

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ЧИКІНА ОЛЕНА ЛЕОНІДІВНА

УДК: 547.583.5:616-002.953:616.24-005.98:616.72

**ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ
N-R-АНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ
ДІЮ**

14.03.05 – фармакологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі біології, фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: кандидат біологічних наук, доцент

ЖЕГУНОВА ГАЛИНА ПЕТРІВНА,

Національний фармацевтичний університет

МОЗ України, м. Харків,

доцент кафедри біології, фізіології та анатомії людини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ,

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету

МОЗ України, м. Харків,

професор кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою

доктор медичних наук, професор

КЛИМЕНКО МИКОЛА ОЛЕКСІЙОВИЧ,

Харківський національний медичний університет,

МОЗ України, м. Харків,

завідувач кафедри патологічної фізіології

Захист дисертації відбудеться “___” 2010 року о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “___” 2010 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор фармацевтичних наук, доцент

Т.С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Регуляція запального процесу, який є одним з основних компонентів патогенезу багатьох захворювань різної етіології, є однією з найважливіших проблем загальної патології і клінічної медицини. Для фармакологічної корекції запалення широко використовують НПЗЗ, які належать до числа найчастіше призначуваних препаратів. Це зумовлено унікальним поєднанням у них протизапальних, анальгетичних і жарознижувальних властивостей. Незважаючи на те, що сучасний арсенал НПЗЗ нараховує велику кількість препаратів, проблема пошуку нових високоєфективних протизапальних препаратів залишається досить актуальною. Це пов'язано з тим, що немає "ідеальних" ліків, не всі препарати протизапальної дії відповідають вимогам високої ефективності та безпеки.

Аналіз даних наукової та патентної літератури свідчить про широке використання похідних N-R-антранілових кислот у фармації, медицині, промисловості, різних галузях науки. Заміщені N-R-антранілових кислот зарекомендували себе як перспективні біологічно активні речовини. Вони мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал. Тому науковий напрямок пошуку біологічно активних речовин похідних N-R-антранілових кислот є актуальним. На основі деяких вищеназваних сполук створені лікарські препарати (антраль, ліолів, фурсемід, мефенамова кислота, дифторант та ін.), які широко застосовуються для лікування різних захворювань. За останнє двадцятиріччя в літературі з'явилась значна кількість публікацій (С.Г. Ісаєв 1997-2006; О.М. Свєчнікова 2001-2002; О.А. Бризицький 2001-2003 та ін.) про різнобічну біологічну дію вищеназваних похідних N-R-антранілових кислот.

Дані обставини зумовили доцільність подальшого фармакологічного пошуку та вивчення дії раніше не досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету МОЗ України «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів синтетичного та рослинного походження та їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 0103U000478).

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є фармакологічне обґрунтування доцільності пошуку серед нових похідних N-R-антранілових кислот речовин з вираженими протизапальними властивостями та низькою токсичністю.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Провести скринінгові дослідження протизапальних (антиексудативних) властивостей новосинтезованих похідних N-R-антранілових кислот на моделі карагенінового набряку стопи мишей та щурів.

2. Вивчити гостру токсичність відібраних похідних N-R-антранілових кислот, а також залежність «структура-фармакологічна активність-токсичність» у ряді похідних N-R-антранілових кислот.

3. Дослідити протизапальну дію найбільш перспективних похідних N-R-антранілових кислот на моделях гострого запалення, викликаного різними флогогенами.

4. Дослідити антипроліферативну та антиальтеративну активність похідних N-R-антранілових кислот.

5. Вивчити анальгетичну та жарознижувальну активність похідних N-R-антранілових кислот.

6. Дослідити антиоксидантні, діуретичні та антимікробні властивості найбільш перспективних похідних N-R-антранілових кислот.

7. Вивчити вплив найбільш активної сполуки похідних N-R-антранілових кислот на експериментальних моделях набряку легень та ад'ювантного артриту у щурів.

Об'єкт дослідження – фармакологічне вивчення ефективних та безпечних протизапальних засобів на основі нових похідних N-R-антранілових кислот.

Предмет дослідження – протизапальна, антипроліферативна, антиальтеративна, анальгетична, жарознижувальна, антиоксидантна, діуретична, антимікробна активність 50 нових похідних N-R-антранілових кислот.

Методи дослідження. У ході виконання дисертаційної роботи були використані фармакологічні, біохімічні, токсикологічні, мікробіологічні, гістологічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна. Вперше проведено фармакологічний скринінг 50 вперше синтезованих похідних N-R-антранілових кислот на виявлення протизапальної, анальгетичної, жарознижувальної, діуретичної та протимікробної дії і вивчена їх гостра токсичність. Встановлено, що досліджувані похідні N-R-антранілових кислот відносяться до класу малотоксичних та практично нетоксичних речовин. На основі проведених досліджень встановлено зв'язок «структура-дія-токсичність» в ряді похідних N-R-антранілових кислот. За результатами цих досліджень одержано 10 сполук, які є перспективними для створення НПЗЗ, що підтверджено трьома патентами на винахід і одним деклараційним патентом на винахід. З їх числа відібрана найбільш ефективна сполука – 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота, розробка якої має значення для медичної практики та фармації.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження експериментально обґрунтовують доцільність використання відібраної сполуки для доклінічного вивчення.

Матеріали досліджень впроваджені в науково-педагогічний процес у ВНЗ III та IV рівня акредитації: Луганському державному медичному університеті на кафедрі фармакології та на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини, Львівському державному медичному університеті ім. Данила Галицького на кафедрі фармакології.

За результатами експериментальних досліджень виданий інформаційний лист «Пошук нових нестероїдних протизапальних засобів» № 01-2010.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури з досліджуваної проблеми.

Разом із науковим керівником визначена мета та поставлені завдання дослідження, здійснено відпрацювання методик, сформульовані висновки дисертаційної роботи. Особисто проведені експериментальні дослідження, статистична обробка отриманих результатів і їх узагальнення, оформлені таблиці та рисунки.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на Міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок» (м. Тернопіль, 2004); Всеукраїнському науково-практичному семінарі «Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії» (м. Харків, 2004); Міжнародній конференції «Computer applications in scientific reseaches» (м. Москва, 2004); Міжвузівській науковій конференції «Наукові основи створення лікарських засобів» (м. Харків, 2005), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (м. Харків, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових робіт. Із них 3 статті у фахових виданнях, 6 тез доповідей, 3 патенти на винахід, 1 деклараційний патент на винахід та 1 інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, загальних висновків та списку використаної літератури. Робота викладена на 158 сторінках друкованого тексту і включає 20 таблиць та 23 рисунків. Список літератури містить 210 посилань, з яких 88 – вітчизняних та 122 іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У роботі наведено результати фармакологічного скринінгу 50 похідних N-R-антранілових кислот (табл. 1). Досліджені сполуки належать до 4-х структурних хімічних груп:

- I. Похідні 3,5-дибром- та 3,5-дихлор-2[3-(R-феніл)акрилоїламіно]-бензойної кислоти (лабораторні шифри Ia-In);
- II. Заміщені 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти (IIa-IIф);
- III. Заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (IIIa-IIIл);
- IV. Метиллові ефіри 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот (IVa-IVж).

Досліджувані речовини є кристалічними сполуками, більшість із яких не розчинні у воді та гексані, але розчинні в етанолі, діоксані. Кислоти розчинні в лужних розчинах.

