



Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Гостра токсичність похідних 5-тіозаміщених 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-(4H)-1,2,4-тріазолу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гостра токсичність, 1,2,4-тріазол, препарати похідні 1,2,4-тріазолу, мольна частка середньо летальної дози.

Дослідження гострої токсичності нових сполук можуть запобігти розробці сполук із високою фармакологічною активністю, які проявляють небажані фармакологічні властивості досліджуваних сполук. Тому на перших етапах досліджень уперше синтезованих сполук актуальним є вивчення їхньої гострої токсичності.

З метою вивчення фармакологічних властивостей синтезованих сполук досліджена гостра токсичність похідних 5-тіозаміщених 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-(4H)-1,2,4-тріазолу на білих нелінійних щурах за методом В. Б. Прозоровського (2007). Також виконано порівняльне оцінювання досліджених параметрів для вперше синтезованих похідних 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4H-1,2,4-тріазол-5-тіону та вже застосовуваних препаратів похідних 1,2,4-тріазолу.

Встановили, що гостра токсичність досліджуваних речовин знаходиться в межах від 331–713 мг/кг, що свідчить про їхню низьку токсичність і належність до IV класу токсичності.

Острая токсичность производных 5-тиозамещённых 3 (5-бромфуран-2-ил) -4-этил- (4H) -1,2,4-триазола

Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Исследование острой токсичности новых соединений могут предупредить разработку соединений с высокой фармакологической активностью, которые проявляют нежелательные фармакологические свойства исследуемых соединений. Поэтому на первых этапах исследований впервые синтезированных соединений актуально изучение их острой токсичности.

С целью дальнейшего изучения фармакологических свойств синтезированных соединений исследована острая токсичность производных 5-тиозамещённых 3-(5-бромфуран-2-ил)-4-этил-(4H)-1,2,4-триазола на белых нелинейных крысах по методу В. Б. Прозоровского (2007). Также проведена сравнительная оценка исследованных параметров для впервые синтезированных производных 3-(5-бромфуран-2-ил)-4-этил-4H-1,2,4-триазол-5-тиона и уже применяемых препаратов производных 1,2,4-триазола.

Установлено, что острая токсичность исследуемых веществ находится в пределах от 331–713 мг/кг, что свидетельствует об их низкой токсичности и принадлежности к IV классу токсичности.

Ключевые слова: острая токсичность, 1,2,4-триазол, препараты производные 1,2,4-триазола, мольная доля среднелетальной дозы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 88–92

The acute toxicity of 5-thio-substituted 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-ethyl-(4H)-1,2,4-triazole derivatives

Ye. S. Pruglo, A. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Aim. Research of the acute toxicity of new compounds could prevent the development of compounds with high pharmacological activity, which exhibit undesirable pharmacological properties. Therefore, on the first stages of research the study of the acute toxicity of new compounds is quite actual.

Methods and results. For further research of the pharmacological properties of the synthesized compounds the acute toxicity of 5-thio-substituted 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-ethyl-(4H)-1,2,4-triazole derivatives has been examined on white nonlinear rats by V. B. Prozorovskiy method (2007). The comparative evaluation of researched parameters for newly synthesized 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-5-thione derivatives and already applicable drugs, which are 1,2,4-triazole derivatives has been performed.

Conclusion. It has been established that the acute toxicity of the test compounds is in the ranges from 331 to 713 mg/kg, which indicates their low toxicity and classifies them to the IVth class of toxicity.

Key words: Acute Toxicity Test, 1,2,4-triazole, Pharmaceutical Preparations, Lethal Dose 50.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 2 (18): 88–92

Ступінь отруйності (токсичності) певних речовин здавна вимірювався його абсолютною кількістю, що викликає визначений фармакологічний ефект [3].

Ще Парацельс (1493–1541) вперше поставив на наукову основу проблему «доза – ефект», визначив хімічну природу отрут і сформулював своє третє правило: «Що є і що не є отрутою? Всі речовини є отрутами і не буває речовин без отруйності. Тільки доза визначає отруйність.» [1,2]

Більшість дослідників нині класифікують отрути по половинних смертельних дозах або концентраціях [3].

