



128 JAN 1991

MUTAGENIC AND ANTIBACTERIAL TESTS OF
NEWLY SYNTHESIZED SULFA DRUGS

SUWANNA NERAPATTANAKUL



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(TOXICOLOGY)

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

1990

16447

ชื่อวิทยานิพนธ์ การศึกษาฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ในการต่อต้านแบคทีเรีย ของ
สารสังเคราะห์ในกลุ่มยาซัลฟา

ผู้วิจัย สุวรรณ นีรพัฒน์กุล

ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พิษวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

อริษุทธ กลิ่นสุคนธ์, Sc.D.

ชัยวัฒน์ ต่อสกุลแก้ว, D.V.M., Ph.D.

ปัญญา เต็มเจริญ, D.V.M., M.Sc.

วันที่สำเร็จการศึกษา 25 พฤษภาคม พ.ศ. 2533

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เป็นการตรวจสอบฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารสังเคราะห์ 7 ชนิดในกลุ่มยาซัลโฟนาไมด์ ได้แก่ N⁴-acetyl sulfanilamide, N'-methyl sulfanilamide, N'-diethyl sulfanilamide, N⁴-acetyl-N'-methyl sulfanilamide, N⁴-acetyl-N'-diethyl sulfanilamide, 2-N⁴-acetyl sulfanilalamidopyridine และ 2-(p-nitrobenzenesulfoamido) pyridine ซึ่งได้ทดสอบแล้วว่ามิมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการสืบพันธุ์ของหนูพุกขาวเพศผู้ โดยวิธี Salmonella/mammalian microsome mutagenicity โดยใช้แบคทีเรีย S. typhimurium สายพันธุ์ TA 98 และ TA 100 และวิธี forward mutation โดยใช้แบคทีเรีย S. typhimurium สายพันธุ์ TM 677 ปรากฏว่า สารสังเคราะห์ทั้ง 7 ชนิด ไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย S. typhimurium ทั้งสายพันธุ์ TA 98 และ TA 100 เมื่อทดสอบโดยวิธีของ Ames ทั้งในระบบที่มีและไม่มีเอ็นไซม์จากตับของหนูพุกขาว (rat) ที่ถูกกระตุ้นให้ผลิตเอ็นไซม์ ด้วยสารพีซีบี (Polychlorinated biphenyl, PCB) มาก่อน และเมื่อทดสอบฤทธิ์ต่อกลายพันธุ์ของสารทั้ง 7 ชนิดที่มีต่อแบคทีเรีย S. typhimurium TM 677 ที่มีความต้านทานต่อ 8-azaguanine โดยวิธี forward mutation ทั้งในระบบที่มีและไม่มีเอ็นไซม์จากตับหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย PCB มาก่อน พบว่า N'-methyl sulfanilamide, N⁴ - acetyl-N'-methyl sulfanilamide,

N⁴-acetyl-N'-diethyl sulfanilamide มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรีย S. typhimurium TM 677 ทั้งในระบบที่มีและไม่มีเอ็นไซม์จากตับหนู สำหรับ N⁴-acetyl sulfanilamide, N'-diethyl sulfonamide, 2-(p-nitrobenzene sulfonamido) pyridine มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เมื่อทดสอบในระบบที่มีเอ็นไซม์จากตับหนูเท่านั้น ส่วนสาร 2-N⁴-acetyl sulfanilylamido pyridine ชนิดเดียวเท่านั้นที่ไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ต่อ S. typhimurium โดยวิธี forward mutation ทั้งในระบบที่มี และไม่มีเอ็นไซม์จากตับหนู

นอกจากนี้ยังได้ทดสอบถึงฤทธิ์ในการต่อต้านแบคทีเรียของสารสังเคราะห์ ทั้ง 7 ชนิดและสารสังเคราะห์ใหม่ในกลุ่มนี้อีก 3 ชนิด 2-(o-nitrobenzene sulfonamide) pyridine, 2-(p-toluene sulfonamido) pyridine และ N-2-pyridylsulfonamide โดยใช้วิธี standard disk diffusion ทดสอบกับแบคทีเรีย 5 สายพันธุ์ ได้แก่ Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Staphylococcus aureus ATCC 25923, Streptococcus faecalis และ Salmonella typhi และยีสต์ 1 สายพันธุ์ คือ Candida albican ATCC 10231 ปรากฏว่าสารสังเคราะห์ทั้ง 10 ชนิดไม่มีฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียทั้ง 6 สายพันธุ์นี้เลย

Thesis Title Mutagenic and antibacterial tests of newly synthesized sulfa drugs

Name Suwana Nerapattanakul

Degree Master of Science (Toxicology)

Thesis Supervisory Committee

Thirayudh Glinsukon, Sc.D.

Chaivat Toskulkao, D.V.M., Ph.D.

Punya Temcharoen, D.V.M., M.Sc.

Date of Graduation 25 May B.E. 2533 (1990)

ABSTRACT

Seven derivatives of sulfa drugs including N⁴-acetyl sulfanilamide, N'-methyl sulfanilamide, N'-diethyl sulfanilamide, N⁴-acetyl-N'-methyl sulfanilamide, N⁴-acetyl-N'-diethyl sulfanilamide, 2-N⁴-acetyl sulfanilyl-amidopyridine and 2-(p-nitrobenzenesulfonamido) pyridine which have an antifertility effect in experimental animals were studied for mutagenic activity to Salmonella typhimurium TA 98 and TA 100, a histidine revertant by Ames' test and to S. typhimurium TM 677 8-azaguanine (8-AG) resistance by forward mutation assay both in the absence and presence of polychlorinated biphenyl (PCB)-induced rat-liver postmitochondrial supernatant (PMS). The results showed that all of the seven compounds were not mutagenic to S. typhimurium TA 98 and TA 100 by using Ames' test in both systems. However, N'-methyl sulfanilamide, N⁴-acetyl-N'-methyl-sulfanilamide and N⁴-acetyl-N'-diethyl sulfanilamide showed mutagenic activity to S.

typhimurium TM 677 8-AG resistance by using forward mutation assay in both absence and presence of PCB-induced rat liver postmitochondrial supernatant, while N⁴-acetyl sulfanilamide, N'-diethyl sulfanilamide and 2-(p-nitrobenzene sulfonamido) pyridine exerted their mutagenic activity only in the presence of S9, but 2-N⁴-acetyl sulfanilylamidopyridine, had no mutagenic effect in both system.

These seven synthesized compounds together with another three synthesized compounds [2-(o-nitrobenzene sulfonamide) pyridine, 2-(p-toluene sulfonamido) pyridine, and N-2-pyridylsulfonamide] were also studied for antibacterial activity against six bacterial strains including Candida albican ATCC 10231, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Staphylococcus aureus ATCC 25923, Streptococcus faecalis and Salmonella typhi by using a standard disk diffusion method. The results showed that all of the ten compounds did not possess any antibacterial activity to all of the six bacterial strains in the testing conditions.