

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

(Окремий відбиток)

6

ВИДАВНИЦТВО  
„ЗДОРОВ'Я“

1973

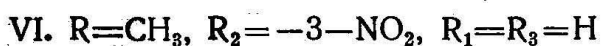
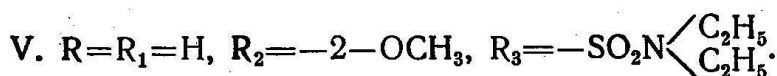
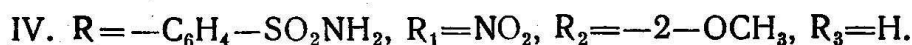
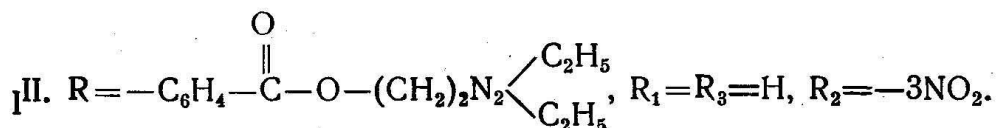
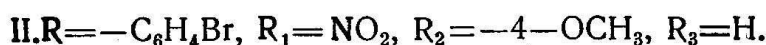
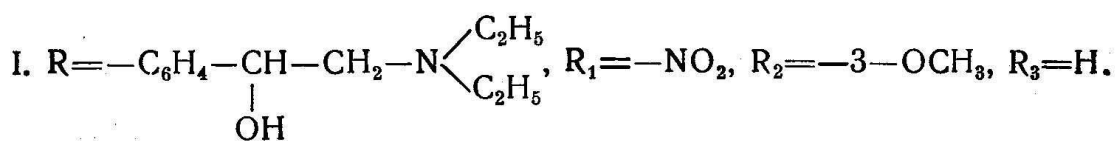
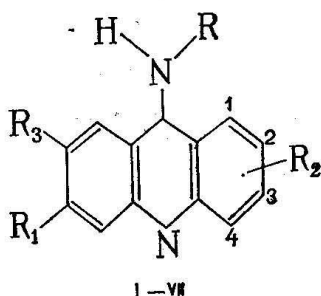
## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ АКРИДИНУ

О. М. ГАЙДУКЕВИЧ, Г. С. БАШУРА, І. М. ПЕРЦЕВ, О. Х. ПИМИНОВ,  
О. І. П'ЯТИКОП, Є. О. МІЩАНИНОВА

Харківський фармацевтичний інститут, Харківський науково-дослідний  
хіміко-фармацевтичний інститут, Харківський науково-дослідний  
шкірно-венерологічний інститут

Відомо, що деякі акридинові похідні мають високі антибактеріальні властивості (1, 3, 7), одночасно попереджають та змінюють стійкість різних мікроорганізмів до антибіотиків, які широко використовуються в медичній практиці (2). Крім того, вони діють на синьогнійну паличку, стійку до дії багатьох лікарських речовин, що застосовуються в дерматологічній практиці. Тому цікаво було вивчити антимікробну активність ряду похідних акридину і порівняти її з активністю вже відомих антисептичних засобів.

З цієї метою вивчалися такі речовини: хлористоводневий 3-метокси-6-нітро-9-[феніл-*n*-(1'-окси-2'-діетиламіноетил)-аміноакридин (I), 4-метокси-6-нітро-9-(*n*-бромфеніл)-аміноакридин (II), одержані описаними раніше методами (1, 7); хлористоводнева сіль діетиламіноетиламід-*N*-(3-нітроакридил)-*n*-амінобензойної кислоти (III), 2-метокси-6-нітро-9-(*n*-сульфамідофеніл)-аміноакридин (IV), 2-метокси-7-дітилсульфамідо-9-аміноакридин (V), 3-нітро-9-метил-аміноакридин (VI), одержані нами вперше, та хлористоводневий 9-метиламіноакридин (VII), синтезований за описаним в літературі методом (10).