В якості препаратів порівняння використовували: мефенамову кислоту в дозі 100 мг/кг як аналог за структурною, протизапальною дією (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001); диклофенак натрію в дозі 8 та 3,8 мг/кг (відповідно для щурів та мишей) – аналог за структурною, протизапальною та анальгетичною дією (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001); целекоксиб (у дозі 50мг/кг) як аналог за протизапальною дією (Насонов Е.Л., 1999); α -токоферолу ацетат (вітамін Е) в дозі 50 мг/кг як класичний антиоксидант (Сало Н.Д., 2001); кверцетин у дозі 50 мг/кг – інгібітор ліпоксигенази (Хаджай Я.И., 1972). Вибір інших препаратів порівняння (метамізол натрію, фуросемід, гідрохлоротіазид) обумовлено характером патології та вимогами ДФЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів.

Таблиця 1

Хімічна структура нових похідних N-R-антранілових кислот

Ia	R ¹ =3,5-Cl	R ² =H		IIa	R=H	IIЛ	R=3'-CH ₃		
Iб	R ¹ =3,5-Cl	R ² =2'-OCH ₃		IIб	R=2'-Cl	IIМ	R=4'-CH ₃		
Iв	R ¹ =3,5-Cl	R ² =4'-OCH ₃		IIв	R=3'- Cl	IIН	R=2'-OCH ₃		
Iг	R ¹ =3,5-Cl	R ² =2'-NO ₂		II г	R=4'- Cl	IIо	R=3'-OCH ₃		
Iд	R ¹ =3,5-Cl	R ² =4'-NO ₂		II д	R=2'-Br	IIП	R=4'-OCH ₃		
Ie	R ¹ =3,5-Br	R ² =H		IIe	R=3'-Br	IIс	R=2'-COOH		
Iэ	R ¹ =3,5-Br	R ² =2'-OCH ₃		IIж	R=4'-Br	IIТ	R=3'-COOH		
Iж	R ¹ =3,5-Br	R ² =4'-OCH ₃		IIз	R=3'-I	IIу	R=4'-COOH		
Iз	R ¹ =3,5-Br	R ² =2'-NO ₂		IIи	R=4'-I	IIф	R=3',4'- (CH ₃) ₂		
Iи	R ¹ =3,5-Br	R ² =4'-NO ₂		IIк	R=2'-CH ₃				
Iк	R ¹ =3,5-Br	R ² =2',4'-(OH) ₂							
Iл	R ¹ =3,5-Br	R ² =3',4'-(OH) ₂							
Iм	R ¹ =3,5-Br	R ² =2',4'-NO ₂							
Iн	R ¹ =3,5-Br	R ² =2'-OH; 4'-Br							
				IIIa	R=H	IIIж	R=4',6'-Br		
				IIIб	R=5'- Cl	IIIз	R=3'-NO ₂		
IVa	R=H	IVд	R=4'-OC ₂ H ₅	IIIв	R=6'-Cl	IIIи	R=4'-NO ₂		
IVб	R=4'- Cl	IVе	R=4'-OC ₃ H ₇	IIIг	R=4'-Br	IIIк	R=6'-NO ₂		
IVв	R=4'-CH ₃	IVж	R=3',4'- (CH ₃) ₂	IIIд	R=4',6'-Cl	IIIл	R=4',6'- (NO ₂) ₂		
IVг	R=4'-OCH ₃								

Експериментальні дослідження проводили в лабораторії морфо-функціональних досліджень при кафедрі біології, фізіології та анатомії людини НФаУ, яка сертифікована НААУ (атестат № 2Н502, 2006 р.). Усі експерименти виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених II Національним конгресом із біоетики (Київ, 2004) і узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Протокол засідання комітету з біоетики НФаУ № 5 від 20.05.2009 р.

В експерименті були використані 1854 білих нелінійних мишей масою 18-22 г, 1140 білих нелінійних щурів масою 180-220 г. Усі тварини були статевозрілі, обох статей; їх утримували в однакових умовах на збалансованому харчуванні у віварії ЦНДЛ НФаУ, обладнаному відповідно до санітарних норм.

Вивчення гострої токсичності з розрахунком середньолетальних доз при внутрішньошлунковому введенні проводили за методом Пастушенко Т.В. зі співавт. (1978) на білих нелінійних мишах масою 18-22 г. Ступінь токсичності визначали за класифікацією Сидорова К.К. (1973).

Величину ED_{50} визначали за методом Штабського Б.М. (1980).

Поглиблене вивчення антиексудативної активності похідних N-R-антранілових кислот проводили на моделях гострого запалення, викликаного дією гістаміну, формаліну та зимозану (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Периферичну анальгетичну дію похідних N-R-антранілових кислот вивчено на моделі оцтовокислих корчів у щурів (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Центральний механізм анальгетичної дії найбільш активних похідних N-R-антранілових кислот вивчали на моделі термічного подразнення кінцівок («гаряча пластина») (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Жарознижувальну активність похідних N-R-антранілових кислот вивчали на моделі молочної лихоманки на максимумі підйому температури (Тринус Ф.П. зі співавт., 1974).

Антипроліферативну дію найбільш активних похідних N-R-антранілових кислот досліджували на моделі ватної гранульоми в щурів (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Антиальтеративну активність найбільш активних похідних N-R-антранілових кислот вивчали на моделі оцтовокислої виразки на шкірі щурів (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Антиоксидантну активність найбільш активних похідних N-R-антранілових кислот вивчали на моделі гострого ураження печінки тетрахлорметаном (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001). В умовах даної модельної патології в гомогенаті печінки щурів досліджували показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ТБК-АП, дієнові кон'югати (ДК) (Стальная И.Д.,

Гаришвили Т.Г., 1977) та стан системи антиоксидантного захисту за вмістом відновленого глутатіону (GSH) (Beutler E.D. et al., 1963).

Для вивчення впливу речовин на видільну функцію нирок проводили досліди за методом водного діурезу. Досліджувані сполуки вводили в дозах ED_{50} та 50 мг/кг.

Антимікробну активність найбільш активних похідних N-R-антранілових кислот вивчали на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом проф. І.Л. Дикого. Використовували методику дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі.

Для поглибленого вивчення специфічної активності похідних N-R-антранілових кислот використовували дві моделі запалення, адекватні захворюванням людини: набряк легень (модель із перевагою ексудації), ад'ювантний артрит (перевага проліферації) (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

На моделі набряку легень оцінювали виживаність, коефіцієнт набряку легень (КНЛ), антиексудативну активність за КНЛ (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Протизапальну активність сполуки та препаратів порівняння на моделі ад'ювантного артриту оцінювали за здатністю зменшувати набряк гомілковостопних суглобів задніх кінцівок та хвоста, нормалізувати час згортання крові та загальну кількість лейкоцитів, знижувати рівень простагландинів (PGE_2) та серомукоїду, а також запобігати деструктивним змінам сполучної тканини в уражених суглобах.

Вміст PGE_2 вимірювали радіоімунологічним методом з використанням ізотопів H^3 за допомогою реактивів фірми "Clinical Assayer" (США) під керівництвом зав. каф. фармакології та токсикології Харківської державної зооветеринарної академії, д.м.н., професора В.Є. Літарова.

Гістологічну структуру гомілковостопного суглоба вивчали під керівництвом старшого наукового співробітника кафедри гістології Харківського національного медичного університету, к.б.н., доцента Т.В. Деєвої за допомогою стандартного методу світлової мікроскопії (Соколовський В.В., 1971).

Одержаний фактичний матеріал оброблено методами параметричної та непараметричної статистики (Лапач С.М. зі співав., 2001; Реброва О.Ю., 2006).