Дані досліджень гострої токсичності нових хімічних сполук та комбінацій уже відомих речовин передусім використовуються як основа для їх класифікації та створення рекомендацій щодо умов їхнього виробництва, транспортування, застосування, а також в інших цілях [4].

Дослідження гострої токсичності нових сполук можуть запобігти розробці сполук із високою фармакологічною активністю, що проявляють небажані фармакологічні властивості сполук, що досліджували. Отже, на перших етапах досліджень уперше синтезованих сполук актуальним є вивчення їх гострої токсичності.

Мета роботи

Вивчення гострої токсичності вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу, порівняльне оцінювання досліджених параметрів для вперше синтезованих похідних 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіону та вже застосовуваних препаратів похідних 1,2,4-тріазолу.

Матеріали і методи дослідження

Вивчення гострої токсичності виконували за експрес-методом В.Б. Прозоровського [5] на білих нелінійних щурах обох статей вагою 120–158 г. Використовували 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній із додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили шприцом (з дотриманням правил асептики та антисептики) лабораторним тваринам (внутрішньоочередово) у вигляді розчину, який готували в

дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини для водорозчинних, а важкорозчинні та нерозчинні вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, котру стабілізували твіном-80 із розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини. Спостереження здійснили через 24 години [4].

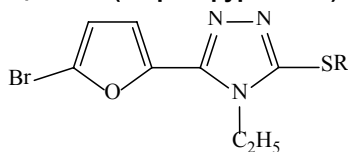
Об'єкт досліджень – похідні 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіону (табл. 1), а саме вихідний тіон (1а), його алкіл похідні (2а–2е), кетони (3а–3д) та спирти (4а, 4б), а також препарати похідні 1,2,4-тріазолу (табл. 2).

Результати та їх обговорення

Встановили, що найбільш токсичною серед досліджуваних сполук похідних 1,2,4-тріазолу виявилась 3-(5-бромфуран-2-іл)-5-(бутилтіо)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол (2а), LD₅₀ якого становить 331±32 мг/кг (1,00±0,10 ммоль/кг). Але якщо порівнювати вже застосовувані похідні 1,2,4-тріазолу в медичній практиці (табл. 2), то ця алкілпохідна сполука менш токсична, ніж анастразол (LD₅₀>50 мг/кг (0,17 ммоль/кг), рілмазофан (LD₅₀=91 мг/кг (0,19 ммоль/кг) та ітраконазол (LD₅₀>320 мг/кг (0,46 ммоль/кг), per os).

Таблиця 1

Хімічна будова 5-S-заміщених 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазолу



№ з/п	Сполука	R	Гостра токсичність, LD ₅₀	
			M±S _{LD50} , мг/кг	M±S _{LD50} , ммоль/кг
1	1а	H	485±110	1,77±0,40
2	2а	-C ₄ H ₉	331±32	1,00±0,10
3	2b	-C ₆ H ₁₃	624±140	1,74±0,39
4	2c	-C ₇ H ₁₅	713±86	1,92±0,23
5	2d	-C ₉ H ₁₉	607±130	1,52±0,32
6	2e	-C ₁₀ H ₂₁	450±54	1,09±0,13
7	3а		417±40	1,06±0,10
8	3b		661±64	1,61±0,16
9	3c		566±68	1,34±0,16
10	3d		566±68	1,42±0,17
11	4а		624±140	1,47±0,33
12	4b		607±130	1,52±0,32

Таблиця 2

Гостра токсичність і хімічна структура препаратів – похідних 1,2,4-тріазолу [6–12]

