

NONSTEROİDAL ANTİNFLAMATUVAR İLAÇLARDA DEĞİŞİK BİR YAPISAL ÖRNEK; BENORİLAT

A DIFFERENT STRUCTURAL EXAMPLE OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS ; BENORILATE

Ayfer İSKİT*, Süreyya ÖLGEN*, Doğu NEBİOĞLU*

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan-
Ankara

ÖZET

Benorilat, aynı tür aktiviteye sahip iki farklı bileşiği bir araya getirmek üzere Aspirin ile Parasetamolün p-asetamidofenil-asetilsalisilat şeklinde ester oluşturduğu, analjezik-antiinflamatuar etkili bir bileşiktir. Bu derlemede Benorilat'in tasarımı, sentezi, farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ve yapı etki ilişkileri üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler : Benorilat, ester sentezi, yapı-etki ilişkileri, dual bileşik

SUMMARY

Benorylate, is an analgesic and antiinflammatory compound which is formed as p-acetamidophenyl-acetylsalicylate ester of Aspirin and Paracetamol in order to put together two different compounds possessing the same activity. In this review, design, synthesis, pharmacological and physicochemical properties and structure activity relationships of Benorylate are discussed.

Key Words: Benorylate, ester synthesis, SAR, dual compound

GİRİŞ

Günümüzde Antibiotiklerle birlikte kullanımları en fazla olan ilaç gruplarından birisi analjezik ve non-steroidal antiinflamatuvar etkili ilaçlardır. Ancak, bu grupta bulunan bileşiklerin etkilerinin güçlü olmasına karşın, yan etkilerinde o derece öne çıkması, bu grup ilaçların kullanımında ciddi bir sakınca oluşturmaktadır (1-3).

Tüm Npn-Steroid Antiinflamatuvar (NSAI) İlaçlarda görülen ortak yan etki gastrointestinal sistem üzerinedir. Özellikle NSAI grubu ilaçların etkilerinin ortaya çıkışında, sentezini inhibe etmiş oldukları prostaglandinler'in aynı zamanda midenin defansif faktörü olan mukus salgılamasından da sorumlu olması, bu grup ilaçların kullanımları sonrasında midenin korumasız duruma düşmesine ve böylece sistemik ülserojenik riskin artmasına neden olmaktadır (4-9). Narkotik olmayan analjeziklerin ve analjezik etki gösteren diğer pek çok bileşiğin etki mekanizmasının da aynı şekilde olduğu kabul edilmektedir (10-21). Ayrıca bu grup ilaçların, mide ortamıyla doğrudan temasları sonucunda, özellikle serbest karboksil grubu taşıyan bileşiklerin lokal irritasyona neden oldukları da bilinen yan etkiler arasındadır .

Bu nedenle konuya ilişkin son araştırmalar, gastrointestinal sistem üzerinde en az yan etki gösteren ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesine yönelik çalışmalarda yoğunlaşmaktadır. Özellikle son yıllarda *"Etkisi yüksek, ancak yan etkisi en az Non-Steroid Antiinflamatuvar ilaç"* kavramı gündeme gelmiştir (22).

Bu çerçevede yürütülen çalışmalardaki genel yaklaşımlar ise şöyle özetlenebilir (23,24);

a) Kullanımda olan ilacın farmasötik şeklini değiştirmek suretiyle ilacın mide yada duodenum ile temasını en aza indirmek ; Bu amaçla barsakta çözünen kaplamalı tablet, enjektabl preperatlar ve efervesan tablet gibi değişik farmasötik formlar kullanılmakta, sublingual tablet formu gibi, daha yeni farmasötik formlardan da yararlanılmaktadır.

b) Yarılanma ömrü uzun bileşiklerin tasarımıyla, ilacın günlük kullanım miktarını azaltmak ; İlacın vücuttaki yanlanma ömrünün uzun olacak şekilde tasarlanması, günde 3 yada 4 kez kullanım yerine, ilacın daha seyrek alınmasını olanaklı hale getirmekte ve bu tür bir değişikliğinde hem yan etkiler ve hemde hasta uyuncu açısından, hastalığın prognozuna önemli katkı yapacağı düşünülmektedir.

c) İntrensek aktivite/Ülserojenite açısından daha olumlu bir terapötik indeks oluşturacak yeni kimyasal yapılar sentezlemek,

d)Aktif ilacın lokal irritasyonunu maskelemek için, metabolik olarak labil türevler yada pro-drug hazırlamak ; Bu amaçla ülserojeniteden sorumlu aktif karboksilik grubunun ilacın irritasyona neden olabileceği bölgeleri geçtikten sonra ortaya çıkmasına olanak veren ve pro-drug olarak nitelenebilecek değişik bileşiklerin tasarımı ve geliştirilmesi üzerinde çalışılmaktadır.

e) Aktif ilacın enterohepatik sirkülasyonunun azaltılmasına yönelik bileşiklerini hazırlamak (ör; Sulindak'ın sülfid metaboliti),

