

отечественной суспензии ибупрофена для детской практики (100 мг/5 мл) и для взрослых (200 мг/5 мл). Препарат Ибупрофен-ФТ зарегистрирован в РБ в 2013 году, но для дальнейшего его эффективного и безопасного использования при конкретных нозологических формах возникла необходимость в проведении пострегистрационных клинических испытаний.

Цель. Оценить сравнительную терапевтическую эффективность, переносимость и безопасность лекарственных средств Ибупрофен-ФТ и препарата сравнения Нурофен[®], применяемых у пациентов со слабовыраженным и умеренным болевым синдромом при остеохондрозе позвоночника;

Материал и методы. Исследование было выполнено по протоколу открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах пациентов с активным контролем (прием препарата сравнения) в соответствии с международными этическими требованиями на базе неврологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница». Препараты применялись у пациентов старше 18 лет с наличием слабовыраженного и умеренного болевых синдромов при остеохондрозе позвоночника.

В основной группе применялось лекарственное средство Ибупрофен-ФТ суспензия для приема внутрь производства ООО «Фармтехнология» (РБ). Препаратом сравнения являлось лекарственное средство Нурофен[®] суспензия (производитель - Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Великобритания).

Эффективность препаратов анализировалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), а также значений индекса OSWESTRY (2). Оценка результатов проводилась по расчету доли пациентов со снижением показателей по изучаемым шкалам не менее 50% от исходного результата и по анализу парного двухвыборочного Т-теста для средних показателей.

Безопасность препаратов оценивалась по доле пациентов, прервавших лечение по причине развития побочных реакций (ПР) и по относительной частоте развития побочных реакций с оценкой степени их выраженности. Обследовано по 30 пациентов в группе тестируемого препарата и в группе препарата сравнения. Дозы препаратов применялись из расчета 30 мг/кг/сутки.

Результаты и обсуждение. При использовании различных статистических методов была показана достоверная равнозначная клиническая эффективность исследуемых препаратов Ибупрофен-ФТ и Нурофен[®]. Одинаковые результаты отмечались как в подгруппах исследования (слабовыраженный и умеренный болевой синдромы), так и в общих группах пациентов. Положительный эффект при приеме препарата Ибупрофен-ФТ получен в 60 % случаев, в группе Нурофен[®] в 63% случаев.

Пациентов, прервавших лечение по причине развития побочных реакций, в обеих сравниваемых группах не отмечалось. Относительная частота развития побочных реакций, зарегистрированных в ходе исследования в обеих группах лечения составила 6,7 %. Все зафиксированные ПР были легкой степени тяжести, носили преходящий характер, прекращались в ходе исследования без медикаментозной коррекции. Прием исследуемых препаратов не прерывался и доза не корректировалась. Все отмеченные ПР описаны в инструкции по медицинскому применению исследуемых препаратов. Клинически значимых изменений данных объективного исследования и лабораторных показателей при применении исследуемых препаратов не выявлено.

Выводы.

1. Проведенное исследование показало наличие достоверной эффективности и безопасности лекарственного средства Ибупрофен-ФТ суспензия производства ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь, при его применении у пациентов со слабым и умеренным болевым синдромом при остеохондрозе позвоночника.

2. Клиническая эффективность и безопасность лекарственного средства Ибупрофен-ФТ была сопоставима с оригинальным лекарственным средством Нурофен[®] суспензия (Великобритания), что позволяет рекомендовать Ибупрофен-ФТ в качестве альтернативы.

Литература

1. Ерофеева, С.Б. Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике: обзор эффективности и безопасности / С.Б. Ерофеева // Фарматека. – 2012. – № 2. – С.48-52.

2. Черепанов, Е.А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность / Е.А. Черепанов // Хирургия позвоночника. – 2009. – № 3. – С.93-98.

СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ХИНИНА

*Семенова Е.А.¹, Дикусар Е.А.¹, Петкевич С.К.¹, А.В. Клецов¹, Поткин В.И.¹, Степин С.Г.²
Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси¹
УО «Витебский государственный медицинский университет»²*

Актуальность. Хинин [(R)-6-метоксихинолин-4-ил-(1S,2S,4S,5R)-5-винилхиноклидин-2-илметанол] 1 – основной алкалоид коры хинного дерева (*Cinchona L.*) с сильным горьким вкусом, обладает жаропонижающим и анальгетическим свойствами, а также выраженным действием против малярийных плазмодиев (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*) [1]. Это позволяло в течение длительного времени использовать хинин как

основное средство лечения малярии [2]. Поиск новых антималярийных лекарственных средств является актуальной задачей фармацевтической химии. Не случайно Нобелевская премия 2015 года в области медицины и физиологии была присуждена за разработку антималярийного лекарственного средства артемизинина. В связи с возможностью привыкания малярийных плазмодиев к существующим лекарственным средствам, хинин **1** является перспективным исходным соединением для его дальнейшей химической модификации [3].

