

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ε-АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ

*В.П.Черних, А.І.Березнякова, О.А.Бризицька, В.В.Васильєва, В.В.Готовкіна*

Національна фармацевтична академія України

*Ключові слова: ε-амінокапронова кислота та її похідні; біологічна активність*

*Наведені результати фармакологічних досліджень 27 вперше синтезованих похідних ε-амінокапронової кислоти, які у своєму складі мають арилсульфонільний фрагмент. У результаті вивчення гемостатичної, протизапальної, антигіпоксичної, антимікробної активності, токсичності та впливу на гемопоєз виявлені дві речовини (N-(p-нітробензолсульфоніл)-6-амінокапронова кислота та натрієва сіль N-(p-метоксикарбоніламінобензолсульфоніл)-6-амінокапронової кислоти), які мають широкий спектр фармакологічної дії і є перспективними для подальшого дослідження як потенціальні лікарські препарати.*

ε-Амінокапронова кислота (ε-АКК) — гемостатичний препарат, який застосовують у медичній практиці як інгібітор фібринолітичної активності крові [1] і тканинного фібринолізу.

N-Ацильний похідний ε-АКК — препарат “Ацемін” застосовують як ефективний лікарський засіб, що чинить на організм репаративну дію [6]. Антифібринолітичної активності препарат не проявляє.

Було доцільним дослідження фармакологічної активності похідних ε-АКК, які у складі молекули містять арилсульфонільний фрагмент. З цією метою на кафедрі органічної хімії НФАУ було синтезовано понад 50 N-арилсульфопохідних ε-АКК [10].

Для 27 не описаних у літературі сполук був проведений первинний фармакологічний скринінг на виявлення антимікробної, гемостатичної, протизапальної, антигіпоксичної та імунотропної активності. Також був досліджений вплив цих сполук на гемопоєз і визначена їх токсичність.

### Матеріали та методи

Гемостатичну активність сполук досліджували за терміном зсідання крові білих безпородних

щурів вагою 200-220 г. Препаратом порівняння була ε-АКК. Сполуки вивчали в дозах, еквімолекулярних ефективній дозі ε-АКК (ЕД<sub>50</sub> ε-АКК = 100 мг/кг) [5].

Протизапальну дію (антиексудативну активність) синтезованих речовин досліджували *in vivo* на білих безпородних щурах вагою 200-230 г. Обчислювали різницю між розмірами набряку лапки щура, якому вводили досліджувану сполуку, з набряком лапки контрольної тварини і порівнювали з дією еталонного препарату — “Вольтарену”. Сполуки вивчали в ЕД<sub>50</sub> (ЕД<sub>50</sub> вольтарену — 8 мг/кг) [3].

Антигіпоксичну активність сполук досліджували спектрофотометричним методом в умовах гострої гемічної гіпоксії на білих безпородних мишах вагою 16-18 г в ЕД<sub>50</sub> (ЕД<sub>50</sub> ГОМК — 200 мг/кг) [1]. Про наявність антигіпоксичного ефекту судили за терміном життя мишей, яким вводили синтезовані речовини, у порівнянні з інтактними тваринами.

Вплив сполук на гемопоєз вивчали на білих безпородних щурах вагою 200-220 г. Речовини вводили в еквімолекулярних дозах по відношенню до ефективної дози препарату порівняння — “Ме-

тилурацилу” (ЕД<sub>50</sub> метилурацилу — 210 мг/кг) [5].

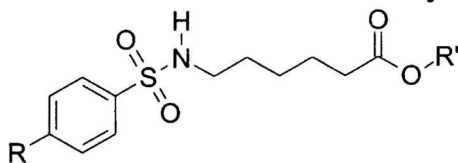
Мікробіологічні дослідження сполук здійснювали за методом двократних серійних розведень за допомогою набору еталонних штамів: *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *Ps.aerugen.* ATCC 25853, *Bac.subtilis* ATCC 6633, інкульованих у стандарті 1x10<sup>6</sup> мікробних тіл добових агарових культур. Для досліджень використовували розчин речовин у диметилсульфоксиді (ДМСО) [4].

Дослідження гострої токсичності проводили на безпородних білих мишах вагою 20±2 г. Розчинні у воді сполуки вводили внутрішньоочеревинно. Нерозчинні у воді речовини давали тваринам *per os* у вигляді дрібнодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Об'єм дози складав 0,5 мл. Розрахунок середньосмертельної дози здійснювали за методом Б.М.Штабського та співавт. [10].