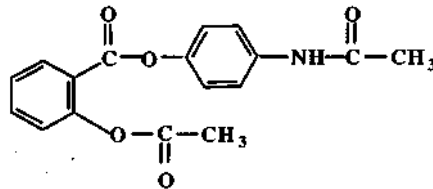
f) Gastrik asit sekresyonu ve Prostaglandin metabolizmasını olumlu yönlendirebilecek kombinasyonlara örneğin ; stabil prostaglandin analogları, Simetidin ve antikolinerjik etkili değişik farmakolojik ajanların bir arada kullanımına yönelmek,

g) Olası bir başka mekanizma ile etki gösteren ve zarar görmüş mukus üretiminin onarılmasına yardımcı olacak bileşikleri geliştirmek ; Son yıllarda midede koruyucu etkisi olan Prostaglandinlerin sentezinden sorumlu olan enzimin; Siklooksigenaz-1 (COX₁) olduğu ve buna karşılık potent piretik ve hiperaljezik bileşiklerin sentezinden ise, bir diğer Siklooksigenaz enzimi (COX₂)'nin sorumlu olduğu saptanmıştır (Şema-1). Dolayısıyla seçimli olarak yalnızca COX₂ inhibisyonu yapan bileşiklerin geliştirilip, kullanıma girmesiyle gastrik erezyonun daha az olabileceği belirtilmektedir (25,26).

Günümüzde sözü edilen seçeneklerin birinin yada birkaçının bir arada uygulandığı geliştirme çalışmaları birçok merkezde sürdürülmekte ve başarılı sonuç alınan örneklerin kullanıma sunulduğu görülmektedir (23,27-29).

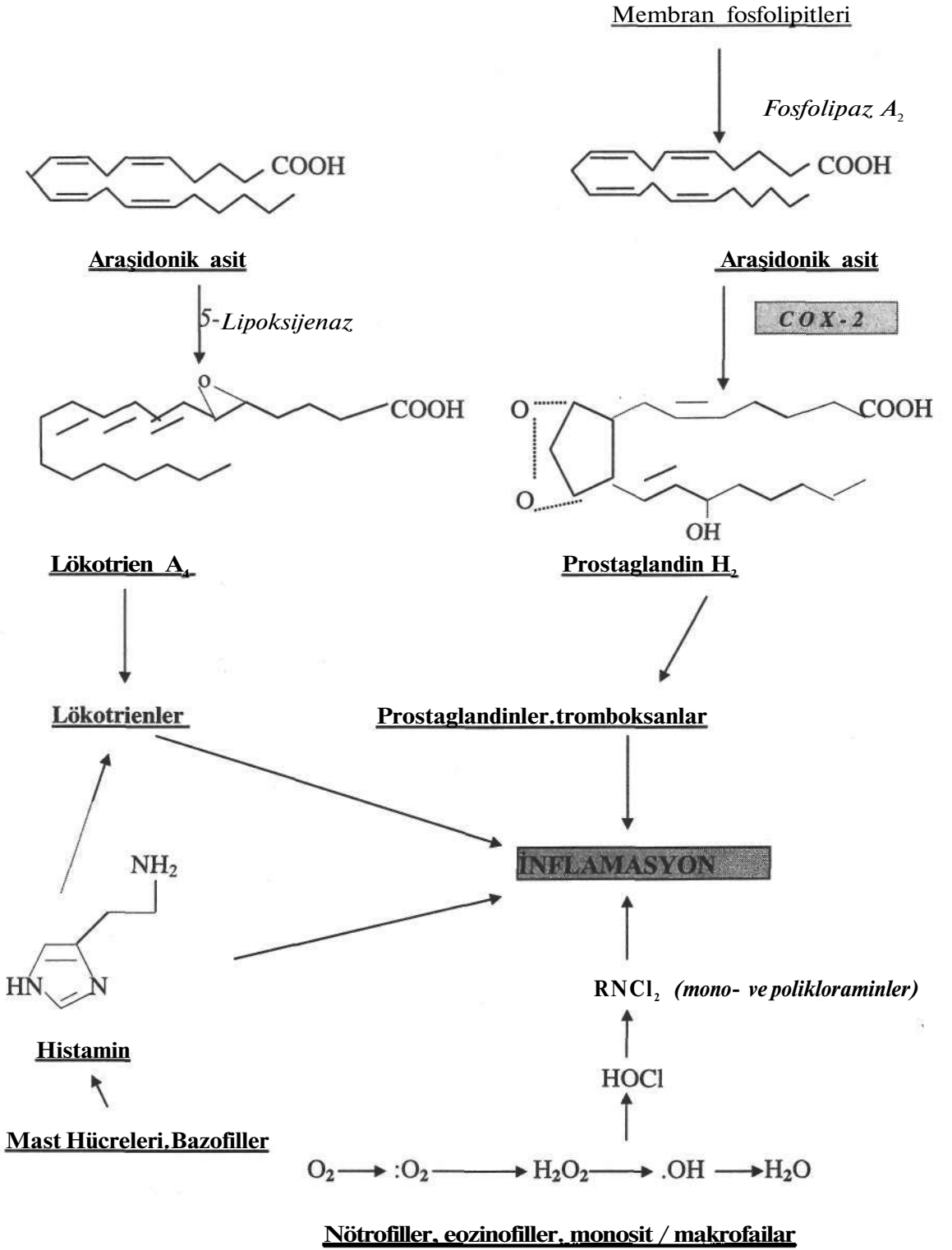
Benorilatın Kimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı değişik şekillerde isimlendirilmekle birlikte Benorilat (Formül 1) için en çok kullanılan isimlendirmeler ; 2-(Asetiloksi)benzoik asit-4-(asetil amino)fenilester ve *p*-asetamidofenil asetilsalisilat şeklindedir (30).



