

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДІВ ТА АМІДІВ (\pm)КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ

В.О.Ніколаєв, Б.А.Самура

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

У теперішній час спостерігається збільшення випадків розвитку остеоартрозів. Розвиток засобів транспорту призвів до зниження рухової активності, збільшенню маси тіла більше ніж у половини населення земної кулі [5].

Больовий синдром при остеоартрозі, особливо на початковій стадії хвороби, не такий сильний як при хронічних запальних ревматичних захворюваннях. Розвиток болю призводить до функціональних порушень діяльності серцево-судинної системи, системи дихання, травлення та ін. [3, 11]. Основним механізмом, який призводить до розвитку больового синдрому, вважається поступова деградація та зниження синтезу матриксу хрящу, втрачання їм своїх амортизаційних властивостей, порушення кісткового обміну з розвитком остеофітів [4, 12].

При остеоартрозі з розвитком синовіту застосовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які мають аналгетичні властивості [2, 9]. Тривале застосування неселективних НПЗЗ пов'язане з ризиком розвитку побічної дії: гастропатії, нефропатії, з погіршенням стану хворих артеріальною гіпертензією та серцево-судинною недостатністю, особливо у хворих похилого віку [7, 8]. Поява НПЗЗ, що пригнічують синтез циклооксигенази ЦОГ-2, дозволяє підвищити безпеку лікування цього контингенту хворих [10].

Аналгетичні ефекти НПЗЗ визначаються інгібуванням ферменту ЦОГ-2, а найбільш негативні побічні ефекти (пошкодження шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок і агрегації тромбоцитів), що часто зустрічаються,

інгібуванням ЦОГ-1. Особливо високий ризик ускладнень фармакотерапії НПЗЗ відзначається у осіб похилого віку [13, 14]. Тому останніми роками особлива увага привернута до розробки препаратів нового покоління.

Результати комп'ютерного прогнозу можливих видів фармакологічної активності свідчать про високу вірогідність у імідів та амідів (\pm)камфороної кислоти аналгетичної активності, що стало підставою для проведення даних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР "Створення нових лікарських препаратів" (№ державній реєстрації 0108U007008).

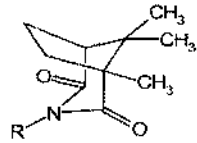
Метою данного дослідження було вивчення аналгетичної активності вперше синтезованих похідних імідів та амідів (\pm)камфороної кислоти в дослідах на лабораторних тваринах.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження було обрано 23 вперше синтезовані сполуки у ряду похідних імідів (табл. 1) та амідів (\pm)камфороної кислоти (табл. 2). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів дослідження, а чистота синтезованих сполук контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

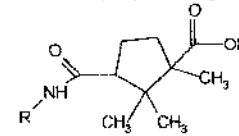
Скринінгові дослідження аналгетичної активності імідів та амідів (\pm)камфороної кислоти були проведені на моделі оцтових корчів, які викликали внутрішньочеревним введенням 0.75% оцтової кислоти білим щурах обох статей лінії Вістар масою 180-220 г у дозі 1 мл на 100 г маси тіла. У кожній групі було по сім тварин. Контрольним групам внутрішньочеревно вводили водний розчин 0.75% оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла щура, кількість корчів цієї групи приймали за 100%. Дослідним групам внутрішньочеревно вводили водні розчини досліджуваних сполук, з додаванням твіну-80, в дозі 0,01 ЛД₅₀, а через 30 хвилин вводили оцтову кислоту у дозі 1 мл на 100 г маси тіла щура та рахували корчі через 20 хвилин впродовж 20 хвилин [1, 6].

Похідні імідів(±)камфорної кислоти



Соед.	R	Соед.	R
Спол. 1		Спол. 9	
Спол. 2		Спол. 10	
Спол. 3		Спол. 11	
Спол. 4		Спол. 12	
Спол. 5		Спол. 13	
Спол. 6		Спол. 14	
Спол. 7		Спол. 15	
Спол. 8			

Похідні амідів(±)камфорної кислоти



Соед.	R	Соед.	R
Спол. 16		Спол. 20	
Спол. 17		Спол. 21	
Спол. 18		Спол. 22	
Спол. 19		Спол. 23	

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах згідно норм і принципів Директиви Ради ЄС з питань захисту хребтних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей.

Результати дослідів оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики за Ст'юdentом з використанням програмного забезпечення "Windows-XP", електронних таблиць Excel.