Результати досліджень та їх обговорення. У ході скринінгових досліджень 50 похідних N-R-антранілових кислот на моделі карагенінового набряку у мишей встановлено, що 29 сполук володіють протизапальною активністю. Вони є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками. Значення ED_{50} у 10 сполук знаходяться в інтервалі 7,2-10,9 мг/кг, а широта терапевтичної дії коливається в межах 261,5-645,8, тобто досліджувані сполуки значно безпечніші за «золотий стандарт» НПЗЗ диклофенак натрію та найближчий структурний аналог – мефенамову кислоту (рис. 1). Це дозволяє вважати даний ряд похідних N-R-антранілових кислот перспективним для

пошуку і створення НПЗЗ.

Найбільшу антиексудативну дію виявляють похідні 3,5-дибром- та 3,5-дихлор-2[3-(R-феніл)акрилоїламіно]-бензойної кислоти, які мають в антраніловому фрагменті ковалентно зв'язаний бром або хлор у 3 і 5 положеннях, а в анілідному фрагменті коричної кислоти в 2' положенні нітро- або метоксигрупу.

Аналізуючи залежність фармакологічної активності від хімічної будови похідних 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти, слід зазначити, що найбільший протизапальний ефект характерний для сполук, які в неантраніловому фрагменті містять другу карбоксильну групу. Введення другої карбоксигрупи в структуру заміщених 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти у 2' положення приводить до збільшення протизапального ефекту. Проведені дослідження показали, що естерифікація 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот призводить до значного зниження антиексудативних властивостей сполук.

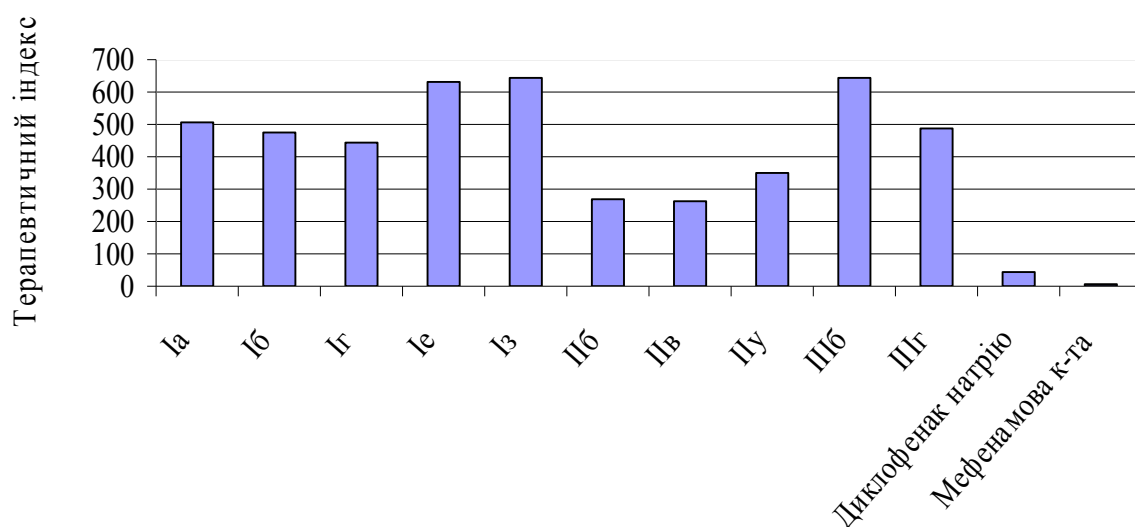


Рис. 1. Терапевтичний індекс досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот.

На моделі формалінового набряку всі вивчені сполуки за протизапальним ефектом поступаються дії диклофенаку натрію на 3,3-10,7 % (рис. 2), за виключенням 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти (IIIб). Вона виявляла через 3 години (пік запалення) виражену антиексудативну дію, що складала 69,9% та перевищувала ефект диклофенаку натрію на 11,1% і мефенамової кислоти на 34,9%.

Показано, що на моделі гістамінового запалення у щурів сполуки Ia, Ib, Ig, Ie, Iz, IIб, IIв, Ily вивляють протизапальну дію, чим сприяють пригніченню гістамінового набряку (рис. 2). За протизапальним ефектом ці сполуки у проаналізованих дозах дещо поступаються препаратам порівняння диклофенаку натрію та мефенамовій кислоті. Сполука IIIб перевищує

протизапальну дію диклофенаку натрію та мефенамової кислоти. Експериментальні дані свідчать, що ця сполука найсильніше пригнічує гістаміновий набряк. Її активність становила 41,8% (30 хв.) та 49,3% (1 год.) у порівнянні з контролем.

В умовах зимозанового набряку вивчені сполуки через 0,5 години (пік запалення) після введення флогогену чинили помірний антиексудативний ефект (5,1-23,5%), поступаючись препарату порівняння кверцетину (рис. 2).

Результати дозволяють зробити припущення про здатність вивчених похідних N-R-антранілових кислот впливати на систему біогенних амінів і про наявність у них виражених антициклооксигеназних та помірних антиліпоксигеназних властивостей як складових протизапального ефекту.

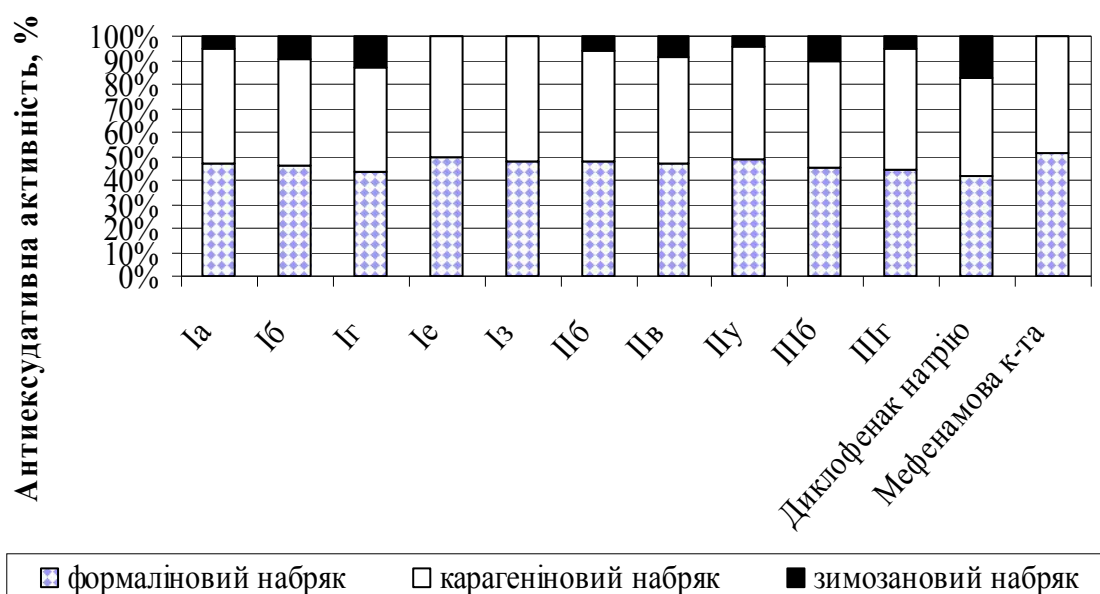


Рис. 2. Антиексудативна активність досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот на моделях формалінового, карагенінового, зимозанового набряку.

На моделі оцтовокислої виразки на шкірі щурів похідні N-R-антранілових кислот не виявили достатньо високої антиальтеративної дії.

Проліферація є однією з ланок запального процесу. В зв'язку з цим вивчено антипроліферативну дію досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот на моделі ватної гранульоми у щурів (рис. 3).