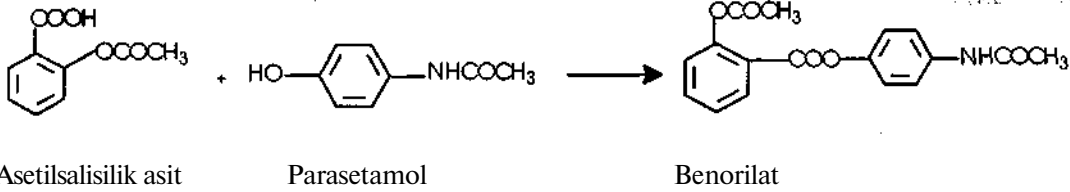
Formül 1 : Benorilat (C₁₇H₁₅NO₅), M.A.: 313.32, E.N. : 175-176 °C

Salisilat grubu bileşikler arasında; tedavide kullanılabilirlik ve yan etkilerin minimuma indirilmesi açısından olumlu niteliklere sahip ve aynı zamanda Aspirin kadar etkili bir bileşik tasarımının, Benorilat'la gerçekleştiği vurgulanmaktadır (31-36). Bu nedenle Benorilatın değişik ülkelerde değişik adlarla ruhsat alan çok sayıda müstahzarı bulunmaktadır. Bu müstahzarlar ; Benoral, Benortan (Belçika, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Hollanda, Almanya, İzlanda, İsviçre), Qinexin, Salipran (Fransa), Benatamol (Arjantin), Benorile, Bentum, Doline, Duvium, Spierifex, Vetedol, Longalgic (Fransa) ve Vinolate'tır (Güney Afrika). Kullanımda olan müstahzarlar içerisinde genellikle granül, süspansiyon ve tablet formu tercih edilmektedir.



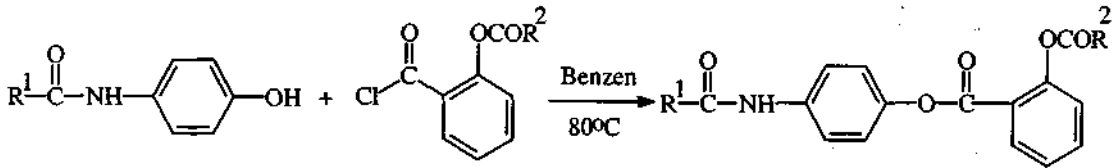
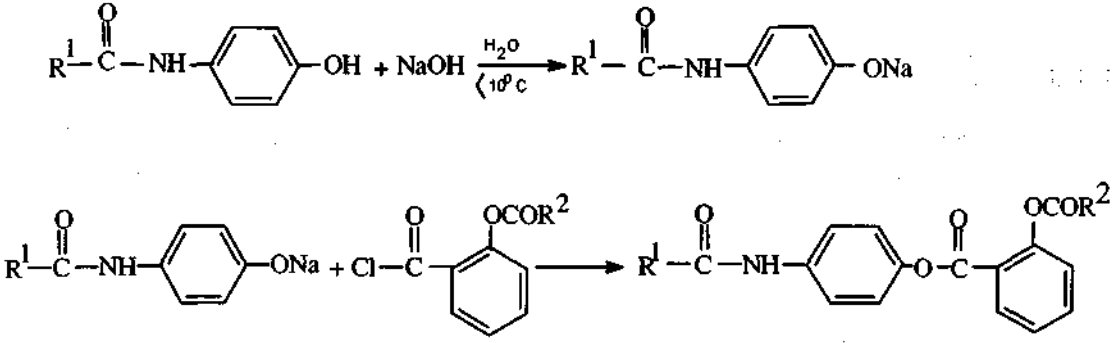
Şema 1: Doku inflamasyonunun asıl uyarım yolu.

Benorilat; Aspirin'in N-asetil-p-aminofenol esteridir. Diğer bir deyişle; bir mol asetilsalisilik asit ile bir mol N-asetil-p-aminofenol (Şema-2)'deki gibi, ester oluşturmak üzere bir araya getirilmiştir (37).



Şema 2 : Benorilat'ın Sentezi

Benorilatın sentezi için daha farklı yöntemlerinde kullanılabileceği belirtilmektedir (38). Yöntemler benzeri yapıların sentezi için geliştirilmiş olup, R¹ ve R² gruplarının 1-4 arasında karbon atomu taşıyan alkil grupları olması öngörülmektedir. Ancak, yöntemlerden esas olarak Benorilatın sentezi için yararlanılmıştır (Şema-3,4).



