

DZIAŁANIE POCHODNYCH CHINOLINY NA RZESISTKA
POCHWOWEGOBOGUMIŁA ORŁOWSKA, HALINA MAKARUK, TADEUSZ URBANSKI,
MARIAN MORDARSKI

Zakład Antybiotyków Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław

i

Instytut Syntezy Organicznej PAN, Warszawa

W poszukiwaniu nowych leków przeciwrzęsistkowych przebadano aktywność 16 pochodnych chinoliny. Związki tej grupy znane są ze swoich właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwprzywrotniakowych. Ważną ich cechą jest niska toksyczność i słabe działanie drażniące. Dzięki temu niektóre z nich znalazły zastosowanie w leczeniu [1].

Powszechną metodą w selekcji aktywnych preparatów są badania przeprowadzane *in vitro*, co wykorzystano w przedstawionym doniesieniu. Organizmem testowym był szczep rzęsistka pochwowego hodowany na pożywce Pawłowej. Aktywność preparatów oznaczano w hodowlach podstawowych, zawierających różne ich stężenia, a hodowle wtórne stanowiły dodatkową kontrolę obserwacji przeprowadzonych na hodowlach podstawowych. Efekt działania odczytywano po 24 i 48 godzinach inkubacji, badając pod mikroskopem kontrastowo-fazowym żywotność i ilość pierwotniaków. Dokładną metodykę opisano poprzednio [2].

W tabeli 1 podano symbole i nazwy chemiczne badanych związków, a obok stężenia wywołujące efekt cytobójczy i cytostatyczny. Stężenie cytobójcze to koncentracja badanego związku, która powoduje wymarcie hodowli pierwotniaków; nie stwierdza się wówczas żywych, ruchliwych form zarówno w hodowli podstawowej, jak i w hodowli wtórnej. Działanie cytostatyczne występuje wówczas, gdy w hodowli podstawowej znajduje się bardzo mała ilość pierwotniaków, natomiast w hodowli wtórnej pojawiają się żywe, zdolne do rozmnażania się trofozoity.

Śród przebadanych preparatów jedynie 3 związki (oznaczone

TABELA 1

Działanie pochodnych chinoliny na *T. vaginalis*

Symbol związku	Nazwa związku	Stężenie w $\mu\text{g/ml}$	
		cytobójcze	cytostatyczne
T62	dwuchlorowodorek 5-amino-8-hydroksy- noliny	10	—
T63	Kwas 8-hydroksychinolino-5-sulfonowy	nie działa	
T64	8-hydroksychinolina	0,6	0,2
T822	bromowodorek 6, 7-dwubromo-5, 8-dwu- hydroksychinoliny	100	—
T823	6, 7-dwuchloro-5, 8-dwuacetoksychinolina	100	10
T824	bromowodorek 7-bromo-5, 8-dwuhydro- ksychinoliny	100	10
T832	5-nitro-8-hydroksychinolina	1	0,1
T968	chlorowodorek 8-hydroksychinoliny	1	0,8
T969	bromowodorek 8-hydroksychinoliny	1	0,4
T970	5-nitrozo-8-hydroksychinolina	100	10
T971	siarczan 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny	100	—
T972	chlorowodorek 5-nitrozo-8-hydroksychi- noliny	100	—
T973	5-nitro-7-bromo-8-hydroksychinolina	10	—
T974	4-metylo-2-hydroksychinolina	nie działa	
T975	5-hydroksychinolina	nie działa	
	flagyl	0,8	0,6
	chinozol	0,8	0,6

symbolami T63, T974, T975) nie działały na pierwotniaki, nawet w stężeniu 1000 $\mu\text{g/ml}$. Niską aktywność wykazały preparaty T822, T971, T972 (działanie cytobójcze w stężeniu 100 $\mu\text{g/ml}$). Natomiast preparaty T62, T823, T824 i T973 w stężeniu 10 $\mu\text{g/ml}$ działały cytobójczo bądź cytostatycznie. Wyjątkowo silne było działanie preparatów T64, T832, T968 i T969. Preparat T64 to 8-hydroksychinolina, działa ona rzesistko-
bójczo w stężeniu 0,8 $\mu\text{g/ml}$, a w stężeniu 0,2 $\mu\text{g/ml}$ rzesistkostatycznie. Związek T832, 5-nitro-8-hydroksychinolina, wykazał również wysoka aktywność przeciwrzesistkową; jego stężenie cytobójcze wynosi bowiem 1 $\mu\text{g/ml}$, zaś cytostatyczne nawet 0,1 $\mu\text{g/ml}$. Podobnie silny efekt działania stwierdzono u chlorowodorku i bromowodorku 8-hydroksychinoliny. Efekt cytobójczy zaobserwowano w stężeniu 1 $\mu\text{g/ml}$, a cytostacyjny przy 0,8 $\mu\text{g/ml}$ preparatu T968 i 0,6 $\mu\text{g/ml}$ preparatu T969.