Встановлено, що більшість досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот мали помірний антипроліферативний ефект. Лідером є 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота (сполука IIb), яка виявила виражену антипроліферативну дію (46,1%). Активність інших сполук була в межах 18,0-40,0%.

Аналіз результатів, отриманих при дослідженні анальгетичної дії похідних N-R-антранілових кислот на моделі оцтовокислих корчів у щурів, свідчить про

здатність досліджуваних сполук Ia, Ib, Ig, Ie, Iz, IIb, IIv, IIIb, IIIг пригнічувати розвиток больового синдрому. За широтою терапевтичної дії вони перевищують метамізол натрію у 8,5-28,6 рази, диклофенак натрію – у 2,6-8,7 рази (рис. 4).

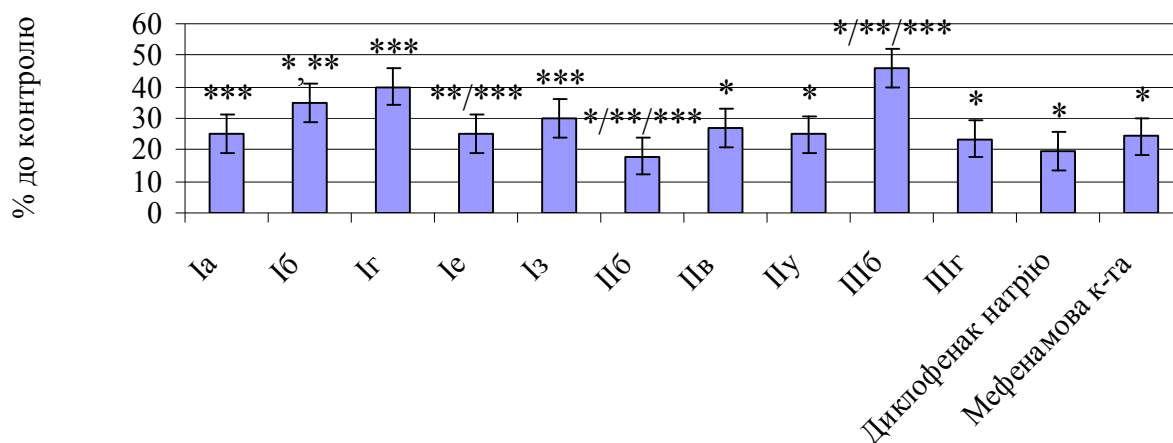


Рис. 3. Антипроліферативна активність досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот і препаратів порівняння мефенамової кислоти та диклофенаку натрію в щурів.

Примітки:

1. * – відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$;
2. ** – відхилення достовірне щодо диклофенаку натрію, $p \leq 0,05$;
3. *** – відхилення достовірне щодо мефенамової кислоти, $p \leq 0,05$.

Враховуючи високу анальгетичну активність речовин Ia, Ib, Ig, Ie, Iz, IIb, IIv, IIIb, IIIг на даній моделі, можна припустити, що вони є анальгетиками периферичної дії, механізм якої пов'язаний зі зменшенням активності калікреїн-кінінової системи.

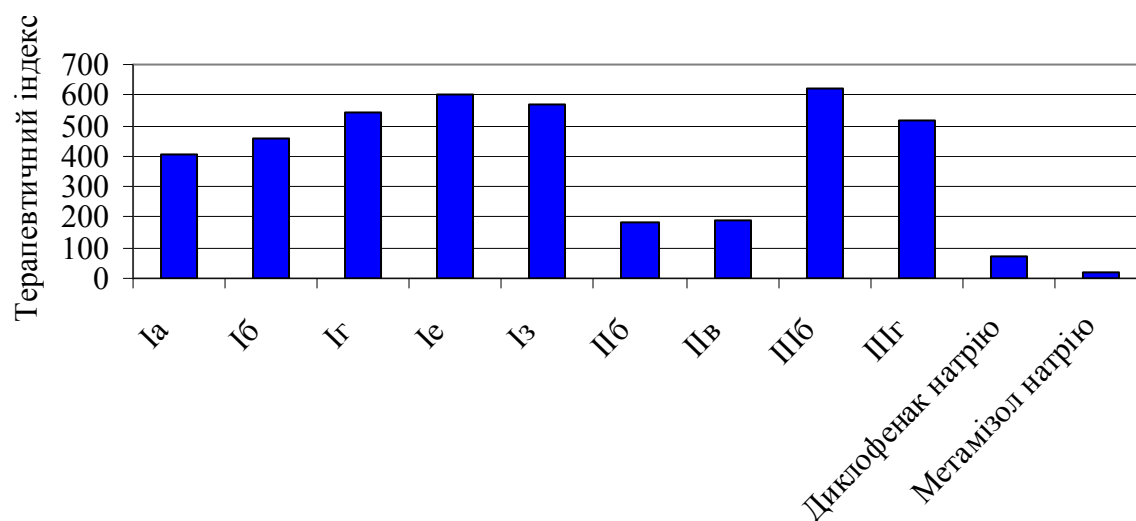


Рис. 4. Терапевтичний індекс досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот на моделі опівокислних корчів у щурів.

На моделі «гаряча пластина» проведення больових імпульсів здійснюється центральною нервовою системою (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001). На даній моделі (рис. 5) анальгетичну активність поряд із диклофенаком натрію (58,5%) і метамізолом натрію (61,1%) виявила сполука ІІб (62,6%), що може свідчити про наявність у неї не тільки периферичного, але й центрального механізму дії. Сполуки Іа, Іб, Іг, Іе, Із, ІІб, ІІв, ІІг поступаються диклофенаку натрію та метамізолу натрію за вираженістю анальгетичної активності в 2,7-5,2 та в 2,8-5,5 рази відповідно.

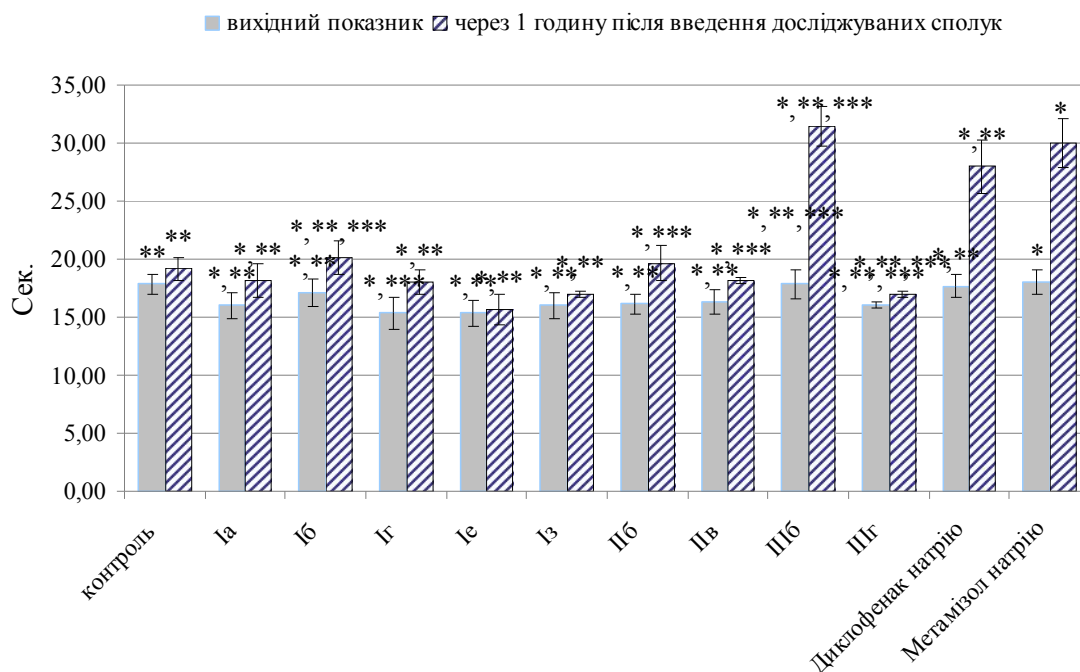


Рис. 5. Поріг больової чутливості досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот у щурів на моделі «гаряча пластина».