Таблиця 1  
Склад мазевих основ в г

| Допоміжні речовини                | Мазеві основи |      |      |      |      |      |
|-----------------------------------|---------------|------|------|------|------|------|
|                                   | 1             | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
| Вазелін . . . . .                 | 90,0          | 10,0 | 62,8 |      |      |      |
| Вода . . . . .                    |               |      |      | 33,0 |      | 42,0 |
| Воски емульсійні *                |               |      | 7,0  |      |      | 4,0  |
| Гліцерин . . . . .                |               |      | 12,5 |      |      | 5,0  |
| Есилон-5 . . . . .                |               |      | 10,0 |      |      |      |
| Етилцелозольв . . . . .           |               |      |      |      |      | 5,0  |
| Ланолін . . . . .                 | 10,0          |      |      |      |      |      |
| Масло вазелінове . . . . .        |               | 60,0 | 7,5  | 25,0 |      |      |
| Масло маслинове . . . . .         |               |      |      |      |      | 10,0 |
| Натрію бензоат . . . . .          |               |      | 0,2  |      |      |      |
| Ніпагін . . . . .                 |               |      |      | 0,4  |      |      |
| ОС-20 ** . . . . .                |               |      |      |      |      | 4,0  |
| ПЕГ 400 . . . . .                 |               |      |      | 12,0 | 60,0 |      |
| ПЕГ 1500 . . . . .                |               |      |      |      |      | 30,0 |
| ПЕГ 4000 . . . . .                |               |      |      |      | 40,0 |      |
| Спирт цетостеариловий . . . . .   |               |      |      | 25,0 |      |      |
| Спирти шерстяного воску . . . . . |               | 6,0  |      |      |      |      |
| Твін 80 . . . . .                 |               |      |      | 2,0  |      |      |
| Церезин . . . . .                 |               | 24,0 |      |      |      |      |

\* Воски емульсійні: калієві солі фосфорних ефірів нижчих фракцій спиртів кашалотового жиру.

\*\* Оксіетильовані спирти кашалотового жиру з кількістю молів окису етилену 20.

Антибактеріальні властивості акридинових похідних визначали шляхом вимірювання їх дифузії з мазей в агаровий гель, який містив стафілокок-209 Р або синьогнійну паличку. Активність речовин, що вивчалися, порівнювали з активністю добре відомих антисептиків — борною кислотою та циміналом. Мазі з наведеними вище речовинами готували на різних мазевих основах, ґрунтуючись на тому, що останні беруть активну участь у фармакодинаміці мазей та можуть істотно впливати на їх фармакологічну дію.

В роботі використовувався мікробіологічний тест \*, який дозволяв з необхідною достовірністю провести порівняльне вивчення активності мазей, виготовлених на мазевих основах різноманітного складу.

Досліджувані мазі містили 1% похідних акридину, циміналу або борної кислоти. Мазеві основи готували за правилами фармацевтичної технології. Їх можна віднести до гідрофобних (№ 1), абсорбційних типу в/о (№ 2, № 4), водозмивних типу о/в (№ 3, № 6) та водорозчинних (№ 5) (див. табл. 1). Основа № 6 дозволяла досліджувати сполуки у вигляді пінних аерозолей.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Дигідрохлорид діетиламіноетиламіду-*N*- (3-нітроакридил) -*n*-амінобензойної кислоти (III). 1,23 г 3-нітро-9-хлоракридину (9) розчиняють у 7 г фенолу при 70°, потім додають 1,18 г β-діетиламіноетилового ефіру *n*-амінобензойної кислоти. Температуру підвищують до 100° і суміш продовжують перемішувати на протязі 2,5 год., після охолодження додають 10% розчин їдкого натрію до лужної реакції. Утворений маслоподібний продукт промивають

\* Мікробіологічний тест (5, 6, 13) був дещо видозмінений (12): замість поверхневого, використовували глибинне мікробне культивування.

гарячою водою, просушують у вакуум-ексикаторі, розчиняють в абсолютному етанолі і через розчин пропускають сухий водню хлорид, а утворений оранжевий осад дигідрохлориду перекристалізують з етанолу. Одержують 1,9 г речовини, т. топл. 235° (розкл.).

Знайдено (в %): N 11,10. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. 2HCl.  
Вираховано (в %): N 11,02.

2-метокси-6-нітро-9-(*n*-сульфамідофеніл)-аміноакридин (IV). 4,0 г 2-метокси-6-нітро-9-хлоракридину (8) розчиняють у 15 г фенолу при 70°, потім додають 2,5 г *n*-амінобензолсульфаміду, підвищують температуру до 100° і продовжують перемішувати 2 год., після чого до суміші додають 10% розчин їдкого натрію, а осад, що випав, промивають водою, ефіром та перекристалізують з диметилформаміду. Одержують 3,4 г речовини з т. топл. 203—205°.

Знайдено (в %): N 13,31. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S.  
Вираховано (в %): N 13,27.