Benorilatı oluşturan temel yapılardan birisi asetilsalisilik asit (Aspirin)'dir. Aspirin gibi bir çok antiinflamatuvar ilacın gastrointestinal kanal üzerindeki olumsuz etkileri değerlendirildiğinde (İndometazin, Fenilbütazon, İbuprofen, vb.), bu ilaçların asidik yapıları (serbest karboksil grubu)'nın gastrik irritasyon ve ülser oluşumundan önemli ölçüde sorumlu olduğu saptanmış ve önlem olarak bu grubun bloke edilmesi düşünülmüştür (23,28).

Bu çerçevede yürütülen çalışmalarda ayrıca, sözü edilen karboksil grubunun bloke edilmesi amacıyla tasarlanan ester yapılarının, gerekli farmakolojik etkiyi ne ölçüde sağlayacağını saptanmasına yönelik araştırmalara da yer verilmiştir. Çalışma sonuçları, ester yapısının gastrointestinal kanalda irritasyona neden olmayacak bir yöreye ulaştıktan sonra hidroliz olmasının, gerekli aktivite için sorun yaratmadığını ortaya koymaktadır. Bu bulguların ışığında sentezlenen ve stabil bir bileşik olan Benorilat da, enzimatik olarak vücutta aktif metabolitlerine parçalanmakta ve böylece başlangıçta bloke edilen karboksil grubunun tekrar ortaya çıkışıyla, gerekli aktiviteye ulaşmaktadır(39).

Benorilat'ın Yapı-Etki Özellikleri

Benorilat bir asetilsalisilik asit ve asetaminofen esteridir ve bapırsaklardaki hidrolizi sonrası, oluşan sonuç yapılardan birisi de şahsilik asittir (23,40). Dolayısıyla, yapı-etki ilişkileri de salisilatların yapı-etki ilişkileri üzerinden değerlendirilebilmektedir. Salisilatların yapı-etki ilişkileri üzerinde yapılan çalışmalar, bu grupta en basit aktif antiinflamatuvar bileşiğin salisilat anyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Benorilat'in potent antiinflamatuvar etkinliğinin de, yapıda korunmuş olan sahsilik asit iskeletinden ileri geldiği düşünülmektedir (40,41).

Salisilat türevlerinde de yan etkiden sorumlu tutulan, yapıdaki serbest karboksil grubudur. Bu grup aynı zamanda aktivite için de gereklidir. Ancak Benorilat'ta olduğu gibi, bu grubun bloke edilmesi, yan etkiyi azaltırken, bileşiğin barsakta sahsilik asit'e parçalanması nedeniyle, aktivitede belirgin bir azalmaya neden olmadığı bildirilmektedir (23,40). Ayrıca bu yapıyla Benorilat, aspirine göre daha lipofilik bir nitelik kazanmaktadır ki, bu niteliğide kendisine absorpsiyon ve aktivite açısından olumlu katkı yapmaktadır (42,43)

Salisilatlarda etki için hidroksil grubunun karboksil grubuna orto konumdan komşu olması bir başka gereklilik olarak belirtilmektedir. Benorilat salisilik asit'e metabolize olduğundan etki açısından bu yapısal gerekliliğide yerine getirmektedir.

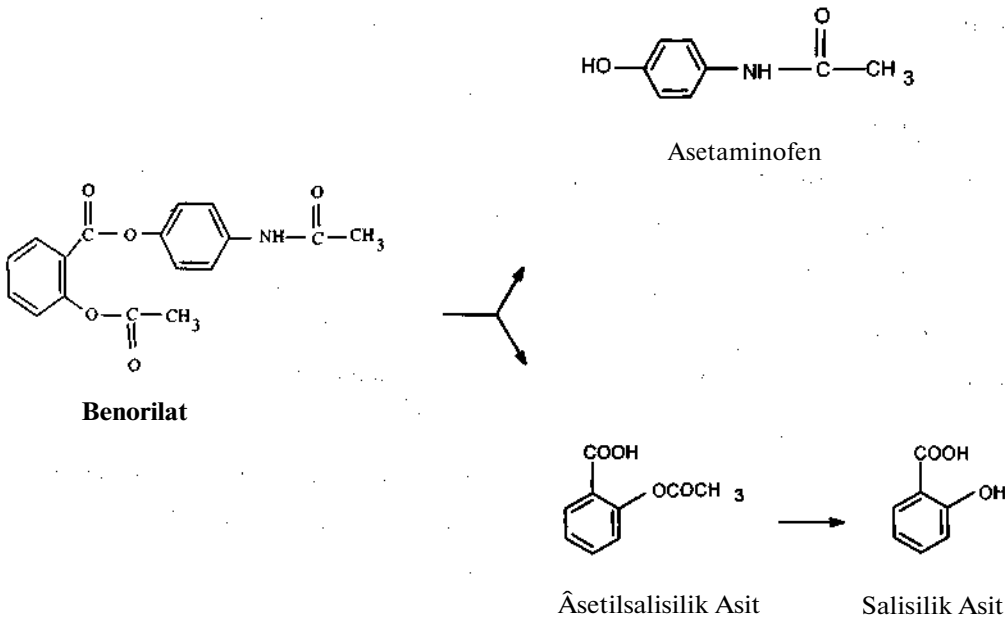
Diğer salisilat türevlerinde olduğu gibi, yapıda 3. ve 4. pozisyonlara amino yada metil gruplarının eklenmesi aktivitede azalmaya, toksisitede artışa ve metabolik atılımda yavaşlamaya neden olmaktadır. Oysa, Benorilat için bu tür sonuçların ortaya çıkması söz konusu değildir

(23,44). Ayrıca, Benorilat yapısındaki asetaminofen yapısının sabit tutulup, buna karşılık asetilsalisilikasit yapısının yerine yine karboksil grubu taşıyan daha farklı antiinflamatuvar ve analjezik etkili yapıların getirilmesiyle antiinflamatuvar etkinin yanında, güçlü analjezik etkinin de oluşturulmasını amaçlayan çalışmalar gerçekleştirilmiştir (45).