- Примітки: 1. * – відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$;
 2. ** – відхилення достовірне щодо диклофенаку натрію, $p \leq 0,05$;
 3. *** – відхилення достовірне щодо метамізолу натрію, $p \leq 0,05$.

Подальше вивчення фармакодинаміки досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот дозволило виявити значний жарознижувальний ефект сполуки ІІб на моделі молочної лихоманки в щурів. На 1 годину після її введення температура тіла тварин знижується на 1 °С, на 2-гу годину – на 1,1 °С, на 3 годину – на 1,5 °С. Сполука ІІб виявляє виражену жарознижувальну дію та перевищує за показниками цієї активності диклофенак натрію. Активність сполук Іа, Іб, Іг, Іе, Із, ІІб, ІІв, ІІу, ІІг на даній моделі менша в порівнянні з диклофенаком натрію. Зважаючи на те, що при гіпертермічній реакції біосинтез та вивільнення ПГ здійснюється в основному в тканинах ЦНС, можна зробити припущення, що одним із механізмів дії досліджуваних сполук є інгібування ПГ у головному мозку.

У реалізації протизапального ефекту певну роль відіграють антиоксидантні властивості біологічно активних речовин.

На моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту встановлено, що концентрація GSH у гомогенаті печінки дослідних тварин склала 32,29-38,10 мкмоль/г, що на 1,39-7,2 мкмоль/г вище, ніж у контрольної групи тварин. У гомогенаті печінки тварин, які одержували диклофенак натрію та вітамін Е, рівень GSH також достовірно перевищує його вміст у гомогенаті печінки груп контрольної патології та інтактного контролю на 6,00-5,11 мкмоль/г і на 3,16-4,05 мкмоль/г відповідно. За вираженістю антиоксидантної дії сполука ІІб знаходиться на рівні диклофенаку натрію та вітаміну Е. Сполуки Із та ІІб запобігають активації процесів ПОЛ, зменшуючи вміст у тканині печінки ТБК-АП, а сполуки Іб, ІІб – вміст ДК до рівня інтактного контролю. Така дія досліджуваних сполук пояснюється особливостями їх хімічних структур, аналіз яких дозволив установити нуклеофільні властивості за рахунок карбонільної або гідроксильної груп, котрі можуть брати участь у відновленні гідроперекисів поліненасичених жирних кислот і таким чином виявляти антиоксидантні властивості.

Досліджувані похідні N-R-антранілових кислот виявили діуретичний ефект. У дозі 50 мг/кг через 2 години після внутрішньошлункового введення в умовах водного навантаження сполуки викликають збільшення діурезу на 48-247%, через 4 години на 51-248% у порівнянні з контрольною групою.

В дозі 50 мг/кг сполуки Іа, Іб, Іг, Іе, Із, ІІб, ІІг за діуретичним ефектом перевищують дію гідрохлоротіазиду більше, ніж у 1,3 раза. В дозах ЕД₅₀ і 50 мг/кг усі досліджувані сполуки поступаються за сечогінною дією фуросеміду (10 мг/кг), у дозі ЕД₅₀ гідрохлоротіазиду (50 мг/кг).

В дозі 50 мг/кг екскреція іонів натрію значно менше підвищується при введенні сполук Іа, Іб, Іг, Із, Ів, Іу, ІІб, ніж при введенні фуросеміду. Але під впливом гідрохлоротіазиду екскреція іонів натрію значно менше підвищується, ніж на тлі досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот. Екскреція іонів калію значно менше підвищується при введенні сполук Іа, Іб, Іе, Іб, Ів, ІІб, ніж під дією фуросеміду. При введенні гідрохлоротіазиду екскреція іонів калію в 1,1-1,5 рази менше, ніж на тлі досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот. Досліджувані похідні N-R-антранілових кислот у дозі ЕД₅₀ спричиняли зниження екскреції іонів натрію та калію в 1,4-2,3 рази та в 1,1-1,3 рази відповідно, ніж при введенні фуросеміду. Екскреція іонів калію та натрію підвищується при введенні всіх досліджуваних сполук у дозі 50 мг/кг та в сполук Іу, Із, ІІг в дозі ЕД₅₀ більше, ніж при введенні гідрохлоротіазиду.

Супутні діуретичні властивості потенційних нових НІЗЗ (сполука ІІб) вигідно відрізняють їх від більшості відомих НІЗЗ, які часто затримують в організмі рідину (Дроговоз С.М. та співавт., 2010)

In vitro досліджувані похідні N-R-антранілових кислот чинили слабку антимікробну дію на штами *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Сполуки Іб та ІІг виявили протигрибкову активність відносно *Candida albicans* у концентрації 40,0-45,0 мкг/мл, що перевищує дію нітрофуралу в 1,4-1,6 рази. 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-

хлорфеніл)антранілова кислота (ІІІб) за протигрибковою активністю перевищує нітрофурал у 2,6 раза по відношенню до *Candida albicans*. Мікробіологічні дослідження показали, що сполуки Іа, Іг, Іе, Із не виявляють бактеріостатичної та фунгістатичної активності.

Супутні антимікробні властивості, очевидно, є додатковою перевагою потенційних НПЗЗ.

Для поглибленої характеристики антифлогістичної дії активності 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти (ІІІб), яка виявила високу протизапальну активність, було доцільно вивчити її вплив на перебіг різних форм процесу запалення: з перевагою ексудації – набряк легень, із перевагою проліферації – ад'ювантний артрит.

При експериментальному набряку легень найбільша ефективність 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти склала 58,4%, що відповідає дії диклофенаку натрію та поступається дії целекоксибу (рис. 6). Виживаність тварин – 83%. У досліджуваній сполуки та препаратів порівняння диклофенаку натрію та целекоксибу КНЛ і виживаність тварин знаходяться у зворотній залежності.

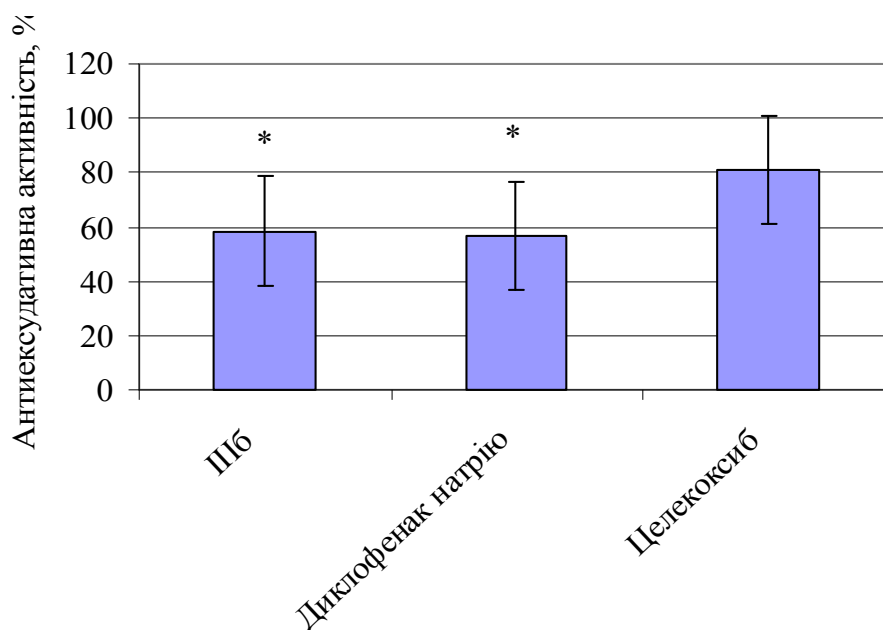


Рис. 6. Антиексудативна активність сполуки 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти (ІІІб) та препаратів порівняння на моделі набряку легень.