Отримані результати та їх обговорення

Отримані результати вивчення анальгетичної активності (табл. 3) похідних імідів (±)камфорної кислоти (спол. 1-15) та амідів (±)камфорної кислоти (спол. 16-23) показав, що всі досліджувані сполуки зменшували кількість оцтових корчів. Так, похідні імідів (±)камфорної кислоти виявляли більш виражений анальгетичний ефект.

гетичний ефект і зменшували кількість корчів на 16,5 - 68,9%. Найбільшу аналгетичну активність мала сполука 15 - 1,8,8-триметил-(3-бензтриазин-4-он)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон, яка у дозі 31,5 мг/кг зменшувала кількість корчів на 68,9%.

Таблиця 3

Аналгетична активність імідів та амідів (\pm)камфорної на моделі оцтових корчів

№	Шифр сполуки	Доза, мг/кг	Кількість корчів за 20 хвилин, $M \pm m$	% до контролю
1	Спол. 1	26,8	12,0 \pm 0,71	49,1
2	Спол. 2	18,3	12,71 \pm 0,81	52,0
3	Спол. 3	10,8	10,71 \pm 0,91	43,8
4	Спол. 4	11,3	17,43 \pm 0,67	71,4
5	Спол. 5	25,0	13,14 \pm 0,99	53,8
6	Контроль	-	24,43 \pm 0,61	100
7	Спол. 6	24,3	18,0 \pm 1,1	74,1
8	Спол. 7	31,8	20,29 \pm 1,19	83,5
9	Спол. 8	26,3	16,86 \pm 0,69	69,4
10	Спол. 9	18,8	17,86 \pm 0,69	73,5
11	Спол. 10	27,3	15,71 \pm 0,64	64,7
12	Контроль	-	24,29 \pm 1,07	100
13	Спол. 11	25,8	14,43 \pm 0,61	57,1
14	Спол. 12	50,0	17,29 \pm 0,64	68,4
15	Спол. 13	50,0	12,71 \pm 0,7	50,3
16	Спол. 14	23,3	10,86 \pm 0,69	43,0
17	Спол. 15	31,5	7,86 \pm 0,48	31,1
18	Контроль	-	25,29 \pm 1,01	100
19	Спол. 16	25,3	13,0 \pm 0,76	53,9
20	Спол. 17	30,8	17,43 \pm 0,93	72,2
21	Спол. 18	29,3	17,86 \pm 0,85	74,0
22	Спол. 19	24,9	17,43 \pm 0,73	72,2
23	Спол. 20	50,0	16,86 \pm 0,85	69,8
24	Контроль	-	24,14 \pm 1,07	100
25	Спол. 21	27,0	15,43 \pm 0,7	65,9
26	Спол. 22	25,2	15,0 \pm 0,76	64,0
27	Спол. 23	32,5	11,71 \pm 0,64	50,0
28	Диклофенак	8,0	10,8 \pm 0,69	46,1
29	Контроль	-	23,43 \pm 0,61	100

Серед імідів (\pm)камфорної кислоти з 1,2,3,4-тетрагідрохіназоліновим фрагментом найбільшу антиноцицептивну активність виявила сполука 14 яка містить 1'-метилспіро-2,4'-піперидиновий радикал і зменшує кількість корчів на 57,0%. Заміна 1'-метилспіро-2,4'-піперидинового радикалу (спол. 14) на кисень

(спол. 3), два метильні (спол. 1), 2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетилтіоловий (спол. 13), фенільний (спол. 2), 2-(5-бромтіеніл)-2-оксоетилтіоловий (спол. 5), меркаптовий (спол. 11), (3-бромфеніл)-2-оксоетилтіоловий (спол. 12), 4-нітрофенільний (спол. 8), 2-гідроксифенільний (спол. 6) та фурильний (спол. 7) радикали призводило до зменшення аналгетичної активності.

Серед похідних амідів (\pm)камфорної кислоти найбільшу аналгетичну активність виявляє сполука 23, яка містить бензтриазин-4-оновий фрагмент і зменшує кількість корчів на 50,0%.

Серед амідів (\pm)камфорної кислоти з 1,2,3,4-тетрагідрохіназоліновим фрагментом найбільшу аналгетичну активність виявила сполука 16, що містить диметиламінофенільний радикал і зменшує кількість корчів на 46,1 %. Заміна диметиламінофенільного радикалу (спол. 16) на пентаметиленовий (спол. 21), 2-гідрокси-3-метоксифенільний (спол. 19), індоліновий (спол. 17), метильний і фенільний (спол. 20) та фурильний (спол. 18) радикали призводило до зменшення аналгетичної активності.

Таким чином, похідні імідів та амідів (\pm)камфорної кислоти виявляють аналгетичну активність і представляють інтерес для подальшого цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних аналгетичних засобів.