Benorilat'ın Diğer Bazı Özellikleri

Son yıllarda, antiinflamatuvar ajanların gastrointestinal kanaldaki gastrik irritasyon oluşturma derecelerinin tayininde, ilacın farmakokinetik profilinin incelenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (9).

Benorilat'ın farmakokinetiği incelendiğinde, metabolizması sonucunda genellikle iki aktif metabolitinin oluştuğu saptanmıştır (Şema-5). Bunlar; asetaminofen ve salisilik asit'tir (41,46).



Şema 5: Benorilat'ın Metabolizması

Metabolitlerin glisin veya glukronik asit ile konjugasyona girerek atıldıkları belirtilmektedir (47). Metabolitler başlıca idrarla (%80-90), alınan dozun çok az bir kısmı ise feçesle (%15) atılır. İn vivo hidroliz sonrası oluşan salisilik asit ve N-asetil-p-aminofenol sinoviyal sıvı ve kan plazmasında kantitatif olarak saptanabilir. Benorilat'ın kendisinde kanda değişmemiş olarak çok az miktarlarda bulunmaktadır (48). Plazma yarı ömrü yaklaşık 2 saattir (39).

Aspirinin dünyada çok yaygın bir ilaç olarak kullanımının yanında, Benorilat'ın yapısında da yer alması, Benorilat'ın birçok niteliğinin aspirinle karşılaştırılmasına neden olmuştur. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, Benorilat'ın aspirin'e göre daha az fekal kan kaybına neden olduğu ve aspirin için önerilen yüksek doz rejimine göre, Benorilat'ın aynı dozda verilmesiyle, daha az yan etki ve daha az salisilizm gösterdiği saptanmıştır (32,49).

Yapılan diğer bazı çalışmalarda, Benorilat'ın ekimolar miktardaki aspirin ve parasetamol karışımına göre, daha az toksisiteye neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, Benorilat'ın ancak çok yüksek miktarlarda neden olacağı toksisiteye, iki madde karışımının daha düşük dozlarda neden olduğu, USP monografında da yer almaktadır.

Rohrbach ve Laroche tarafından yürütülen bir çalışmada ise, Benorilat'ın sıçanlarda, aspirin'e göre daha iyi bir böbrek toleransı gösterdiği vurgulanmaktadır (50).

Fizikokimyasal nitelikler açısından aspirin'le karşılaştırıldığında, Benorilat'ın non-iyonik özelliğinin daha ağır bastığı ve bu nedenle yağda çözünen bir bileşik niteliği kazandığı görülmektedir. Bunun sonucu olarak Benorilat, aspirin'e göre daha uzatılmış bir absorpsiyon özelliği taşımakla birlikte, lipofilik karakteri nedeniyle gastrointestinal kanaldan tümüyle absorbe edilmekte ve parasetamol ile aspirin'in eşit miktarlardaki karışımına göre daha yüksek aktivite göstermektedir (42,43). Benorilat'ın absorpsiyonunun iki yolla gerçekleşebileceği *Liss ve Robertson* tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgulara göre Benorilat, ya bağlı molekül olarak gastrointestinal kanaldan absorbe olmakta, ya da barsakta şahsilik asit ve N-asetil-p-aminofenol'e hidroliz olduktan sonra, bu metabolitler barsaktan absorbe olmaktadır. Benorilat'ın bağlı molekül olarak absorbe olması durumunda, absorpsiyonu takiben hızlı bir biçimde etki yöresine ulaştığı belirtilmektedir (51).

Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada , 4 g Benorilat'ın oral kullanımının 30 dakika sonrasında plazma düzeyi; 2.18 Mg/ml ve 3 saat sonra sinoviyal sıvıdaki miktarı; 0.74µg/ml, olarak bulunmuştur. Benorilat daha sonra sinoviyal sıvıda birikmeye başlamış ve bu nedenle plazmada tayin edilememiştir. Bu farmakokinetik bulgular Benorilat'ın diğer antiinflamatuvar ilaçlara göre, etki yöresine daha çabuk ulaştığını ve daha fazla sinoviyal sıvıya geçtiğini kanıtlamaktadır (52,53).

1991 yılında yapılan bir çalışmada ise, aspirin ve Benorilat'ın karaciğer hücrelerindeki hidrolizleri karşılaştırıldığında, Benorilat'ın substrat olarak esterazlar tarafından parçalanmasının aspirin'e göre 100 kat daha hızlı olduğu saptanmıştır (54).