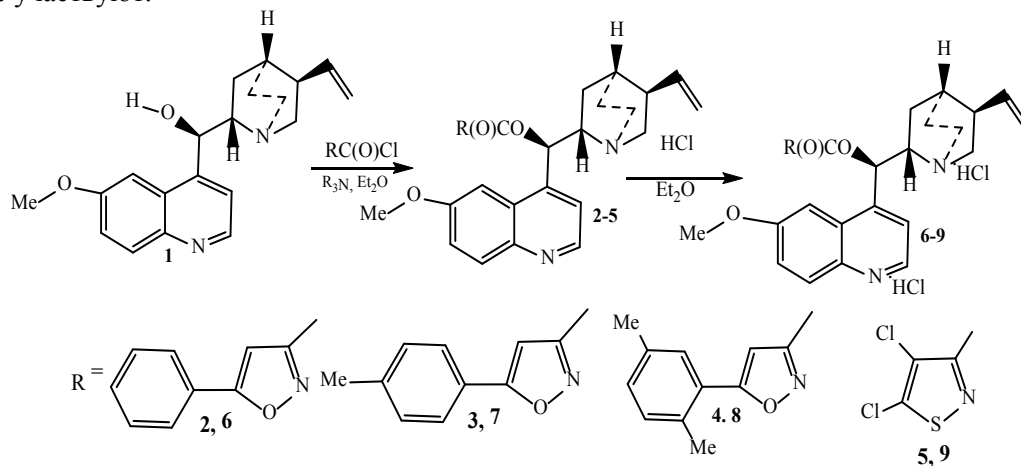
Цель. Синтез хининовых сложных эфиров 5-фенилизоксазол-3-карбоновой **2**, 5-(4-толил)изоксазол-3-карбоновой **3**, 5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-карбоновой **4** и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой **5** кислот с выходом 85-91%. Сложные эфиры **2-5** и их гидрохлориды **6-9**, содержащие в своем составе фрагменты гетероциклических соединений различного типа, являются перспективными соединениями для биотестирования на широкий спектр биологической активности [4,5].

Материал и методы. Инфракрасные спектры соединений записывали на ИК Фурье-спектрофотометре Protégé-460 фирмы Nicolet в тонком слое или таблетках бромида калия. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в дейтерохлороформе-*d* (CDCl_3). Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя (CDCl_3 , δ_{H} 7,26, δ_{C} 77,2 м.д.). Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD / 6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм); фаза – 5% фенилметилсиликон; температура испарителя +250°C.

Сложные эфиры 1,2-азол-3-карбоновых кислот и хинина **2-5** синтезировали по следующей методике. Смесь 0,32 г (0,001 моль) хинина **1**, 0,0015 моль хлорангирида изоксазол- или изотиазолкарбоновой кислоты, 0,25 г (0,002 моль) триэтиламина и 50 мл сухого диэтилового эфира перемешивали при 20-23°C в течение 36 ч. Осадок гидрохлорида триэтиламина отделяли фильтрованием, эфирный раствор обрабатывали 50 мл 5%-ного раствора NaHCO_3 в течение 8 ч. Эфирные вытяжки сушили над Na_2SO_4 , упаривали в вакууме и перекристаллизовывали из смеси эфира с гексаном.

Дигидрохлориды сложных эфиров 1,2-азол-3-карбоновых кислот и хинина **6-9** получены пропусканием сухого хлористого водорода через эфирные растворы сложных эфиров хинина **2-5**.

Результаты и обсуждение. Ацилирование хинина **1** хлорангиридами соответствующих 1,2-азол-3-карбоновых кислот в диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина приводит к сложным эфирам 1,2-азол-3-карбоновых кислот **2-5** с выходом 85-91%. Для испытаний в качестве потенциальных лекарственных средств, взаимодействием сухого хлористого водорода с эфирными растворами соединений **2-5**, с выходом 74-86% синтезированы гидрохлориды сложных эфиров **6-9**. При образовании солей принимают участие хинуклидиновый и изохинолиновый основные центры, изоксазолные и тиазольные фрагменты в реакции солеобразования в данных условиях не участвуют.



Применение солей гетероциклических аминов в качестве лекарственных средств более целесообразно в связи с их более высокой биологической активностью и биологической доступностью по сравнению с исходными свободными основаниями.

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа, ИК, ЯМР и масс-спектроскопией. В ИК спектрах сложных эфиров **2-5** и их дигидрохлоридов **6-9** присутствуют полосы поглощения характеристические для COO групп. Данные ЯМР спектров указывают на наличие изоксазолных **2-4**, **6-8** и изотиазольных **5,9** фрагментов. Значения молекулярных ионов для соединений **2-9** определенные масс-спектрометрическим методом соответствуют рассчитанным значениям молекулярных масс.

