

ЛІТЕРАТУРА

1. Реки, полные лекарств // Фармацевтический вестник. - № 15 (462). - 24.04.2007 // по материалам газеты «The New York Times» // <http://www.pharmvestnik.ru/cgi-bin>
2. Старков М. Отходные технологии: Медики и фармацевты Екатеринбурга задумались об утилизации мусора / М. Старков // Фармацевтический вестник. - № 18 (297). - 27.05.2003. // <http://www.pharmvestnik.ru/cgi-bin>
3. Садчикова Р. Система централизованного сбора и утилизации медицинских отходов / Р. Садчикова // Фармацевтический вестник. // <http://www.pharmvestnik.ru/cgi-bin>
4. Утилизация медицинских отходов // <http://www.guesswho.com.ua/archive/greenport/projects/medical.html>
5. Руководство по безопасному уничтожению ненужных фармацевтических препаратов во время и после экстренных ситуаций // Всемирная организация здравоохранения, 1999.
6. Крапива С. Грязные деньги / С. Крапива // Бизнес. - № 26. - 2006. - С. 98 - 100.

Сведения об авторах:

Сагайдак-Никитюк Р.В., кандидат фарм. наук, доцент каф. управления и экономики предприятия, НФаУ.
Онищенко Я.Г., ассистент кафедры управления и экономики предприятия, НФаУ.
Посылкина О. В., зав. кафедрой управления и экономики предприятия, НФаУ, доктор мед. наук, профессор.
Адрес для переписки: г. Харьков, ул. Елизарова, 11, кв.173, тел. раб. 77-18-147, моб. 8-066-78-99-940

УДК 615.276:547.857.4

А.В. Таран

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ СУЛЬФАМОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ И БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключові слова: сульфамойльні похідні N-фенілантранілової і бензойної кислот, антиексудативна активність.

Ключевые слова: сульфамойльные производные N-фенилантраниловой и бензойной кислот, антиэкссудативная активность.

Key words: sulfamoylnye derivatives of N-fenylantranilovoy and benzoic acid antiexudation's action.

Проведено експериментальне дослідження протизапальної активності сульфамойльних похідних N-фенілантранілової і бензойної кислот. Виявлено сполуку 32, яка має виражену антиексудативну дію та зменшує розвиток експериментального формалінового набряку лапки у щурів на 52,5% і за своєю активністю співставлена з дією вольтарену. Алюмінієві комплекси сульфамойльних похідних N-фенілантранілової кислоти є перспективною групою органічних сполук для подальшого проведення синтезу та фармакологічного скринінгу і створення на їх основі препаратів з протизапальними властивостями.

Проведено експериментальное исследование противовоспалительной активности сульфамойльных производных N-фенилантраниловой и бензойной кислот. Виявлено соединение 32, обладающее выраженным антиэкссудативным действием, которое уменьшает развитие экспериментального формалинового отека лапки у крыс на 52,5% и по активности сравнимо с вольтареном. Алюминиевые комплексы сульфамойльных производных N-фенилантраниловой кислоты являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга и создания на их основе препаратов с противовоспалительными свойствами.

An experimental study anti-inflammatory activity activity sulfamoyl derivatives of N-fenylantranilovoy and benzoic acid. Revealed a connection 32 with the expressed antiexudation's action, which reduces the development of experimental formalin foot edema in rats at 52.5% and the activity is comparable to Voltaren. Aluminum complexes sulfamoyl derivatives of N-fenylantranilovoy acid is a promising group of organic compounds for the continuation of the synthesis and pharmacological screening and creating a basis for their drugs with anti-inflammatory properties.

Болезни опорно-двигательного аппарата человека являются важной социально-экономической проблемой, занимая ведущее место по случаям временной нетрудоспособности. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяют при всех заболеваниях костно-мышечной системы, протекающих с развитием воспаления и боли [3].

В настоящее время из-за широко применения НПВП в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [2]. НПВП изменяют проницаемость кишечной стенки и поверхностное на-

тяжение клеток слизистой тонкой кишки, определяется реальная возможность осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией [2, 4]. У лиц пожилого возраста, имеются несколько факторов риска непереносимости НПВП (сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, необходимость сочетания с препаратами, имеющими сходные реакции непереносимости). У лиц старше 65 лет до 70% осложненных кровотечением гастродуоденальных язв заканчиваются летальным исходом [6, 8].