### Результати та їх обговорення

У результаті визначення гемостатичної активності досліджуваних сполук було встановлено, що ε-арилсульфамілкапронові кислоти (I) проявляють виражену здатність скорочувати термін зсідання крові в 1,5 рази в порівнянні з інтактними тваринами і за сво-

## Гемостатична активність сполук



Сполука	R	R'	Показники активності	
			$x \pm S_x^*$ (с)	%**
Ia	H	H	116,8 $\pm$ 3,27	↓ 46,2
Id	NO <sub>2</sub>	H	116,2 $\pm$ 1,92	↓ 46,5
IIIб	Cl	CH <sub>3</sub>	113,8 $\pm$ 0,84	↓ 47,6
IVг	CH <sub>3</sub>	Mg	308,6 $\pm$ 2,70	↑ 42,1
IVi	NHCOOCH <sub>3</sub>	D-глюкозиламоній	295,8 $\pm$ 1,72	↑ 36,2
$\epsilon$ -АКК	-	-	112,0 $\pm$ 2,90	↓ 48,4
Контроль	-	-	217,2 $\pm$ 2,28	100

Примітки: \* —  $p < 0,05$  відносно контролю; \*\*↑ — збільшення часу кровотечі відносно контролю; \*\*↓ — зменшення часу кровотечі відносно контролю.

ею активністю наближаються (а деякі й ідентичні)  $\epsilon$ -АКК.

У N-арилсульфокапролактамів (II), солей (IV) та ефірів N-арилсульфоніл-6-амінокапронової кислоти (III) вплив на здатність крові зсідатися виявлений не був. Винятком служить метиловий ефір N-(п-хлорбензолсульфоніл)-6-амінокапронової кислоти (IIIб), який за гемостатичною дією дорівнює  $\epsilon$ -АКК.

У ході дослідження було встановлено, що сполуки IVг та IVi збільшують термін кровотечі у 1,5-2,5 рази в порівнянні з контролем. Значення гемостатичної активності сполук наведені в табл. 1.

Вивчення протизапальної активності синтезованих речовин

показало, що ефіри, кислоти та N-арилсульфокапролактамі протизапальної дії не проявляють. Таку дію чинять солі відповідних кислот (табл. 2). Так, дві сполуки IVб та IVе проявляють антиексудативну активність, яка дорівнює дії вольтарену.

Незважаючи на те, що ефективна доза сполуки IVб у 1,25 рази, а сполуки IVе в 1,75 разів більша, ніж у вольтарену, обидві сполуки в порівнянні з ним практично не токсичні. Так, сполука IVб у 80,4 рази, а сполука IVе у 62,5 разів менш токсичні, ніж препарат порівняння. За широтою терапевтичної дії сполука IVб у 64,3 рази, а сполука IVе у

35,7 разів перевершують вольтарен.

Слід відмітити, що група N-арилсульфокапролактамів чинить прозапальну дію, збільшуючи карагеніновий набряк лапки щура в 2-3 рази в порівнянні з контролем.

З 27 вивчених на антигіпоколичну активність сполук лише одна (Id) збільшувала термін життя експериментальних тварин у 1,5 рази у порівнянні з контролем (табл. 3).

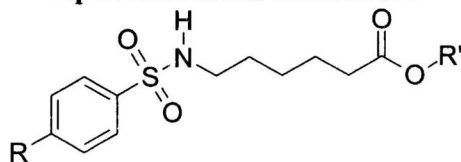
Ефективна доза сполуки Id у 1,5 разів більша, ніж у оксиду натрію (ГОМК). Проте ця сполука у 2,4 рази менш токсична, ніж препарат порівняння. За широтою терапевтичної дії сполука Id перевершує оксиду натрію.

У процесі дослідження було встановлено, що похідні  $\epsilon$ -АКК впливають на периферійну систему крові таким чином: ефіри кислот та N-арилсульфокапролактамі суттєво не змінюють кількості еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну в порівнянні з контролем і не впливають на швидкість зсідання еритроцитів (ШОЕ). Синтезовані  $\epsilon$ -арилсульфамілкапронової кислоти (сполуки Ia, Id) та їх солі (IVг, IVж) збільшують кількість еритроцитів у середньому в 1,2 рази, а кількість гемоглобіну — в 1,1-1,3 рази (табл. 4). Статистично істотна дія на лейкопоз і ШОЕ виявлена не була.