1995 yılında Çin'de gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, *Chen ve arkadaşları* Benorilat ve aktif metabolitlerini değerlendirerek, insan plazmasında karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışması yapmışlardır. Sonuçlar, Benorilat'ın 500 mg'lık dozunun, diğer dozlarına göre daha yüksek biyoyararlanım gösterdiğini ve normal formülasyona göre, partikül büyüklüğünün azaltılmasıyla hazırlanan formülasyonlarda biyoyararlanımının arttığını ortaya koymaktadır (55).

Benorilat'ın hemen tüm ilaçlarda doza bağlı olarak görülebilecek bazı allerjik reaksiyonların dışında önemli bir yan etki göstermediği, ancak Reye's Sendromu riski nedeniyle, Benorilat'ın da aspirin gibi, genellikle 12 yaşın altındaki çocuklarda dikkatlice kullanılması gerektiği belirtilmektedir (56).

SONUÇ

Benorilat'a yönelişteki temel düşüncelerden birisi, antiinflamatuvar amaçla aspirin ve benzeri ilaçları sürekli kullanmak durumunda olanlara özellikle gastrointestinal kanaldaki yan etkileri azaltılmış, ancak gerekli aktiviteye sahip yeni bir alternatif sunmaktır. Bileşiğin kullanıma girişinden sonra yapılan araştırmalar, Benorilat'ın gastroentestinal kanalda aspirin'e oranla hem daha az yan etkiye neden olduğunu, hem de aspirin'e eşdeğer antiinflamatuvar etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Benorilat ile bu açıdan amaca ulaşılmıştır. Aslında benzer sonuçlar, serbest karboksil grubunun maskelenmesiyle hazırlanan değişik bileşiklerde de elde edilmiştir.

Ancak, Benorilat'ı ilginç kılan diğer bazı yapısal ve farmakolojik özellikleri de vardır. Daha öncede vurgulandığı gibi, Benorilat yapısının tasarlanışında aspirin yapısında mevcut olan serbest karboksil grubunu maskelemek ve ester oluşturmak amacıyla, diğer yanda bilinçli olarak parasetamol yapısı seçilmiştir. Bu seçimdeki amaç, aspirin'in analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini aynı tür etkilere sahip bir başka bileşikle güçlendirmektir. Böylece Benorilat'ın yapısal açıdan kazanacağı **dual (çift/ikili)** niteliğin aynı zamanda etkiye de yansımaları hedeflenmiştir.

Farmakolojik aktivitenin değerlendirildiği çalışma sonuçları, Benorilat'ın bu açıdan da hedefe ulaştığını göstermekte ve aspirin'e hemen eşdeğer antiinflamatuvar aktivite gösteren Benorilat'ın, aynı zamanda, en az aspirin kadar hatta aspirinden de güçlü analjezik ve antipiretik etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Günümüzde Dual Bileşikler, yeni ilaçların geliştirilmesi için farklı bir kaynak oluşturmanın yanında, aktivite ve farmakokinetik özellikler ve formülasyon açısından sorunu olan birçok ilaç etken maddesi içinde uygun bir alternatif yaratmaktadır. Benorilat'ta bu açıdan değişik ve ilginç örneklerden birisidir.

Teşekkür

Nonsteroidal antiinflatuvarlar üzerindeki çalışmalarımızda bizi Benorilat'a yönlendiren ve değerli önerileriyle **katkı yapan**, Prof.Dr.Tanver Doğanay'a teşekkürü bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. **Shen,T.Y.**, " Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" *J. An. Chem. Soc*, 85, 488-489 (1963).
2. **CalabroJ.J., Ehrlich,G.E.** "Introduction" *Ant. J. Med.*, 80, Suppl. 4B, 1-3 (1986).
3. **Hamor,G.H.**, "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs", *Foye Principles of Medicinal Chemistry*, Foye,W. (Ed.), Third Edition, Lea&Febiger, Pennsylvania, p. 503 (1989).
4. **Cryer, B., Feldman, M.**, "Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Endogenous Gastrointestinal Prostaglandins and Therapeutic Strategies for Prevention and Treatment of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Induced Damage", *Arch.Intern.Med.*, **152**,1145-1155, (1992).
5. **Campbell,W.B.**, "Lipid -Derived Autacoids; Eicosanoids and Platelet Activating Factor", *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman,L.S., Gilman,A. (Eds.), Eight Edition, Pergamon Press, USA, p.600 (1990).
6. **Weismann,G.**, "The Action of Nonsteroidal Antiinflatuvars", *Hospital Practice*, **15**, 60-76 (1991).
7. **Williams,T.J.**, "Interaction Between Prostaglandins, Leukotriens and Other Mediators of Inflammation", *Br. Med. Bull.*, **39(3)**, 239-242 (1983).
8. **Koch-Weser,J., Simon,L.S., MillsJ.A.**, "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs", *The New England Journal of Medicine*, 302(21), 1179-1185 (1980).
9. **Insel, P.A.**, "Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Agents ; Drugs Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout", *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman.L., Gilman.A. (Eds), Eight Edition, Pergamon Press, USA, p.638 (1990).
10. **Ferreira,S.H., Moncada,S., VaneJ.R.**, "Prostaglandins and The Mechanism of Analgesia Produced by Aspirin-like Drugs", *Br. J. Pharmac*, **49**, 86-97 (1973).
11. **Moncada,S., Ferreira,S.H., VaneJ.R.**, "Prostaglandins, Aspirin-like Drugs and The Oedema of Inflammation", *Nature*, **246** (23), 217-219 (1973).
12. **Ziel,R., Krupp, S.**, "The Significance of Inhibition of Prostaglandin Synthesis in The Selection of Nonsteroidal Antiinflammatory Agents", *Int. J. Clin. Pharmacol*, 12(1/2), 186-191 (1975).
13. Saeed, S.A., "Endogenous Inhibitor of Prostaglandin Synthetase", *Nature*, **270** (3), 32-36 (1977).
14. **Nickander,R., McMahon,F.G., Ridolfo,A.S.**, "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19,469-490(1979).