Существуют две формы циклооксигеназы — ЦОГ-1, в результате деятельности которой образуются простаглан-

7. Третьяков О.В. Разработка концепций сбора, транспортирования, переработки и утилизации твердых бытовых отходов для регионов / О.В.Третьяков, В.В. Чхало // Тезисы доклада конференции с междунар. участием «Сотрудничество для решения проблемы отходов». - 5-6 февраля 2004.- С. 64 - 65.

8. Посылкина О.В. Впровадження логістичних підходів в управлінні відходами у фармацевтичній галузі / О.В.Посылкіна, Р.В.Сагайдак // Проблеми підготовки професійних кадрів по логістике в умовах глобальної конкурентної серед. Сб. докладів IV Міжнародної науково-практичної конференції. - К., 2006.

9. Сагайдак Р.В. Актуальність впровадження реверсивної логістики в умовах фармацевтичної галузі / Р.В. Сагайдак // Український вісник психоневрології. - Том 14. - Вип. 2 (47). - Додаток. - 2006. - С. 194-195.

10. Посылкина О.В. Фармацевтична логістика: Монографія / О.В. Посылкіна, Р.В.Сагайдак, Б.П.Громовік. - Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2004. - 320 с.



дины (I_2 , E_2 , тромбосан A_2) и индуцированная ЦОГ-2, появляющаяся только при воспалении и также контролирующая синтез простагландинов, но поддерживающих воспаление [11].

Ингибированием ЦОГ-2 объясняется противовоспалительный эффект препаратов, в то время как при блокаде ЦОГ-1 возникает их побочное действие. Неселективные НПВП таят угрозу развития язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, во многих случаях оказывают негативное влияние на функцию печени вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов. Применение всех неселективных НПВП ведет к повреждению интерстиция почек. Селективные НПВП блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [12, 14, 15].

Особые сложности вызывает лечение неселективными ингибиторами ЦОГ больных, имеющих сопутствующие заболевания бронхов, в первую очередь больных с бронхиальной астмой. Регуляция просвета бронхов осуществляется простагландинами, вырабатываемыми ЦОГ-1, поэтому подавление этой изоформы ЦОГ может привести к бронхоспазмам или изменению течения бронхиальной астмы [13].

В связи с этим актуальной проблемой остается поиск новых НПВП для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии болевого синдрома и коррекции воспалительного процесса при различных заболеваниях.

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности сульфамойльных производных N-фенилантраниловой и бензойной кислот свидетельствуют о высокой вероятности наличия у них противовоспалительных свойств, что послужило основанием для проведения данных исследований.

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ было изучение зависимости антиэкссудативной активности от химической структуры в ряду сульфамойльных производных N-фенилантраниловой и бензойной кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Антиэкссудативную активность замещенных сульфамойльных производных N-фенилантраниловой и бензойной кислот (соед. 1-49) изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением флогогена – 2% раствора формалина. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 145-180 г. Исследуемые вещества вводили в дозе $0,05 \text{ ЛД}_{50}$ внутривентрикулярно за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 2% раствора формалина. С помощью онкометра измеряли объем до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс по сравнению с контрольными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения взяли вольтарен. Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

% угнетения = , где

Ук и Уо соответственно объем лапки в контроле и в опыте [1, 7].

Результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения “Windows-2000”, электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные экспериментальные данные представлены в табл. 1. Установлено, что многие вещества оказывают умеренное антиэкссудативное действие. Среди производных 4-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-10) выраженной противовоспалительной активностью обладают соединения 2-4, которые в изучаемых дозах через 4 часа после введения вызывают уменьшение отека лапки крыс, на 21-24%. Замена в этих соединениях метильных радикалов на оксиметильные (соед. 5, 6) снижает их активность. Введение во 2-е и 4-е положение фенильного кольца нитрогруппы (соед. 7, 8), атома брома (соед. 9), сульфамойльной группы (соед. 10) проявило тенденцию к уменьшению противовоспалительного действия по сравнению с соединениями 2-4.

Менее выраженное антиэкссудативное действие оказывают метиловые эфиры 4-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 11-18). Так, соединения 12, 14, 16 угнетают развитие формалинового отека на 3,4-6,7%. Отсутствие в бензольном кольце заместителей (соед. 11) несущественно повышает угнетение отека. Его активность составила 16,7% и была самой высокой в данной группе веществ.