Було встановлено, що  $\epsilon$ -арилсульфамілкапронової кислоти та N-арилсульфокапролактамі мікробіологічної активності не проявляють.

Таблиця 2

## Протизапальна активність

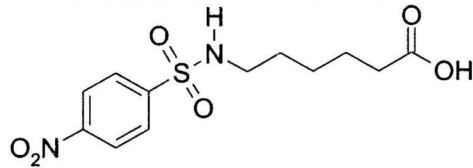


Сполука	R	ED <sub>50</sub> , мг/кг	$x \pm S_x^*$ , с	Активність, %	LD <sub>50</sub> , мг/кг per os	Терапевтичний індекс	Відносний терапевтичний індекс
IVб	CH <sub>3</sub>	10	0,33 $\pm$ 0,08	58,8	9000	900	64,3
IVе	NHCOOCH <sub>3</sub>	14	0,30 $\pm$ 0,07	62,5	6998	499,9	35,7
Вольтарен	-	8	0,30 $\pm$ 0,07	62,5	112	14	1
Контроль	-	-	0,80 $\pm$ 0,16	100	-	-	-

\* $p < 0,05$  відносно контролю.

Таблиця 3

## Антигіпоксична активність

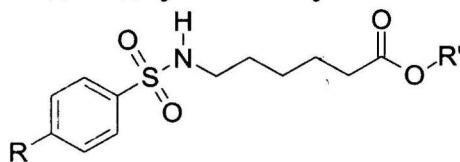


Сполука	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг	$x \pm S_x^*$ , с	Активність, %	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг per os	Терапевтичний індекс	Відносний терапевтичний індекс
Ід	302	50,2 $\pm$ 1,2	47,2	9000	29,8	1,6
ГОМК	200	64,0 $\pm$ 1,1	87,7	3700	18,5	1
Контроль	-	34,1 $\pm$ 1,2	100	-	-	-

\* $p < 0,05$  відносно контролю.

Таблиця 4

## Вплив досліджуваних сполук на гемопоез

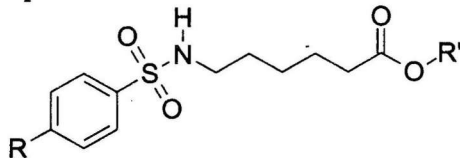


Сполука	R	R'	Еритроцити		Гемоглобін		Лейкоцити		Швидкість осідання еритроцитів	
			кількість еритроцитів, г/л	активність, %*	кількість гемоглобіну, ммоль/л	активність, %*	кількість лейкоцитів, г/л	активність, %*	мм/год	активність, %*
Ia	H	H	7,25 $\pm$ 0,13	$\uparrow$ 12,1	16,6 $\pm$ 1,0	$\uparrow$ 29,7	11,70 $\pm$ 1,21	$\downarrow$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,30	0
Ід	NO <sub>2</sub>	H	7,10 $\pm$ 0,10	$\uparrow$ 9,7	14,6 $\pm$ 0,5	$\uparrow$ 14,1	11,75 $\pm$ 1,5	0	2,0 $\pm$ 0,21	$\uparrow$ 11,1
IVг	CH <sub>3</sub>	Mg	7,24 $\pm$ 0,14	$\uparrow$ 11,7	14,1 $\pm$ 1,1	$\uparrow$ 10,2	11,77 $\pm$ 1,2	$\uparrow$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,32	$\uparrow$ 5,5
IVж	Br	D-глюкозиламоній	7,33 $\pm$ 0,11	$\uparrow$ 13,3	15,5 $\pm$ 0,2	$\uparrow$ 21,1	11,80 $\pm$ 1,1	$\uparrow$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,40	$\uparrow$ 16,6
Контроль			6,47 $\pm$ 0,11	100	12,8 $\pm$ 0,1	100	11,75 $\pm$ 0,09	100	1,8 $\pm$ 0,20	100

Примітка: \* $\uparrow$  — активність вища у відношенні контролю; \* $\downarrow$  — активність нижча у відношенні контролю.