Примітка. * – відхилення достовірне відносно целекоксибу, $p \leq 0,05$.

На моделі ад'ювантного артриту серед препаратів порівняння найбільш виражену протизапальну дію виявив диклофенак натрію (рис. 7). Протягом усього періоду дослідження його активність була достовірною і склала в середньому 16,8 – 54,5%, у целекоксибу 22,3 – 49,2%. Антипроліферативна активність сполуки ІІІб коливалася в інтервалі 27,6-55,4%.

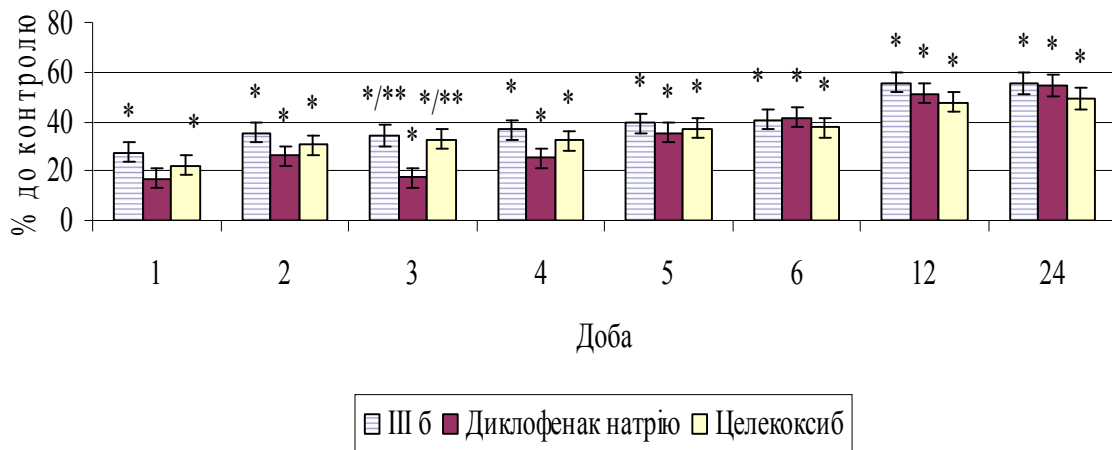


Рис. 7. Антипроліферативна активність сполуки IIIб при лікувально-профілактичному введенні на моделі ад'ювантного артриту.

Примітки:

1. * – відхилення достовірне відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$;
2. ** – відхилення достовірне відносно диклофенаку натрію, $p \leq 0,05$;
3. *** – відхилення достовірне відносно целекоксибу, $p \leq 0,05$.

Як свідчать результати вивчення лікувально-профілактичної протизапальної дії 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти (IIIб) у порівнянні з диклофенаком натрію та целекоксибом на моделі ад'ювантного артриту в щурів свідчать, що вона не поступається референс-препаратам, зменшує розвиток набряку в гострій фазі запалення, нормалізує час згортання крові, вміст лейкоцитів крові (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти (IIIб) та препаратів порівняння на гематологічні показники щурів на моделі ад'ювантного артриту ($M \pm m$, $n=6$)

Умови досліджу, сполука	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$		Час згортання, сек.	
	Вихідні дані (інтактні тварини)	24 доба	Вихідні дані (інтактні тварини)	24 доба
Контрольна патологія	12,0 \pm 0,7	18,0 \pm 0,4*	35,3 \pm 1,5	17,3 \pm 1,7
Диклофенак натрію (8 мг/кг)	11,9 \pm 0,6	13,5 \pm 0,3*/**	28,1 \pm 1,9	33,5 \pm 1,6*
Целекоксиб (50 мг/кг)	12,4 \pm 0,6	14,9 \pm 0,5*/**	32,3 \pm 2,6	34,3 \pm 0,7*
IIIб (7,2 мг/кг)	12,2 \pm 0,7	13,4 \pm 0,3*	30,3 \pm 2,2	34,8 \pm 0,6*

- Примітки: 1. * – відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$;
 2. * – відхилення достовірне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$.

Сполука ІІІб статистично вірогідно знижує рівень простагландинів та серомукоїду відповідно в 1,9 раза та в 3,5 рази з порівнянні з контрольною патологією (табл. 3). Крім того, сполука ІІІб обмежує ураження суглобів здорових кінцівок та хвоста, а також покращує морфологічні показники у запалених кінцівок.

Таблиця 3

Вплив 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти (ІІІб) та препаратів порівняння на гуморальні показники інтенсивності запалення на моделі ад'ювантного артриту (24 доба) в щурів ($M \pm m$, $n=6$)

Умови досліджу, сполука	Серомукоїд, у.о.	ПГЕ ₂ , нмоль/л
Інтактний контроль	0,17±0,01	7,58±0,14
Контрольна патологія	0,81±0,06**	10,53±0,47**
Диклофенак натрію (8 мг/кг)	0,18±0,01*	5,66±0,17*/**
Целекоксиб (50 мг/кг)	0,26±0,03*/**	5,70±0,11*/**
ІІІб (7,2 мг/кг)	0,23±0,03*	5,57±0,10*/**

Примітки:

1. * – відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$;
2. ** – відхилення достовірне щодо інтактного контролю, $p \leq 0,05$.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що з 50 нових похідних N-R-антранілових кислот 29 виявляють протизапальну активність. При цьому встановлено, що вони є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками. Значення ЕД₅₀ у 10 сполук знаходяться в інтервалі 7,2-10,9 мг/кг, що дозволяє вважати даний ряд похідних N-R-антранілових кислот перспективним для пошуку і створення НПЗЗ. Фармакологічне дослідження відібраних похідних N-R-антранілових кислот підтвердило наявність у цих сполук протизапальних, антиоксидантних, анальгетичних, жарознижувальних, діуретичних, антимікробних властивостей.

За даними аналізу для поглибленого фармакологічного вивчення була відібрана сполука 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота (ІІІб), яка найбільше відповідає вимогам для створення нових НПЗЗ з корисними додатковими властивостями (діуретичними, антимікробними) на її основі.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі експериментально виявлено та обґрунтовано доцільність використання похідних N-R-антранілових кислот, а саме найбільш активної та нетоксичної сполуки 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-

хлорфеніл)антранілової кислоти для подальшого створення лікарського засобу з протизапальними властивостями.

1. Встановлено, що за класифікацією Сидорова К.К. досліджувані похідні N-R-антранілових кислот відносяться до класу малотоксичних та практично нетоксичних речовин. Для 10 найбільш активних сполук (похідні 3,5-дибром- та 3,5-дихлор-2[3-(R-феніл)акрилоїламіно]-бензойної кислоти, заміщені 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти, заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти), що виявляють виражену протинабрякову дію при скринінгу на моделі карагенінового запалення, визначено значення ED_{50} в межах 7,2-10,9 мг/кг та LD_{50} – від 2720 до 5420 мг/кг. Терапевтичний індекс знаходиться в інтервалі 261,2-645,8, що свідчить про безпечність досліджуваних сполук.