2-метокси-7-діетилсульфамідо-9-аміноакридин (V). 1,85 г 2-метокси-7-діетилсульфамідо-9-хлоракридину (11) розчиняють у 6 г фенолу при 70°, потім швидко додають 1,5 г карбонату амонію, підвищують температуру до 100° та перемішують на протязі години. До реакційної суміші додають 10% розчин їдкого натрію, а осад, що випав, відфільтровують, екстрагують 10% розчином оцтової кислоти та знову фільтрують. Фільтрат нейтралізують їдким натрієм, а одержаний осад перекристалізують з водного ацетону. Одержують 1,2 г речовини з температурою топлення 215—217°.

Знайдено (в %): N 10,54. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S.  
Вираховано (в %): N 10,62.

3-нітро-9-метиламіноакридин (VI). У фенолі розчиняють 6,2 г 3-нітро-9-феноксіакридину (7) і при перемішуванні додають 2,5 г хлористоводневого метиламіну. Швидко підвищують температуру до 100°, продовжуючи перемішувати ще 1,5 години. Після охолодження суміш обробляють 10% розчином їдкого натрію. Осад, що випав, відфільтровують, промивають теплою водою, висушують та кристалізують з ацетону. Одержують 4 г речовини з т. топл. 184°.

Знайдено (в %): N 16,69. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.  
Вираховано (в %): N 16,60.

### Визначення антимікробної активності синтезованих речовин з мазей

Про антимікробну активність досліджуваних речовин судили за їх дифузією з мазей в агаровий гель, яку контролювали шляхом вимірювання зони затримки росту тест-мікроба. Величина зон затримки росту мікробів залежала від ступеня звільнення речовини мажевою основою. Її вимірювали після інкубації агаризованого середовища із зразками мазей при 37° протягом 24 годин. Діаметр лунок, в які вміщують зразки мазей, були стандартні і мали розмір 8±0,2 мм.

Величини зон затримки росту тест-мікроба, одержані при дифузії одного й того ж зразка мазі, можуть коливатися внаслідок ряду причин, тому дослід з кожним зразком мазі повторювали тричі, після чого визначали середньоарифметичну величину діаметра зони та помилки визначення. Математико-статистичну обробку одержаних результатів, наведених в таблиці 2, проводили за методом Монцевічуте-Ерінгене (4).

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, дифузія досліджуваних сполук, а отже, і їх антимікробна активність, в значній мірі залежить

Таблиця 2

Антимікробна активність похідних акридину в 1% мазях, виготовлених на різноманітних основах\*

| Речовина |   | Мазеві основи |      |      |      |      |      |
|----------|---|---------------|------|------|------|------|------|
|          |   | 1             | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
| I        | а | 13,3          | 14,0 | 15,3 | 19,0 | 20,0 | 16,0 |
|          | б | 14,6          | 15,3 | 24,0 | 17,3 | 0    | 19,7 |
| II       | а | 13,7          | 0    | 0    | 14,3 | 0    | 15,3 |
|          | б | 19,3          | 0    | 0    | 12,3 | 13,6 | 0    |
| III      | а | 23,7          | 0    | 0    | 18,3 | 15,0 | 14,0 |
|          | б | 13,6          | 0    | 0    | 0    | 14,7 | 0    |
| IV       | а | 13,3          | 0    | 0    | 13,3 | 16,3 | 0    |
|          | б | 17,3          | 0    | 0    | 12,9 | 0    | 0    |
| V        | а | 15,7          | 0    | 11,3 | 13,7 | 12,7 | 14,3 |
|          | б | 18,3          | 0    | 0    | 0    | 0    | 19,3 |
| VI       | а | 17,0          | 12,7 | 13,7 | 20,0 | 18,3 | 19,3 |
|          | б | 16,6          | 0    | 21,0 | 0    | 17,3 | 19,6 |
| VII      | а | 16,0          | 16,0 | 34,3 | 24,0 | 24,3 | 20,3 |
|          | б | 14,6          | 0    | 43,3 | 36,3 | 19,3 | 44,6 |
| Ц        | а | 29,3          | 13,7 | 11,3 | 16,3 | 24,3 | 14,3 |
|          | б | 11,3          | 0    | 0    | 14,0 | 13,6 | 0    |
| БК       | а | 13,3          | 0    | 17,3 | 16,3 | 15,3 | 15,0 |
|          | б | 19,6          | 0    | 16,3 | 15,3 | 13,6 | 18,7 |

\* В усіх дослідах середня помилка середньоарифметичного визначення була 0,3—0,4.