Таблиця 5

## Антимікробна активність синтезованих сполук



Сполука	R	R'	Мінімальна пригнічуюча концентрація, мкг/мл			
			S.aureus, мкг/мл	E.coli, мкг/мл	Bac.subtilis, мкг/мл	Ps.aerugen., мкг/мл
IIIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	250,0	125,0	62,5	62,5
IIIг	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	250,0	62,5	62,5	62,5
IVв	CH <sub>3</sub>	K	125,0	62,5	62,5	62,5
IVe	NHCOOCH <sub>3</sub>	Na	125,0	125,0	62,5	62,5
ДМСО (контроль)	-	-	250,0	125,0	125,0	125,0

Вибіркову бактеріостатичну активність у відношенні сінної та синьогнійної паличок проявляють

сполуки IIIa і IVe. Широку бактеріостатичну активність у відношенні кишкової, сінної та синьогнійної паличок проявляють сполуки IIIг та IVв у дозі 62,5 мкг/мл (табл. 5).

гнійної паличок проявляють сполуки IIIг та IVв у дозі 62,5 мкг/мл (табл. 5).

При дослідженні токсичності для I, II та III класів сполук не було можливості визначити середньосмертельну дозу, оскільки всі тварини до кінця строку спостереження були живі і почувалися добре. Отже, ці сполуки практично нешкідливі (класифікація К.К.Сидорова) [7]. Солі IV, які вводили тваринам внутрішньоочеревинно, належать до відносно нешкідливих речовин. Так, LD<sub>50</sub> для сполуки IVe складає 6998 мг/кг.

Таким чином, дослідження 27 не описаних у літературі похідних ε-АКК на наявність гемостатичної, протизапальної, антигіпоксичної, антимікробної дії та впливу на гемопоез дозволило встано-

вити, що дві сполуки проявляють широкий спектр фармакологічної дії.

Так, N-(п-нітробензолсульфоніл)-6-амінокапронова кислота проявляє гемостатичну дію, яка до рівнює активності ε-АКК, впливає на гемопоез, збільшуючи кількість еритроцитів у середньому в 1,2 рази, а гемоглобіну — в 1,1-1,3 рази; проявляє репаративну дію в 1,4 рази більшу, ніж метилурацил і має антигіпоксичну активність.

Протизапальна активність натрієвої солі N-(п-метоксикарбоніл-амінобензолсульфоніл)-6-амінокапронової кислоти наближається до активності вольтарену. Однак, на відміну від нього сіль проявляє також вибіркву бактеріостатич-

ну дію на сінну та синьогнійну палички.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведений біологічний скринінг 27 не описаних у літературі похідних ε-амінокапронової кислоти. Вивчені гемостатична, протизапальна, антигіпоксична, антимікробна дії сполук та їх вплив на гемопоез, а також визначена токсичність досліджених сполук.

2. Встановлено, що дві сполуки — N-(п-нітробензолсульфоніл)-6-амінокапронова кислота і натрієва сіль N-(п-метоксикарбоніл-амінобензолсульфоніл)-6-амінокапронової кислоти є перспективними для наступного дослідження як потенційні лікарські препарати.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Вицкова Т.Ю., Башкатова В.Т., Скворцова В.И. Росс. нац. конгресс "Человек и лекарства". — Кн. 5. — М., 1998. — С. 8.
2. Гацура В.В., Саратиков А.С. Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии. — Томск: Изд-во ТГУ, 1977. — 156 с.
3. Дрогозов С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др. Метод. рекомен. — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 40 с.
4. Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Мн.: Вышейш. школа, 1995. — С. 175-192.
5. Максимов Ю.Н., Лановенко И.И. Метод. рекомен. — К.: ФК МЗ Украины, 1995. — 12 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. Изд. 13-е. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 2. — 592 с.
7. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных веществ. — М., 1979. — №13. — С. 47-51.
8. Тригубенко А.И., Мусяенко В.И. //Вопр. гематол. и переливания крови. — 1990. — №7. — С. 143-145.
9. Черних В.П., Бризицька О.А., Сальников А.В. та ін. //Вісник фармації. — 1996. — №3(4). — С. 44-47.
10. Штабский Б.М., Гожеготский М.И., Гожеготский М.Р. и др. //Гигиена и санитария. — 1980. — №10. — С. 49-51.
11. Fears R. //N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 18, №331. — P. 1236.

Адреса для листування: 310002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.  
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 19.11.1998 р.