15. **Kuehl,F.A.**, "Prostaglandin Research: Clinical Implication", *Semin. Arth. and Rheum.*, **12(2)**, 119-125 (1982).
16. **Higgs,G.A., Vane,J.R.**, "Inhibition of Cyclo-oxygenase and Lipooxygenase", *Br. Med. Bull*, 39(3), 265-270 (1983).
17. **Brune,K.**, "Prostaglandins and The Mode of Action of Antipyretic Analgesic Drugs", *Am. J. Med.*, 14, 19-23 (1983).
18. Lewis,G.P., "Immunoregulatory Activity of Metabolites of Arachidonic Acid and Their Role in Inflammation", *Br. Med. Bull*, **39**, 243-248 (1983).
19. **Horiguchi,S., Ueno,R., Hyodo,M., Hayaishi.O.**, "Alterations in Nociception After Intracisternal Administration of Prostaglandin D₂, E₂, or F_{2a}, to Conscious Mice", *J.Pharmacol.*, **122**, 173-179 (1986).
20. **SalmonJ.A., Higgs,G.A.**, "Prostaglandins and Leukotriens as Inflammatory Mediators", *Br. Med. Bull*, 43 (2), 285-296 (1987).
21. **Coleman,R.A.**, "Comprehensive Medicinal Chemistry", Vol. III, BPC Hazell Books Ltd., England, p. 695 (1990).
22. **Kayaalp, O.**, "Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar", *Tibbi Farmakoloji*, **Cilt 2, 7**, Feryal Matbaacılık, Ankara, p. 1957 (1995).
23. **Shen, T.Y.**, "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents", *Burger's Medicinal Chemistry*, Wolff, M.E., (ed.)John Wiley and Sons, San Francisco, p. 1205 (1980).
24. **VaneJ.R., Botting,R.M.**, "New Insights into The Mode of Action of Antiinflammatory Drugs", *Inflamm. Res.*, 44, 1-10 (1995).
25. Rabasseda,X., "Nimesulide: A Selective Cyclooxygenase 2 Inhibitor Antiinflammatory *T>rng*",*Drugs of Today*, **32(Suppl.D)**, 1-23 (1996).
26. **Aslanian.R., Carruthers N.I. & Karninski J.I.**, "Cyclooxygenase-2: a novel target for therapeutic intervention" *Exp.Opin.Invest.Drugs*, **3(12)**, 1323-1325 (1994).
27. **Rothermich,N.O.**, "Antiinflammatory Therapy: Pre-Indomethacin", *Semin.Arth. and Rheum.*, 12(2), 81-84(1982).
28. **Sunkel, L.C., Cillero, F., Armijo, M., Pina, M., Alonso, S.**, "Synthesis and Pharmacological Properties of Eterylate, a new Derivative of Acetylsalicylic Acid", *Arzneim-Forsch./Drug Res.* 28 (10): 1692-94, (1978).
29. **GaulisJ.F.**, "New Medicines in Development",*Health Horizons*, **33**, 14-15 (1998).