Умовні скорочення: а — зона затримки росту стафілокока 209 Р (у мм), б — зона затримки росту синьогнійної палички (у мм), 0 — відсутність затримки росту, Ц — циміналь, БК — борна кислота.

від хімічної структури похідних акридину, а також від складу маzewої основи.

Визначення антимікробної активності наведених сполук методом серійних розведень виявило найбільшу активність I та VI речовин (1, 7). В мазях, що вивчалися, найефективнішими були сполуки VI та VII, які легше, ніж інші, дифундують з мазевих основ. Напевне, швидкість дифузії, а отже, й активність сполук, збільшується при зменшенні поверхні їх молекул та із збільшенням розчинності їх у воді. Присутність в 9-му положенні молекули акридину об'ємних замісників значно знижує швидкість дифузії.

По відношенню до стафілокока найбільшу антимікробну активність мали 1% мазі, що містили речовину VII, та виготовлені на мазевих основах № 3, 4 і 6. Мазі на основі № 3 були найефективнішими. Їх активність при вивченій концентрації в 1,5—2 рази перевищувала активність мазей, що містили циміналь або борну кислоту; мазі з іншими похідними акридину були дещо менш активними і відповідали приблизно активності мазей з циміналем та борною кислотою.

По відношенню до синьогнійної палички ці ж мазі були також у два рази ефективніші, за винятком мазі на основі № 5.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що хлористоводневий 9-метиламіноакридин має в 1,5—2 рази більшу активність на стафілокок і в 2 рази на синьогнійну паличку, ніж інші похідні акридину, борна кислота та циміналь.

2. Показано, що вивільнення антибактеріальних речовин з основ різної хімічної природи проявляється по-різному. Склад основ для кожної антибактеріальної речовини повинен підбиратися експериментально.

3. Визначено, що найбільш придатною основою для хлористоводневого 9-метиламіноакридину є емульсійна основа типу о/в, яка складається з вазелінової олії, есилону-5, емульсійних восків, гліцерину та води, а також основа пінного аерозолю, до складу якої входить ОС-20, гліцерин, маслинова олія, емульсійні воски, поліетиленоксид-1500, етилцелозольв та вода.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукевич А. Н., Сухомлинов А. К., Гончаров А. И., Сачко Т. С., Хим-фарм. журнал, 1972, № 1, 29.—2. Кожухарь И. Г., Черномордик А. Б., Антибиотики, 1967, № 8, 715.—3. Майофис О. С., Химия и технология химико-фармацевтических препаратов, «Медицина», 1964, 343.—4. Монцевичуте-Эрингене Е. В., Патол. физиология и эксперимент. терапия, 1964, № 4, 71.—5. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравйов И. А., Пиминов О. Х., Фармацевтический журнал, 1972, № 4, 7.—6. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравйов И. А., Пиминов О. Х., там же, 1972, № 5, 6.—7. Сухомлинов А. К., Гайдукевич А. Н., Гончаров А. И., Холупяк И. Ю., Хим-фарм. журнал, 1971, № 2, 31.—8. Сухомлинов А. К., Максимец В. П. ХГС, 1965, № 1, 92.—9. Топчиев К. С., Ставровская В. И., Бехли А. Ф., ЖПХ, 1946, XIX, № 12, 1344.
10. Acheson R. M., Burstall M. L., Lefford C. W., Sanson B. F., J. Chem. Soc., 1954, 3742.—11. Basu Das Yupta, J. Ind. Chem. Soc., 1939, 16, 100.—12. Ullmann E., Thoma K., Arzneimittell-Forsch., 1959, 9, 708.—13. Zathurecky Z., Millichar M., Gruntova Z., Sanda M., Mastove Zaklady a masti súčasnej dermatoterapie, Bratislava, 1966.

Надійшла 20.II 1973 р.

#### A STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME ACRYDIN DERIVATIVES

A. N. GAIDUKEVICH, G. S. BASHURA, I. M. PERTSEV, A. F. PIMINOV,  
A. I. PIATIKOP and E. A. MESHCHANINOVA

*Kharkov Pharmaceutical Institute, Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institute  
and Kharkov Research Dermato-Venerological Institute*

#### SUMMARY

Results of determination of the antimicrobial activity of some synthesized acrydin derivatives from various ointment bases against *Bacillus pyocyaneus* and *Staphylococcus P-209* indicate that some of them are more efficient than boric acid and cyminal.

The antimicrobial activity is to a major extent determined both by the chemical structure of these solutions and physico-chemical nature of the ointment base.