В ряду изученных медных комплексов 5-сульфамойл-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 19-29) наибольший антиэкссудативный эффект оказывают соединения 23 и 25, которые в дозах 4,4 мг/кг и 2,3 мг/кг вызывают угнетение отека лапки у крыс через 4 часа на 31% и 39% ($p < 0,05$), а через 24 часа – на 4% и 13%, соответственно. У соединений 18-21, содержащих в сульфамойльном остатке метильный (соед. 18, 19) или этилоксильный (соед. 20, 21) радикалы замена в фенильном кольце 2'-метильного радикала (соед. 18, 20) на 2'- или 4-метоксильный радикал (соед. 19, 21) приводит к утрате антиэкссудативного эффекта. В ряду 5-диэтилсульфамойльных замещенных N-фенилантраниловой кислоты введение в фенильное кольцо молекулы антраниловой кислоты 3,5-диметильного (соед. 28) и 2,5-диметильного (соед. 29) радикалов приводит к утрате противовоспалительных свойств этих веществ. Соединения 24, 26, 27 проявили тенденцию к снижению формалинового отека (5-12%).

Для большинства алюминиевых комплексов сульфамойльных производных N-фенилантраниловой кислоты (соед. 30-43) характерно проявление антиэкссудативного действия. Наибольший противовоспалительный эффект 52,5% ($p < 0,05$) проявило соединение 32, содержащие 4-оксиметил и 2-оксиметил в фенильном кольце, а в сульфамойльном остатке содержат метильные радикалы. Соединения 30, 34, 36, 37, 39, 40, 42 оказывают менее вы-

Таблица 1

Антиэкссудативная активность сульфамонильных производных N-фенилантраниловой и бензойной кислот (n=7)

№ соединения	Доза, мг/кг	Исходный объем лапки, мл	Прирост объема лапки, мл (%), через			
			4 часа	угнетение отека в %	24 часа	угнетение отека в %
1	5,0	1,5±0,25	0,80±0,17	–	0,65±0,22	–
2	2,0	1,8±0,29	0,55±0,14	21,4	0,48±0,07	4,0
3	1,5	1,6±0,27	0,53±0,12	24,3	0,49±0,04	1,9
4	5,0	1,3±0,18	0,54±0,07	22,9	0,46±0,14	8,0
5	7,5	1,7±0,28	0,64±0,18	8,6	0,47±0,21	6,0
6	4,0	1,5±0,31	0,82±0,22	–	0,58±0,17	–
7	4,3	1,4±0,27	0,60±0,14	14,3	0,45±0,13	10,2
8	6,0	1,8±0,22	0,62±0,18	11,5	0,46±0,22	8,2
9	3,0	1,6±0,15	0,68±0,24	2,9	0,60±0,18	–
10	5,0	1,4±0,27	0,59±0,09	16,2	0,47±0,18	6,0
Контроль	–	1,6±0,11	0,70±0,17	–	0,50±0,12	–
11	5,2	1,8±0,25	1,00±0,28	16,7	0,58±0,18	1,7
12	2,0	1,4±0,22	1,12±0,26	6,7	0,81±0,21	–
13	2,5	1,2±0,34	1,43±0,14	–	0,72±0,14	–
14	6,5	1,6±0,27	1,14±0,08	5,0	0,62±0,20	–
15	1,5	1,5±0,22	1,34±0,14	–	0,67±0,10	–
16	2,0	1,7±0,31	1,16±0,22	3,4	0,85±0,24	–
17	2,5	1,1±0,28	1,32±0,16	–	0,65±0,10	–
18	2,0	1,9±0,35	1,10±0,27	8,4	0,72±0,18	–
19	7,2	1,4±0,24	1,25±0,16	–	0,70±0,11	–
20	1,0	1,2±0,21	1,13±0,12	5,9	0,60±0,18	–
21	3,0	1,5±0,16	1,24±0,10	–	0,78±0,15	–
Контроль	–	1,3±0,32	1,20±0,15	–	0,60±0,12	–
22	2,5	1,8±0,24	1,15±0,18	–	0,82±0,25	–
23	4,4	1,4±0,31	0,69±0,10	31,0	0,67±0,16	4,3
24	1,8	1,5±0,26	0,88±0,14	11,8	0,76±0,14	–
25	2,3	1,7±0,21	0,61±0,18	38,9	0,61±0,23	12,9
26	2,0	1,6±0,21	0,95±0,14	4,8	0,78±0,15	–
27	1,4	1,7±0,32	0,94±0,16	6,0	0,92±0,14	–
28	2,9	1,5±0,40	1,30±0,09	–	0,75±0,19	–
29	3,3	1,4±0,18	1,10±0,15	–	0,82±0,20	–
30	2,0	1,3±0,16	0,89±0,24	11,2	0,76±0,19	–
31	7,5	1,4±0,21	1,12±0,17	–	0,68±0,07	2,9
Контроль	–	1,5±0,26	1,00±0,16	–	0,70±0,09	–
32	11,3	1,4±0,21	0,57±0,22	52,5	0,50±0,19	16,7
33	4,0	1,5±0,27	1,23±0,18	–	0,65±0,14	–
34	5,7	1,3±0,24	1,12±0,21	6,7	0,68±0,23	–
35	8,8	1,2±0,17	0,75±0,15	37,5	0,55±0,13	8,4
36	1,0	1,4±0,12	1,09±0,12	9,2	0,72±0,17	–
37	8,0	1,5±0,14	1,00±0,14	16,7	0,51±0,15	15,0
38	4,5	1,4±0,13	1,22±0,18	–	0,65±0,11	–
39	1,0	1,2±0,19	0,91±0,12	24,2	0,57±0,22	5,0
40	1,6	1,8±0,16	1,07±0,24	10,8	0,56±0,13	6,7
41	5,3	1,5±0,21	1,10±0,11	8,4	0,58±0,18	3,4
Контроль	–	1,4±0,24	1,20±0,22	–	0,60±0,09	–
43	7,5	1,2±0,12	1,20±0,12	–	0,62±0,18	–
44	2,0	1,4±0,19	1,08±0,17	–	0,55±0,11	–
45	1,8	1,3±0,15	0,84±0,22	6,7	0,61±0,14	–
46	2,5	1,5±0,13	0,96±0,17	–	0,65±0,12	–
47	3,5	1,2±0,18	0,82±0,13	9,0	0,47±0,15	6,0
48	4,0	1,4±0,16	0,77±0,23	14,5	0,48±0,19	4,0
49	7,5	1,3±0,17	0,75±0,13	16,3	0,46±0,10	8,0
Контроль	–	1,3±0,22	0,90±0,11	–	0,50±0,08	–
Вольтарен	10,0	1,3±0,24	0,45±0,18	50,1	0,47±0,14	6,0

