

Исследование острой токсичности, анальгетической и противовоспалительной активности натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты

Л.В.Григорьева

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина
Харьков, Украина

Целью исследования было изучение острой токсичности, анальгетической и противовоспалительной активности впервые синтезированных натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты. Выявлено соединение 7-4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-3',5'-диметилфенилантраниловой кислоты, которое уменьшает количество укусных корчей на 44,7% и снижает развитие флогогенного отека лапки у крыс на 40,5% и по активности сопоставимо с диклофенаком. Установлено, что натриевые соли замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе веществ с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: натриевые соли замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты, острая токсичность, анальгетическая активность, противовоспалительная активность.

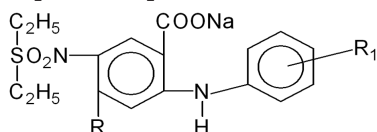
ВВЕДЕНИЕ

Современная клиника располагает обширным арсеналом фармакологических средств для лечения ревматизма и заболеваний, в основе которых лежит воспаление. Поражение суставов и боль в спине являются частыми симптомами, которые приводят к инвалидности. Около 80% среди всех пациентов с заболеваниями суста-

вов составляют больные с остеоартрозом [2]. С болями в спине в амбулаторную службу обращаются до 8%, с патологией шейного отдела позвоночника и связанных с ней синдромов — до 11% пациентов. При лечении больных с ревматическими заболеваниями врачи проводят комплексную фармакотерапию, воздействуя одновременно на этиологические и патогенетические механизмы заболевания [4, 9].

В клинической практике показанием к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является легкая или умеренная боль. При сильной или очень сильной боли применение НПВП допустимо, но в сочетании с препаратами, обладающими более высоким анальгетическим потенциалом. По механизму действия НПВП можно разделить на неселективно подавляющие активность ЦОГ-1, ЦОГ-2 и подавляющие преимущественно активность ЦОГ-2 [13]. К неселективным НПВП относятся производные различных слабых кислот: пропионовой (ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, тиапрофен, напроксен), фенилуксусной (диклофенак), индол/инденуксусной (индометацин, метиндол, сулиндак), оксикамовой (пироксикам) [6, 7]. При применении НПВП наблюдаются побочные явления и осложнения. Наиболее частым побочным эффектом является токсическое воздействие на слизистую оболочку пищеварительного тракта, проявляющееся развитием эрозивно-язвенного процесса в гастродуоденальной зоне, реальной возможностью осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией [8, 10, 14, 15]. Все это выдвигает необходимость изыскания новых химических классов НПВП. Синтез модифицированных аналогов биологически активных веществ природного происхождения является приоритетным направлением науч-

ТАБЛИЦА 1
Острая токсичность натриевых солей
производных 5-N,N-диэтилсульфамоил-
N-фенилантраниловой кислоты



Соединения	R	R ₁	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	Хлор	Водород	75,0±4,3
2	Хлор	4'-метил	130,0±8,8
3	Хлор	2'-метокси	80,0±4,0
4	Хлор	4'-метокси	82,0±7,4
5	Хлор	2',4'-диметил	27,5±2,2
6	Хлор	2',5'-диметил	47,0±4,0
7	Хлор	3',5'-диметил	55,0±4,4
8	Водород	водород	335,0±19,9
9	Водород	3'-метокси	54,0±4,1
10	Водород	2',4'-диметил	225,0±17,8
11	Водород	3',4'-диметил	65,0±4,4
12	Водород	3',5'-диметил	71,0±8,4

ных исследований для решения этого вопроса [1, 12].

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты, выполненных по программе ОРАКУЛ, свидетельствуют о высокой вероятности наличия анальгетических и противовоспалительных

свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

Целью настоящего исследования было изучение зависимости противовоспалительной и анальгетической активности от химической структуры в ряду новых синтетических натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анальгетическую активность натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-12) определяли на модели «уксусных корчей» в опытах на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного. Подсчет числа корчей проводили спустя 20 мин. после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 мин. Исследуемые вещества вводили внутривенно с помощью специального зонда в дозе 0,02ЛД₅₀ за 30 мин. до введения 0,75% водного раствора уксусной кислоты. Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетической активности веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа уксусных корчей у опытных животных по сравнению с контрольными группами [3]. Согласно