Celem porównania przebadano także działanie flagylu, najlepszego w chwili obecnej preparatu przeciwrzesistkowego i chinozolu, znanego leku z tej grupy związków. Działanie pierwotniakobójcze zarówno flagylu, jak i chinozolu, w naszych warunkach doświadczalnych, zagna-

TABELA 2

Toksyczność związków aktywnych

Symbol badanego związku	LD ₅₀ w mg/kg wagi	Maksymalne stężenie w % nie działające drażniaco	
		ucho	oko
T 832	875,00	3	3
Flagyl	1884,00	3	5
Chinozol	77,50	0,5	4

czało się w stężeniu 0,8 $\mu\text{g/ml}$, a cytostatyczne w stężeniu 0,6 $\mu\text{g/ml}$ pożywki.

Z porównania badanych przez nas preparatów z flagylem i chinozolem wynika, że 8-hydroksychinolina działa cytobójczo na rzęsistki in vitro nieco silniej niż wyżej wymienione związki, a chlorowodorek i bromowodorek 8-hydroksychinoliny nieznacznie słabiej. Na szczególną uwagę zasługuje 5-nitro-8-hydroksychinolina, która jeszcze w stężeniu 0,1 $\mu\text{g/ml}$ hamuje rozwój hodowli rzęsistkowej, podczas gdy flagyl w stężeniu tym już nie działa.

Dotychczas przebadano ostrą toksyczność i działanie drażniące na błony śluzowe jedynie 5-nitro-8-hydroksychinoliny. LD₅₀ przy podaniu dootrzewnowym oznaczano na myszach białych metodą Karbera. Badania działania drażniącego błony śluzowe wykonano na królikach. Preparaty wkraplano królikom do oczu, a także wstrzykiwano śródskórnie do uszu, w ilości 0,2 ml, i obserwowano w ciągu 72 godzin miejsce podania preparatu i lokalną reakcję zwierzęcia. Otrzymane wyniki przedstawiają się następująco (tab. 2): LD₅₀ 5-nitro-8-hydroksychinoliny wynosi 875 mg/kg wagi, a roztwór 3-procentowy nie drażni tkanek królika. Flagyl posiada niższą toksyczność, bowiem jego LD₅₀ równe jest 1884 mg/kg wagi zwierzęcia; roztwór 3-procentowy nie drażni ucha, a 5-procentowy oka królika. Chinozol okazał się najbardziej toksyczny spośród tych 3 związków, gdyż jego LD₅₀ wynosi 77,50 mg/kg wagi; roztwór 0,5-procentowy nie drażni ucha, a 4-procentowy oka królika.

W konkluzji należy stwierdzić, że niektóre pochodne chinoliny posiadają, przy niskiej toksyczności, silną aktywność przeciwrzęsistkową.

Adres autora:

Wrocław, Chalubińskiego 6

LITERATURA

1. Hano, J.: Farmakologia i farmakodynamika. Warszawa 1965.
2. Orłowska, B., Mordarski, M.: Działanie jadów mitotycznych na rozwój pierwotniaków. — Arch. Immunol. i Terapii Dośw., 8: 505, 1960.

THE ACTION OF QUINOLINE DERIVATIVES ON *TRICHOMONAS VAGINALIS*

by

B. ORŁOWSKA, H. MAKARUK, T. URBĄŃSKI, M. MORDARSKI

Antiprotozoal activity of 16 quinoline derivatives was studied.

Of the studied preparations, only 3 compounds (T63, T974, T975) had no activity toward the *Protozoa* even in the highest concentrations that were tested (1000 $\mu\text{g/ml}$). Preparations T832, T971, T972 exhibited low activity (100 $\mu\text{g/ml}$). On the other hand preparations T62, T823, T824, T970 and T973 in concentrations of 10 $\mu\text{g/ml}$ exerted cytotoxic, or cytostatic activity. In the case of preparations T64, T832, T968 and T969 cytotoxic effects were observed at concentrations of 1 $\mu\text{g/ml}$ or less.

Flagyl and chinisol were studied for comparison. Their cytotoxic activity under our experimental conditions was observed at concentrations of 0.8 $\mu\text{g/ml}$, and cytostatic activity at 0.6 $\mu\text{g/ml}$.

Comparison of the studied preparations with flagyl and chinisol showed that compounds T64 is protozoacidal at the same concentrations as flagyl. It is worth noting that preparations T832 and T969 exerted cytostatic activity lower than flagyl.

Toxicity and irritant properties of preparations T832 have been studied thus far. LD_{50} of preparations T832 is 875 mg/kg and 3% solution is nonirritant for the tissues of rabbits. Flagyl has lower toxicity; its LD_{50} is 1884 mg/kg of body weight, and 3% solution is nonirritant for ear, and 5% solution for eye of rabbits. The highest toxicity of investigated preparations has chinisol. Its LD_{50} is 77 mg/kg and 0.5% solution has not irritant influence on ear, and 4% solution for eye of rabbits.

It was concluded that some of the quinoline derivatives possess low toxicity and high antitrichomonal activity.