30. **Moffat, A.C.**, *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, Second Edition, The Pharmaceutical Press, London, p-376, (1986).
31. **Croft, D.N., Cuddigan, J.H.P., Sweetland, C.**, "Effects of Benorylate on the Gastrointestinal Tract", *Brith. Med. J.*, 2, 546-552, (1972)
32. **Palme, V.G., Koeppe, P.**, "Comparative Experimental Studies in Animals and Humans on Gastrointestinal Blood Loss Following Antirheumatic Pharmacotherapy", *Arzneimittel Forsch./Drug. Res.*, 28 (1), 426-428 (1978).
33. **Raab, W.**, "Acute Renal Effects of Acetoxy-acetamino-phenylbenzoate, A New Analgesic Evaluated in Biochemical Studies", *Arzneim-Forsch./Drug. Res.*, **21(11)**, 1662-64, (1971).
34. **Benett, A., Curwain, B.P.**, "Effects of Aspirin-like Drugs on Canine Gastric Mucosal Blood Flow and Acid Secretion", *Br. J. Pharmacoi.*, 60, 499-504 (1977).
35. **Beales, D.L., Burry, H.C., Grahamer, R.**, "Comparison of Aspirin and Benorylate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis", *British Medical Journal*, **27(5)**, 483-85 (1972).
36. **Muller, H., Schattenkirshner, M.**, "A Long-Term Study of Benorylate in Patients with Rheumatoid Arthritis", *Scand. J. Rheumatology*, **Suppl. 13**: 21-24 (1976).
37. **Miller, E.**, "p-Acetamidophenyl acetylsalicylate" (Sterwin A.-G.) Brit. 1,168,289 (Cl. C07o), 22, Oct 1969, Appl. 10 Jul. 1967; 2 pp. Addn. to Brit. 1,101,747, (1969).
38. Robertson, A., "Amino-phenol Compounds", USP Patent, 3,431, 293, Patented March 4, (1969).
39. **Wright, W. A.**, "Review of Benorylate- A New Antirheumatic Drug", *Scand. J. Rheumatology*, Suppl. 13: 5-8 (1976).
40. **Gund, P., Jensen, N.P.**, "Nonsteroidal Antiinflammatory and Antiarthritic Drugs", *Quantitative Structure Activity Relationships of Drugs*, Topliss, J.G. (ed.), Academic Press, USA, p. 285 (1983).
41. **Zimmerman, J.J., Feldman, S.**, "Physico-chemical properties and Biologic Activity", *Principles of Medicinal Chemistry*, Foye, W.O.,(ed.), Third Edition, Lea & Febriger, Pennsylvania, p. 7 (1989).
42. **Paltemae, S.**, "The Inhibition of Lysosomal Enzymes by Gold Salts in Human Synovial Fluid Cells", *Acta. Rheum. Scand.*, 14, 161-164 (1968).
43. **Persellin, R.H., Ziff, M.**, "The Effect of Gold Salt on Lysosomal Enzymes of The Peritoneal Macrophage", *Arthritis. Rheum.*, 9, 57-63 (1966).
44. **Willette, R.E.**, "The Anti-Inflammatory Analgesics", *Textbook of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, Doerge, R.F.(ed.), Ninth Edition, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 656-673, (1991).

45. **İskit, A.**, "Yeni Aktif Analjezik Esterlerin Sentezive Bazı Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi", *Yüksek Lisans Tezi* (danışman:Prof.Dr.Doğu Nebioğlu), Ank.Üniv.Sağlık Bil.Ens., Ankara, (1997).
46. **Franke, M., Manz, G., Glynn, J.P.**, "Distribution of Benorylate in Plasma, Synovial Fluid and Tissue in Rheumatoid Arthritis", *Scand. J. Rheumatology, Suppl. 13*, 13-17 (1976).
47. **Marzo, A., Quadro, G., Treffner, E., Ripamonti, M., Meroni, G., Lucarelli, C.**, "High-pressure Liquid Chromatographic Evaluation of Cyclic Paracetamol-Acetyl Salicylate and Its Active Metabolites with Results of a Comparative Pharmacokinetic Investigation in the Rat", *Arzneim-Forsch/Drug. Res.*, 40 (IF7), 813-817 (1990).
48. Davison, C, Dorrbecker, B.R., "Comparative Metabolism of Benorylate and an Equivalent Mixture of Aspirin and Paracetamole in Neonate and Adult Rabbits", *Xenobiotica*, 7 (9), 561-71, (1977).
49. **Raab, W.**, "Nephrotoxicity of Drugs with Special Reference to Analgesics, Evaluated by Renal Enzyme Excretion Studies", *Progr. Antimicrob. Anticancer. Chemother. Proc. 6th Int. Congr. Chemother.*, 1, 573-5, (1969).
50. **Rohrbach, P., Laroche, M.J.**, "Toxicological Study of Benorylate in Animals and Renal Elimination in Man", *Therapie*, 32 (1), 89-98 (1977).
51. **Liss, E., Robertson, A.**, "The Distribution and Elimination of Radioactivity in the Rat after Administration of ¹⁴C-4-Acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate (Benorylate) ", *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 25 (11), 1792-1793 (1975).
52. **Aylward, M., Maddock, J., Rees, P., Thomas, G.M., Wheeldon, R., Holly, F.**, "Simultaneous Pharmacokinetics of Benorylate in Plasma and Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis", *Scand. J. Rheumatology, Suppl. 13*,9-12 (1976).
53. **Laine, V.A., Penn, R.G., Patiala, H., Sibelius, R.**, "The Passage of Benorylate into The Synovial Fluid and Tissue of Rheumatoid Patients", *Scand. J. Rheumatology, Suppl. 13*, 18-20 (1976).
54. **Williams, F.M., Mutch, E., Blain, P.G.**, "Esterase Activity in Rat Hepatocytes", *Biochemical Pharmacology*, 41 (4), 527-531, (1991)
55. **Chen, J., Tu, X., Gao, J.**, "Evaluation of Benorylate and its Active Metabolites by HPLC and Comparative Bioavailability Investigation in Human Plasma", *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, 26 (1), 14-16, (1995).
56. **Reynolds, J.E.**, " Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs", *Martindale, The Extra Pharmacopeia*, 28th Edition, The Pharmaceutical Press, London, p. 246 (1983).