ТАБЛИЦА 2
Анальгетическая активность натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты

Соединения	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность		Противовоспалительная активность	
		Количество корчей (M±m)	% к контролю	Прирост объема лапки, (M±m), мл	% к контролю
1	3,75	54,8±2,9	11,6	0,81±0,05*	30,2
2	6,5	51,3±3,3*	17,3	0,77±0,06*	33,6
3	4,0	56,2±4,1	9,4	0,91±0,11*	21,5
4	4,1	53,1±3,7	14,4	0,88±0,08*	24,1
5	1,38	58,2±4,3	6,1	0,92±0,11*	20,7
6	2,35	57,1±3,2	7,9	0,83±0,15*	28,4
7	5,5	34,3±2,8*	44,7	0,69±0,12*	40,5
8	16,75	61,0±2,9	6,2	0,94±0,03	19,0
9	2,7	51,5±2,7*	20,8	1,06±0,14	6,6
10	11,25	58,4±6,1	10,2	0,85±0,07*	26,7
11	3,25	63,1±5,8	2,9	0,93±0,08*	19,8
12	3,55	60,4±4,6	7,1	1,14±0,09	1,7
Диклофенак натрия	10,0	35,9±3,1*	44,8	0,97±0,11	16,4
Контроль	—	65,0±4,2	100	1,16±0,05	100

Примечание: * – при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

нормам и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей, при проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях [3].

Результаты обработаны методами вариационной статистики по t-критерию Стьюдента с использованием программного обеспечения «Windows-2000», электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5,0 [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов изучения острой токсичности натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты представлены в табл. 1.

Установлено, что острая токсичность исследуемых веществ находилась в интервале от 27,5 мг/кг до 335 мг/кг. Наименее токсичным оказалось соед. 8 — натриевая соль 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты, ЛД₅₀ которого равна 335 мг/кг. Замена атома водорода (соед. 8) в фенильном фрагменте молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты на 2',4'-диметил (соед. 10), 3',5'-диметил (соед. 12), 3',4'-диметил (соед. 11) заместители приводит к увеличению острой токсичности. Введение в 4-е положение антранилового фрагмента вместо атома водорода (8) атома хлора (соед. 1-7) также приводит к повышению острой токсичности. Наиболее токсичным было соед. 5, ЛД₅₀ которого равна 27,5 мг/кг. Замена атома водорода в фенильном фрагменте молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты на 4'-метильный (соед. 2) 4'-метоксильный (соед. 4), 2'-метоксильный (соед. 3), 3',5'-диметильный (соед. 7), 2',5'-диметильный (соед. 6) заместители приводит к уменьшению токсичности.

В соответствии с классификацией химических веществ К.К.Сидорова [10], при внутрибрюшинном пути введения из изученных 12-ти соединений в ряду натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты, 9 соединений относятся к умеренно токсичным, а 3 — к малотоксичным веществам.

Анализ результатов исследования анальгетической активности представлен в табл. 2.

Наибольший анальгетический эффект был выявлен у соединения 7-4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-3',5'-диметилфенилантраниловой кислоты, которое в дозе 5,5 мг/кг вызы-

вает на 44,7% уменьшение чувствительности висцеральных ноцицепторов на раздражающее действие уксусной кислоты ($p < 0,05$). Замена 3',5'-диметильного (соед. 7) радикала в фенольном фрагменте молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты на 4'-метильный (соед. 2), 4'-метоксильный (соед. 4), атом водорода (соед. 1), 2',5'-диметильный (соед. 6) приводит к уменьшению обезболивающего действия. Введение в 4-е положение антранилового фрагмента молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты вместо атома хлора (соед. 7) атома водорода (соед. 8-12) также приводит к уменьшению антиноцицептивной активности.

Приведенные результаты изучения противовоспалительной активности показали, что выраженную антифлогистическую активность проявило соед. 7, которое в дозе 5,5 мг/кг вызвало уменьшение формалинового отека лапки у крыс на 40,5%. Замена 3',5'-диметильного (соед. 7) радикала в фенольном фрагменте молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты на 4'-метильный (соед. 2), атом водорода (соед. 1), 2',5'-диметильный (соед. 6), 4'-метоксильный (соед. 4) и 2'-метоксильный (соед. 6) заместители приводит к уменьшению антиэкссудативного эффекта. Введение в 4-е положение антранилового фрагмента молекулы 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты вместо атома хлора (соед. 7) атома водорода (соед. 8-12) приводит к уменьшению противовоспалительной активности.