№ з/п	Непатентована назва	Структурна формула	Вид тварин і шлях уведення	Гостра токсичність
1	Анастразол		Щури перорально	LD ₅₀ >100 мг/кг
			Щури інтраперитонально	LD ₅₀ >50 мг/кг
			Собаки перорально	LD ₅₀ >45 мг/кг
2	Дапіпразол		Перорально миші, щури та кролі	LD ₅₀ =1189–2100 мг/кг
3	Лотрифен		Миші інтраперитонально	LD ₅₀ =1 г/кг
4	Рілмазофан		Щури перорально	LD ₅₀ =680 мг/кг
			Щури інтраперитонально	LD ₅₀ =91 мг/кг
			Щури підшкірно	LD ₅₀ =1600 мг/кг
			Миші перорально	LD ₅₀ =540 мг/кг
			Миші інтраперитонально	LD ₅₀ =72 мг/кг
			Миші підшкірно	LD ₅₀ =620 мг/кг
Собаки перорально	LD ₅₀ =1 г/кг			
5	Летрозол		Перорально миші	LD ₅₀ = 6000 г/кг
			Перорально щури	LD ₅₀ >2000 мг/кг
6	Флуконазол		Щури (жін.) перорально	LD ₅₀ =1575 мг/кг
			Щури (чол.) перорально	LD ₅₀ =1325 мг/кг
			Миші перорально	LD ₅₀ =1410 мг/кг
			Миші (чол.) перорально	LD ₅₀ =1520 мг/кг
			Собаки внутрішньовенно	LD ₅₀ >100 мг/кг
7	Ітраконазол		Щури перорально	LD ₅₀ >320 мг/кг
			Миші перорально	LD ₅₀ >320 мг/кг
			Щури внутрішньовенно	LD ₅₀ =40 мг/кг

Найменш токсичною серед досліджуваних речовин похідних 5-S-заміщених 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіону виявився 3-(5-бромфуран-2-іл)-5-гептилтіо-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол (**2с**), його LD₅₀ становила 713±86 мг/кг (1,92±0,23 ммоль/кг).

Порівнюючи мольні частки середньо летальної дози речовин та вже відомих препаратів похідних 1,2,4-тріазолу на прикладі щурів, яким вводилися сполуки перорально, встановили: найтоксичнішою виявився протипухлинний препарат анастразол (LD₅₀>100мг/кг, 0,34 ммоль/кг), не набагато менш токсичним виявився протигрибковий засіб ітраконазол (LD₅₀>320мг/кг, 0,46 ммоль/кг).

У рілмазофану мольна частка середньо летальної дози становила 1,43 ммоль/кг (LD₅₀=680 мг/кг), а у дапіпразолу з доволі низькою токсичністю 1189–2100 мг/кг мольна частка LD₅₀ становила 3,7 ммоль/кг, тоді як у флуконазолу мольна частка – в межах 4,53–5,39 ммоль/кг (LD₅₀=1325–1575мг/кг).

Найменш токсичним серед описаних препаратів похідних 1,2,4-тріазолу виявився летрозол із мольною часткою 7,01 ммоль/кг (LD₅₀>2000мг/кг).

Відзначимо, що всі досліджувані сполуки похідні 1,2,4-тріазолу під час внутрішньоочеревинного введення мають мольну частку середньо летальної дози в межах від 1,00 до 1,92 ммоль/кг.

Виконавши аналіз досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу, встановили деякі закономірності стосовно їхньої гострої токсичності та хімічної будови.

Отже, за даними гострої токсичності досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу встановили, що досліджувані кетони (**3с**, **3д**) менш токсичні, ніж відповідні спирти (**4а**, **4б**).

Серед досліджуваних алкілпохідних (**2а-2е**) з непарною кількістю атомів карбону у вуглеводневому ланцюзі під час його зменшення знижується токсичність. А у

випадку з парною кількістю атомів карбону токсичність зростає від гексилтіо до децилтіо та бутилтіозаміщених 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіону (**2б**, **2е**, **2а**).

Також встановили, що в ряду 5-S-заміщених-(4-R'-арилетанонів) похідних 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазолу (**3а**, **3б**, **3с**) введення за пароположенням феніларилетанону (**3а**) метоксифенільного замісника (спол. **3с**) супроводжується зменшенням токсичності від 417 мг/кг (1,06 ммоль/кг) до 566 мг/кг (1,34 ммоль/кг), а введення за цим положенням атома фтору токсичність зменшується до 661 мг/кг (1,61 ммоль/кг).