Примечание. « * » - достоверность различий с контролем p < 0,05.



раженное антиэкссудативное действие, угнетая отек лапки у крыс на 7-24%.

Умеренное антиэкссудативное действие обнаружено у сульфамойльных производных галоидбензойной кислоты (соед. 44-49). Так, бромзамещенные, диметилсульфамойльные производные бензойной кислоты угнетают развитие формалинового отека на 9-16% (соед. 47, 48, 49). Введение в бензольное кольцо карбоксильного (соед. 44) и метильного (соед. 46) заместителей приводит к утрате антиэкссудативных свойств.

ВЫВОДЫ

1. Соединение 32 оказывает наибольшее антиэкссудативное действие, угнетая флогогенный отек лапки у крыс на 52,5% и по активности сравнимо с вольтареном.

2. Алюминиевые комплексы 5-сульфамойл N-фенилантралиновой кислоты являются перспективной группой для дальнейшего проведения синтеза и скрининга для создания нестероидных противовоспалительных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – С.433-443.

2. Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России // Клини. Мед., 2005. – №5. – С. 33-38.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2005. – 1200 с.

4. Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. Поражение желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клини. мед, 2000. – № 3. – Р. 4-9.

5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препара-

ты в ревматологии // Леч. врач. –2006. –№ 2. – С. 50-53.

6. Рябкова А., Шостак Н., Малярова Л. «Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов» Врач, 2004, № 4, 26-27.

7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. –М.: Медицина, 2000. – С. 308-328

8. 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.

9. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // Российский медицинский журнал, 2005. – Т. 13, № 8. – С. 539-542.

10. Clegg D.O., Reda D.J. Glucosamin, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. // Engl.J.Med., 2006, V.354:795-808

11. Deeks J., Smith L.A. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials // Brit. Med. J., 2002, V.325: 619-626.

12. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / Graham D.Y., Opekun A.R., Wilingham F.F., Qureshi W.A. // Clin. Gastroenterol. Hepatol, 2005. – № 3. – Р. 55-59.

13. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / Maradit-Kremers H., C.S. Crowson, P.J. Nicola et.al. // Arthr. Rheum, 2005. – Vol 52. – Р. 402-411.

14. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports / Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. // Arthr. Research and Ther., 2005, 7, №3. – P.644-665.

15. Singh G. Gastrointestinal complication of prescription and over-the-counter- nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database // Am. J. Ther., 2000. – № 7. – P.115-121.

Сведения об авторе:

Таран Андрей Викторович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакотерапии Национального фармацевтического университета.

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Мельникова 46, кв. 2

Тел. 80504193805; дом. 80577063758