ВЫВОДЫ

1. Изучение острой токсичности 12 натриевых солей замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты показало, что 9 соединений относятся к умеренно токсичным, а 3 являются малотоксичными веществами.

2. Наибольший анальгетический эффект (44,7%) и противовоспалительный эффект (40,5%) проявило соединение 7-4-хлор-5-N,N-диэтилсульфамоил-N-3',5'-диметилфенилантраниловой кислоты, которое по активности сопоставимо с действием диклофенака.

3. Установлено, что натриевые соли замещенных 5-N,N-диэтилсульфамоил-N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе новых НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григор'єва Л.В. Исследование острой токсичности и противовоспалительной активности метиловых эфиров 5-сульфамойл-N-фенилантранилової кислоти // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н.Каразина. — 2006. — Вып.13. — С.29-34.
 2. Дзяк Г.В. Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии / Матер. Укр. ревматол. школы. — К., 2002. — С.24-41.
 3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Под ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С.433-443.
 4. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и цецекоксиба у больных остеоартрозом // Российский медицинский журнал. — 2004. — Т.12, №14. — С.844-847.
 5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
 6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. — 15-е изд., переб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2006. — 1206 с.
 7. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии // Леч. врач. — 2006. — №2. — С.50-53.
 8. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Фарматека. — 2005. — №7 — С.10-14.
 9. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.
 10. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. — 2005. — №4. — С.34-37.
 11. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных средствах // Леч. врач. — 2004. — №2. — С.48-51.
 12. Takaoka Minoru, Uemura Shiro, Kawata Hiroyuk et al. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. — 2006. — №9. — P.698-672.
 13. Bennet A., Villa G. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opin. Pharmacotherapy. — 2000. — №1. — P.277-286.
 14. Lapane K.I., Pettiti J.J. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis // Am. J. Manag. Care. — 2001. — Vol.7. — P.402-408.
 15. Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy // J. Rheumatol. — 2002. — Vol.29. — P.467-473.
- Л.В.Григор'єва. Дослідження гострої токсичності, анагетичної та протизапальної активності натрієвих солей заміщених 5-N,N-диетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти. Харків, Україна.*
- Ключові слова:** натрієві солі заміщених 5-N,N-диетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти, гостра токсичність, анагетична активність, протизапальна активність.
- Метою дослідження було вивчення гострої токсичності, анагетичної та протизапальної активності вперше синтезованих натрієвих солей заміщених 5-N,N-диетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти. Виявлена сполука 7-4-хлор-5-N,N-диетилсульфамойл-N-3',5'-диметилфенілантранілової кислоти, яка зменшує кількість оцтових корчів на 44,7%, знижує розвиток флогогенного набряку лапки у щурів на 40,5% та за активністю дорівнюється диклофенаку. Встановлено, що натрієві солі заміщених 5-N,N-диетилсульфамойл-N-фенілантранілової кислоти є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі речовин з анагетичними та протизапальними властивостями.*
- L. V. Grigoryeva. Investigation of acute toxicity, analgesic and anti-inflammatory activity of potassium salts of replaced 5-N,N-diethylsulfamoyl-N-phenylantranil acid. Kharkiv, Ukraine.*
- Key words:** potassium salts of replaced 5-N,N-diethylsulfamoyl-N-phenylantranil acid, acute toxicity, analgesic and anti-inflammatory activity.
- The aim was to investigate the acute toxicity, analgesic and anti-inflammatory activity of the first synthesized potassium salts of replaced 5-N,N-diethylsulfamoyl-N-phenylantranil acid. The compound 7-4-chlor-5-N,N-diethylsulfamoyl-N-3',5'-dimethylphenylantranil acid was found, which decreased quantity of vinegar convulsions by 44,7%, decreases flogogenic edema of rats leg on 40,5%. This compound by activity is equal with diclofenak. It was estimated that potassium salts of replaced 5-N,N-diethylsulfamoyl-N-phenylantranil acid are perspective group of organic substances for the further synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation of new substances based on it with analgesic and anti-inflammatory activity.*

Надійшла до редакції 13.06.2009 р.