2. На моделі гострого карагенінового набряку в ході скринінгових досліджень 50 похідних N-R-антранілових кислот встановлено, що 29 із них володіють протизапальною активністю (10 перевершують дію мефенамової кислоти та дві заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти перевищують дію диклофенаку натрію).

3. Встановлено виражений протизапальний ефект похідних N-R-антранілових кислот на моделі гострого запалення, викликаного гістаміном або формаліном, та помірну дію при введенні зимозану. Протизапальний ефект похідних N-R-антранілових кислот, імовірно, обумовлений пригніченням дії простагландинів та мінімальним впливом на обмін лейкотрієнів.

4. На моделі ватної гранульоми у щурів 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота за показником швидкості загоєння ран вірогідно перевищує ефект препаратів порівняння диклофенаку натрію та мефенамової кислоти в 2,4 та 1,9 рази відповідно ($p \leq 0,05$). Активність інших сполук можна оцінювати як помірну. Похідні N-R-антранілових кислот не виявили достатньо високої антиальтеративної дії на моделі оцтовокислої виразки на шкірі.

5. Похідні N-R-антранілових кислот виявляють анальгетичні та жарознижувальні властивості. 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота чинить виражену анальгетичну та жарознижувальну дію та не поступається за показниками препаратам порівняння диклофенаку натрію та метамізолу натрію.

6. Досліджувані похідні N-R-антранілових кислот виявили антиоксидантні властивості. На моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту встановлено, що 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота знаходиться на рівні препаратів порівняння диклофенаку натрію та вітаміну Е.

7. Всі досліджувані похідні N-R-антранілових кислот виявили діуретичний ефект. 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота за діуретичною дією перевищує препарат порівняння гідрохлоротіазид в 1,5 рази ($p \leq 0,05$) при меншій токсичності. In vitro встановлено виражену протигрибкову активність даної сполуки відносно *Candida albicans*, а також слабкий бактеріостатичний вплив на *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia*

coli, *Pseudomonas aeruginosa*.

8. 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота (сполука ІІІб) на моделях ад'ювантного артрити та набряку легень у щурів виявляє виражену протинабрякову дію, що відповідає її протизапальним властивостям. На моделі ад'ювантного артрити 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота зменшує вміст простогландину E_2 в крові з $10,5 \pm 0,14$ нмоль/л до $5,57 \pm 0,10$ нмоль/л ($p \leq 0,001$) при $7,58 \pm 0,14$ нмоль/л в контролі, що відповідає ефектам диклофенаку натрію та целекоксибу та доводить антипростагландиновий механізм дії. Протизапальну дію досліджуваних сполук підтверджує достовірне зменшення вмісту лейкоцитів і серомукоїду в крові, нормалізація часу згортання крові, а також морфоструктури суглобів тварин.

9. Аналіз досліджень свідчить, що 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота у ряді похідних N-R-антранілових кислот найбільш відповідає вимогам для створення на її основі нових НПЗЗ.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чикіна О. Л. Синтез і дослідження біологічної активності 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот / О. Л. Чикіна, С. Г. Ісаєв, Г. П. Жегунова // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 13-17. (Особистий внесок : проведення експерименту, аналіз отриманих даних та написання статті).
2. Чикіна О. Л. Метиллові ефіри 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот, їх синтез та фармакологічна активність / О. Л. Чикіна, О. О. Павлій, С. Г. Ісаєв, О. М. Свечнікова, З. Г. Єрьоміна, О. В. Антоненко, Н. Л. Березнякова // Ліки. – 2006. – № 3-4. – С. 62-65. (Особистий внесок : проведення експерименту, аналіз отриманих даних та написання статті).
3. Чикіна О. Л. Методи синтезу, будова та біологічна активність заміщених 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти / О. Л. Чикіна, О. О. Павлій, Н. П. Кобзар, С. Г. Ісаєв, Г. П. Жегунова, О. В. Антоненко // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 68-73. (Особистий внесок : проведення експерименту, аналіз отриманих даних та написання статті).
4. Пат. №70684А Україна, МПК C07C229/58, A61K31/03,31/245. 3,5-дихлор-2[(3-(2'-нітрофеніл)-акрилоїламіно)]-бензойна кислота, яка виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та жовчогінну активність / Яременко В. Д., Ісаєв С. Г., Чикіна О. Л., Жегунова Г. П.; заявн. та патентоволод. НФаУ. – № 20031212131 ; заявл. 23.12.2003 ; опубл. 15.10.2004, Бюл. № 10. – 4 с. (Особистий внесок : участь у патентному пошуку, проведення експерименту, підготовка опису до патенту).
5. Пат. № 73669 Україна, МПК C07C229/58. A61K31/196, 3,5-дихлор-2[(3-(2'-метоксифеніл)-акрилоїламіно)]-бензойна кислота, яка виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та жовчогінну активність / Яременко В. Д., Ісаєв С. Г., Чикіна О. Л., Жегунова Г. П.; заявн. та патентоволод. НФаУ. – № 2004010519 ; заявл. 26.01.2004 ; опубл.

- 15.08.2005, Бюл. № 8. – 4 с. (Особистий внесок : участь у патентному пошуку, проведення експерименту, підготовка опису до патенту).
6. Пат. №73677 Україна, МПК C07C229/56, A61K31/196. 3,5-дихлор-2[(3-фенілакрилоїламіно)]-бензойна кислота, яка виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну, жовчогінну та протигрибкову активність / Яременко В. Д., Ісаєв С. Г., Павлій О. І., Чикіна О. Л., Жегунова Г. П.; заявл. та патентоволод. НФаУ. – № 2004021131 ; заявл. 17.02.2004 ; опубл. 15.08.2005, Бюл. № 8. – 4 с. (Особистий внесок : участь у патентному пошуку, проведення експерименту, підготовка опису до патенту).
 7. Пат. № 79903 Україна, МПК C07C229/00, C07C229/18, A61K 31/185. 5-бром-N-(2'-карбокси-4'бромфеніл)антранілова кислота, яка виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / Ісаєв С. Г., Кобзар Н. П., Чикіна О. Л., Жегунова Г. П., Бевз Н. Ю.; заявл. та патентоволод. НФаУ. – № a200600819 ; заявл. 30.01.2006 ; опубл. 25.07.2007, Бюл. № 11. – 4 с. (Особистий внесок : участь у патентному пошуку, проведення експерименту, підготовка опису до патенту).
 8. Пошук нових нестероїдних протизапальних засобів : інформ. лист / О. Л.Чикіна, С. Г. Ісаєв, Г. П. Жегунова. – Відділ оперативної поліграфії ЗАТ “ХІЦНТЕІ”. – Х., 2010. – № 1 – 4 с. (Особистий внесок : частина експериментальних досліджень, підготовка інформаційного листа до друку).
 9. Чикіна О.Л. Препаративні методи синтезу 3,5-динітро-N-фенілантранілової кислоти та їх фармакологічні властивості / О. Л. Чикіна, С. Г. Ісаєв, Г. П. Жегунова // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: матеріали всеукр. наук.-практ. семінару, 26 листопада 2004 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2004. – С. 182-185.
 10. Чикіна О. Л. Пошук біологічно активних сполук в ряду заміщених 3,5-дихлор-2-[3-(R-феніл)-акрилоїламіно]-бензойних кислот / О. Л. Чикіна, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко, Г. П. Жегунова // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок : матеріали наук.-практ. конференції з міжнар. участю, 2004 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – С. 29-31.
 11. Chikina E. L. Molecular design of effective antiflogistics, analgetics and diuretics in some 3,5-dichloride-N-phenilanthranilic acids / E. L. Chikina, S. G. Isaev, E. N. Svechnicova, G. P. Zhegunova // Proceedings of the IVTN-2004 Computer applications in scientific researches IVTN-2004. – Moskow, 2004. – P. 31.
 12. Чикіна О. Л. Протизапальні властивості комбінації мефенамінової кислоти з глюкозаміном / О. Л. Чикіна, В. Г. Євтушенко, Г. П. Жегунова // Наукові основи створення лікарських засобів : тези доповідей міжвузівської студ. наук. конф., 14-15 квіт. 2005 р., м. Харків. – Х. : Вид-во НФаУ, 2005, – С. 203.

