти двох відомих лікарських препаратів — Декаметоксину та натрієвої солі мефенамінової кислоти, що мають протизапальну та антимікробну дію. Склад та будова сполуки підтверджені способом її отримання, результатами елементного аналізу, хімічними властивостями та даними ЯМР¹H-спектра. Сполука має властивості обох компонентів — протинабрякове, антибактеріальне і фунгіцидне. За показниками гострої токсичності вона займає проміжне положення між найбільш та найменш токсичними солями. Синтезовану сполуку можна розглядати як вельми перспективну в плані розробки на її основі ефективного препарату з комбінованою фармакологічною дією.

**SYNTHESIS OF "HYBRID" MOLECULES ON THE BASIS OF KNOWN
SUBSTANCES — A PROMISING WAY TO CREATE MEDICINAL PRODUCTS
WITH A POLYVALENT PHARMACOLOGICAL ACTIVITY**

N. A. Mokhort, N. N. Seredinskaia, L. M. Kirichok, Yu. A. Fialkov*, N. I. Lyptuga*

State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine", 03680 Kyiv

*Institute of Organic Chemistry NAS Ukraine, 02660 Kyiv

Created was a "hybrid" molecule 1,10-decamethylen-bis-(N,N-dimethylmentoxicarbonilmethyl-ammonium di[N-(2,3-dimethylphenyl)antranilat] — dimefenaminat decametoxine. The fragments of two known medicinal preparations having anti-inflammatory and antimicrobial effects — decametoxine and sodium salts of mefenamic acid — were purposefully included in the molecule. The composition and the structure of compound are confirmed by method for its obtaining, results of elemental analysis and chemical characteristics, as well as by NMR¹H spectra data. The compound is peculiar for anti-edematous, antibacterial and fungicidal properties of both components. In terms of the acute toxicity it is intermediate between the most and the least toxic salts. The synthesized compound may be considered very promising for development of the effective medicinal product with combined pharmacological action.