Висновки

1. Усі досліджувані похідні 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіону належать до класу малотоксичних речовин, їх LD₅₀ перебуває в межах 331–713мг/кг (1,00 до 1,92 ммоль/кг) та належать до сполук з IV класом токсичності.

2. Токсичність похідних 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіону залежить від хімічної структури речовин, що досліджували, так, введення за пароположенням 5-тіофеніларилетанону 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазолу метоксифенільного замісника супроводжується зменшенням токсичності від 417 мг/кг (1,06 ммоль/кг) до 566 мг/кг (1,34 ммоль/кг), а введення за цим же положенням атома фтору токсичність зменшується до 661 мг/кг (1,61 ммоль/кг).

3. Встановили, що за мольними частками середньо летальної дози вже відомих препаратів похідних 1,2,4-тріазолу (на прикладі щурів, яким вводилися сполуки перорально) найбільш токсичним виявився протипухлинний препарат анастразол (LD₅₀>100мг/кг, >0,34 ммоль/кг) і протигрибковий засіб ітраконазол (LD₅₀>320мг/кг, >0,46 ммоль/кг).

Список літератури

1. Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филатова. – М. : Медицина, 2002.
2. Gallo M.A. History and Scope of Toxicology / M.A. Gallo, J. Doull // Casarett and Doull's Toxicology: The Basic science of poisons / M.O. Amdur, J. Doull, C.E. Klassen (eds). – N.Y., 1991. – P. 3–11.
3. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / под ред. И.В. Санюцкого. – М. : Медицина, 1970.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
5. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2007. – Т. 7. – №3–4. – С. 2090–2120.
6. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01527.pdf.
7. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.bausch.com/portals/109/-/m/BL/United%20States/Files/MSDS/reveyesmsds.pdf>.

8. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://img1.guidechem.com/msds/pdf/66535-86-2.pdf>.
9. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.chemcas.com/msds/cas/msds136/85815-37-8.asp>.
10. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1356971.pdf>.
11. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/132.pdf.
12. Material safety data sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/TCI-10732.pdf>.

References

1. Kurlyandskij, B. A., & Filatova, V. A. (2002) *Obshchaya toksikologiya [General Toxicology]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Gallo, M. A., & Doull, J. (1991). History and Scope of Toxicology. The Basic science of poisons. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic science of poisons*. M.O. Amdur,

- J. Doull, C.E. Klassen (Eds), (P. 3–11). New York.
3. Sanockij, I. V. (Ed). (1970). *Metody opredeleniya toksichnosti v opasnosti khimicheskikh veshchestv (toksikometriya) [Methods for determination of toxicity and hazards of chemicals (Toximeter)]*. Moscow: Medicina [in Russian].
4. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
5. Prozorovskii, V. B. (2007) *Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovanij [Statistic processing of data of pharmacological investigations]*. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 7(3), 2090–2120. [in Russian].
6. Material safety data sheet Retrieved from http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01527.pdf.
7. Material safety data sheet Retrieved from <http://www.bausch.com/portals/109/-/m/BL/United%20States/Files/MSDS/reveyesmsds.pdf>.
8. Material safety data sheet Retrieved from <http://img1.guidechem.com/msdspdf/66535-86-2.pdf>.
9. Material safety data sheet Retrieved from <http://www.chemcas.com/msds/cas/msds136/85815-37-8.asp>.
10. Material safety data sheet Retrieved from <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1356971.pdf>.
11. Material safety data sheet Retrieved from http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/132.pdf.
12. Material safety data sheet Retrieved from <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/TCI-I0732.pdf>.

Відомості про авторів:

Пругло Є. С., к. фарм. н., старш. викладач каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: pruglo@i.ua.

Панасенко О. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Пругло Е. С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: pruglo@i.ua.

Панасенко А. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е. Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Pruglo Ye. S., Ph.D., Senior lecturer of Department of Toxicology and Inorganic Chemistry Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: pruglo@i.ua.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh Ye. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 11.02.2015 р.