13. Чикіна О. Л. Поглиблене вивчення специфічної активності 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілової кислоти / О. Л. Чикіна // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Укр. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна, 26 лют. 2009 р. – Х. : Вид-во НфаУ, 2009. – С. 120.
14. Чикіна О. Л. Заміщені 3,5-дибром-2-[3-(R-феніл)акрилоїламіно]-бензойних кислот, їх синтез та біологічна активність / О. Л. Чикіна, С. Г. Ісаєв, Г. П. Жегунова, О. А. Близнюк // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Укр. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна, 26 лют. 2009 р. – Х. : Вид-во НфаУ, 2009. – С. 58.

АНОТАЦІЯ

Чикіна О.Л. Фармакологічне дослідження нових похідних N-R-антранілових кислот, які виявляють протизапальну дію. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2010.

У дисертаційній роботі наведено результати скринінгу 50 похідних N-R-антранілових кислот. Встановлено 10 сполук, які є перспективними для пошуку і створення нових НПЗЗ. Доведено, що дані сполуки виявляють виражену антиексудативну, антиальтеративну, жарознижувальну, антипроліферативну, анальгетичну, антиоксидантну, діуретичну та антимікробну активність.

За даними аналізу була відібрана найбільш активна 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота (сполука ІІІб). Її специфічну активність вивчали на моделі ад'ювантного артриту та на моделі набряку легенів у щурів. Встановлено, що 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфеніл)антранілова кислота виявляє виражену протизапальну дію та відповідає вимогам для створення нових НПЗЗ на її основі.

Вивчення параметрів гострої токсичності досліджуваних похідних N-R-антранілових кислот дозволило віднести їх до класу малотоксичних або практично нетоксичних речовин за класифікацією К.К. Сидорова.

Ключові слова : похідні N-R-антранілових кислот, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), фармакологічна дія.

АННОТАЦИЯ

Чикина Е.Л. Фармакологическое исследование новых производных N-R-антраниловых кислот, которые проявляют противовоспалительное действие. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2010.

В диссертационной работе представлены результаты фармакологического скрининга 50 производных N-R-антраниловых кислот, позволяющего оценить их антиэкссудативную активность и острую токсичность. Экспериментально обосновано применение наиболее активного соединения 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловой кислоты (IIIб) для дальнейшего создания лекарственного препарата с противовоспалительными свойствами.

Изучение параметров острой токсичности производных N-R-антраниловых кислот позволило классифицировать их как малотоксичные или практически нетоксичные соединения по классификации К.К. Сидорова.

Для 10 наиболее активных соединений (производных 3,5-дибром- и 3,5-дихлор-2[3-(R-фенил)акрилоиламино]-бензойной кислоты, замещенных 3,5-динитро-N-фенилантраниловых кислот, замещенных 5-бром-N-(2'-карбоксифенил)антраниловых кислот), определено значение ED_{50} в интервале 7,2-10,9 мг/кг, LD_{50} – от 2720 до 5420 мг/кг. Терапевтический индекс находится в пределах 261,2-645,8, что свидетельствует о безопасности исследуемых соединений.

В ходе скрининговых исследований на модели каррагенинового отека 50 производных N-R-антраниловых кислот установлено, что 29 из них проявляют противовоспалительные свойства (10 превышают по активности мефенаминовую кислоту, и два производных 5-бром-N-(2'-карбоксифенил)антраниловой кислоты) превышают по активности диклофенак натрия).

Установлено, что 10 производных N-R-антраниловых кислот проявляют выраженные противовоспалительные свойства на моделях острого экссудативного воспаления, вызванного разными флогогенами.

На модели ватной гранулемы 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловая кислота (соединение IIIб) по скорости заживления раны достоверно превышает препараты сравнения диклофенак натрия и мефенаминовую кислоту в 2,4 и 1,9 раз соответственно. Активность других соединений можно оценить как умеренную.

На модели воспаления с выраженной фазой альтерации, вызванной раствором уксусной кислоты, изученные производные N-R-антраниловых кислот не проявили высокой антиальтеративной активности.

Производные N-R-антраниловых кислот проявили анальгетическую и жаропонижающую активность. 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловая кислота (соединение IIIб) оказывает выраженное анальгетическое и жаропонижающее действие и не уступает препаратам сравнения диклофенака натрия и метамизола натрия.

Исследуемые соединения N-R-антраниловых кислот проявляют антиоксидатные свойства. На модели тетрахлорметанового гепатита 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловая кислота (соединение IIIб) находится на уровне препаратов сравнения диклофенака натрия и витамина Е.

Все соединения проявили диуретическую активность.

In vitro установлена выраженная противогрибковая активность 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловой кислоты (соединение IIIб) в отношении *Candida albicans*, а также слабую бактериостатическую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Сравнительный анализ полученных результатов при изучении 10 отобранных веществ показал перспективность соединения IIIб – 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловой кислоты, поэтому его исследовали на различных моделях воспаления, адекватных заболеваниям человека: отек легких и адьювантный артрит. Установлено, что 5-бром-N-(2'-карбокси-5'-хлорфенил)антраниловая кислота на данных моделях оказывает выраженное противовоспалительное действие. Морфологические исследования подтвердили нормализацию гистоструктуры суставов крыс при действии выбранного соединения на модели адьювантного артрита.

Ключевые слова : производные N-R-антраниловых кислот, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), фармакологическое действие.

SUMMARY

Chikina O.L. Pharmacological research of new N-R- phenylanthranilic acid derivatives which have anti-inflammatory properties. – A manuscript.

Thesis for scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences in specialty 14.03.05 – Pharmacology. National University of Pharmacy, Kharkiv, 2010.

The results of pharmacological screening of 50 new N-R- phenylanthranilic acid derivatives were presented in this work. It has been determined It was proved, that 10 new N-R-phenylanthranilic acid derivatives have antiinflammatory, antialterative, reparative, anti-oxydant, analgetical, antipyretic, diuretic and bacteriostatic properties and low toxicity.

It is established that 10 derivative N-R-phenylanthranilic acid show the expressed anti-inflammatory properties on models of acute exudative inflammation caused by different pathogenous irritants.

Manifestations of antiproliferative, antialterative, analgetical, antipyretic, anti-oxidant, diuretic and bacteriostatic actions are proved at the researched derivatives. Specific activity of 5-brom-N-(2'-carboxy-5'-chlorphenyl) anthranilic acid was studied at adjuvant-induced arthritis model in rats and at edema of lungs model.

Studying the acute toxicity parameters of N-R- phenylanthranilic acid derivatives it was proved that they have low toxicity.

Key words : N-R-phenylanthranilic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDS), pharmacological activity.