Висновки

1. В ряду похідних імідів та амідів (\pm)камфорної кислоти найбільшу активність виявила сполука - 1,8,8-триметил-(3-бензтриазин-4-он)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон, що зменшує кількість оцтових корчів на 68,9% та чинить аналгетичну активність на рівні диклофенаку натрію.

2. Похідні імідів та амідів (\pm)камфорної кислоти є перспективною групою органічних сполук для подальшого вивчення цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних аналгетичних препаратів.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О.В. Стефанова]. - Київ : Авіцена, 2001. - С. 433-443.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.

Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.

3. Насонов Е.Л. Поражение желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л.Насонов, А.Е. Каратеев // Клиническая медицина. - 2000. - № 3. - С. 4-9.

4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л.Насонов// Российский медицинский журнал. - 2002. - Т. - 10, № 4. - С. 206-212.

5. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата / Е.Л.Насонов// Врач. - 2002. - № 4. - С. 15-19.

6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии. / Л.Н.Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. - 352 с.

7. Сороцкая В.Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н.Сороцкая, А.Е.Каратеев// Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 4. - С. 34-37.

8. Чичасова Н.В. Целебрекс в лечении заболеваний суставов у больных с факторами риска развития гастропатий и сердечно-сосудистой патологии / Н.В.Чичасова, Г.Р.Имаметдинова, Е.Л.Насонов// Научно-практическая ревматология. - 2004. - № 1. - С.39-42.

9. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L.J.Crofford, P.E.Lipsky, P.Brooks [e.a.]//Arthritis Rheum. - 2000.- Vol. 43. - P. 4-13.

10. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery / T.Minoru, U.Shiro, H.Kawata [e.a.]// Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. - 2006 - Vol. 26, № 9. - P. 360 - 365.

11. Sachs C. Oral analgesics for acute nonspecific pain / C.Sachs// Am. Fam. Physician. - 2005. - Vol 71. - P. 913-918.

12. Schmidt L.E. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury / L.E.Schmidt, K.Dalhoff// Hepatology. - 2005. - Vol. 41, № 1. - P. 26-31.

13. Wang P. Determination of ibuprofen in dog plasma by liquid chromatography and application in pharmacokinetic

studies of an ibuprofen prodrug in dogs / P.Wang, M.Qi, L.Liu, L.Fang //J. Pharm. Biomed. Anal. - 2005. - Vol. 38, № 4. - P. 714-719.

14. Wilcox C.M. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs / C.M.Wilcox, B.Cryer, G.Triadafilopoulos// J. Rheumatol, 2005. - Vol. 32, №11. - P. 2218-2224.

Резюме

Николаев В.О., Самура Б.А. Дослідження анальгетичної активності похідних імідів та амідів (\pm) камфорної кислоти.

Проведено вивчення анальгетичної активності 23 вперше синтезованих сполук у ряду похідних імідів та амідів (\pm) камфорної кислоти. Встановлено, що досліджувані сполуки зменшували кількість опігових корців на 16,5 - 68,9%. Найбільшу активність проявила сполука - 1,8,8-триметил-(3-бензтриазин-4-он)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон яка має анальгетичну активність на рівні диклофенаку натрію.

Ключові слова: іміди (\pm) камфорної кислоти, амідів (\pm) камфорної кислоти, анальгетична активність.

Резюме

Николаев В.А., Самура Б.А. Исследование анальгетической активности производных имидов и амидов (\pm) камфорной кислоты.

Проведено исследование анальгетической активности 23 впервые синтезированных соединений в ряду производных имидов и амидов (\pm) камфорной кислоты. Установлено, что изучаемые соединения уменьшали количество укусных корчей на 16,5 - 68,9%. Наибольшую активность проявило соединение - 1,8,8-триметил-(3-бензтриазин-4-он)-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион, который оказывал анальгетическую активность на уровне диклофенака натрия.

Ключевые слова: имиды (\pm) камфорной кислоты, амиды (\pm) камфорной кислоты, анальгетическая активность.

Summary

Nikolaev V.A., Samura B.A. Research of analgetic activity of derivatives of imides and amides (\pm) of camphoric acid.

Research of analgetic activity is conducted 23 the first synthesized compounds among derivatives imides and amides of (\pm) camphoric acid. It is set that the amount studied compounds diminished of number convulsions on 16,5 - 68,9%. Most activity was shown by compound - 1,8,8-trimethyl-(3-benztriazin-4-on)-3-azobicyclo[3.2.1]octane-2,4-dion and has analgetic activity at the level of dyclofenac sodium.

Key words: imides of (\pm) camphoric acid, amides of (\pm) camphoric acid, analgetic activity.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.Д.Лук'янчук