Выводы.

Разработаны препаративные методики синтеза сложных эфиров и дигидрохлоридов хинина и изоксазол и изотиазолкарбоновых кислот

Синтезировано 8 новых потенциальных лекарственных средств.

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и спектральными методами.

Литература

1. Орехов, А.П. Химия алкалоидов / А.П. Орехов. – 2-е Изд. – М. : Изд-во АН СССР, 1955. – 859 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М. : Новая Волна, Издатель С. Б. Дивов, 2006. – 1200 с.
3. Дитиофосфорилирование хирина / И.С. Низамов[и др.] // Журнал органической химии. –2015. –Т. 51. – Вып. 6.– С. 915-916.
4. Простые и сложные эфиры – от душистых веществ и биологически активных соединений до применения в медицинских нанотехнологиях / Е.А. Дикусар[и др.] // Вестн. фармации. – 2014. – № 4 (66). – С. 100-108.
5. Фармакофорные соли органических кислот и аминов: синтез, структура, биологическая активность. Сообщение 1. Аминовые и трифенилфосфиновые соли органических кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. –2013. –№ 4 (62). –С. 99-110.
5. Фармакофорные соли органических кислот и аминов: синтез, структура, биологическая активность. Сообщение 2. Соли элементоорганических и органических кислот, фосфинов, азотистых оснований, металлов и комплексов металлов / Е.А.Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2014. – № 2 (64). – С. 94-106.

НАБУХАНИЕ ПОЛИВИНИЛСУКЦИНАТА В ПАРАХ ВОДЫ

Степин С.Г.¹, Ходос О.А.¹, Дикусар Е.А.²

УО «Витебский государственный медицинский университет»¹

Институт физико-органической химии Национальной академии наук Республики Беларусь²

Актуальность. Поливиниловый спирт (ПВС) синтезируют кислотным или основным гидролизом раствора поливинилацетата в метаноле или диоксане при нагревании [1]. Недостатком ПВС является низкая влагостойкость, которую можно устранить при помощи сшивки. Удобными сшивающими агентами ПВС являются предельные дикарбоновые кислоты: щавелевая, янтарная, глутаровая, адипиновая [2]. Сшитый ПВС находит применение в медицине в качестве гидрофильного носителя для иммобилизации ферментов [3], производства модифицированного трикотажа с бактерицидным действием для хирургии [4]. Чрезвычайно перспективными являются нановолокна на основе ПВС с бактерицидными свойствами, полученные методом электроспиннинга [5]. Важной характеристикой ПВС является его способность к набуханию в воде. В предыдущей работе исследована кинетика набухания в воде ПВС сшитого предельными дикарбоновыми кислотами [2]. Наиболее безвредным для организма из дикарбоновых кислот является янтарная кислота, поэтому ПВС, сшитый янтарной кислотой (поливинилсукцинат), не требует очистки от свободных кислот и может быть использован в медицине без дополнительной очистки. Набухание поливинилсукцината во влажном воздухе в настоящее время не исследовано и может представлять интерес для разработки новых водопоглощающих материалов.

Цель. Синтезировать образцы поливинилсукцината и исследовать его набухание во влажном воздухе.

Материал и методы. Навески поливинилового спирта и янтарной кислоты растворяют в воде при нагревании на водяной бане. Концентрация ПВС 5г на 100 мл воды, концентрация янтарной кислоты 2% от массы ПВС. Раствор выливают в чашку Петри и высушивают на воздухе. Пленку ПВС извлекают из чашки Петри, помещают между стеклами и нагревают в воздушном стерилизаторе Витязь ГП-40-3 при 130⁰ С в течение 10 минут. Пленки поливинилсукцината извлекают, помещают в эксикатор с безводным хлоридом кальция и охлаждают. Аналогичным образом готовят пленки поливинилсукцината с добавлением хлорида кальция. Содержание хлорида кальция в ПВС 10% от массы поливинилсукцината.

Исследование набухания пленок во влажном воздухе. Предварительно взвешенные на аналитических весах пленки помещают в эксикатор. Влажность воздуха в эксикаторе 100%. Через определенные промежутки времени пленки извлекают из эксикатора и быстро взвешивают в закрытом бюксе. Вычисляют степень набухания пленок во влажном воздухе.

Степень набухания определяют по формуле.

$$\alpha = (m - m_0) / m_0 \times 100$$

где α – степень набухания, %; m – масса полимера после набухания, г; m_0 – масса полимера до набухания, г.

Обсуждение результатов. Сшивка поливинилового спирта янтарной кислотой описывается следующей схемой реакции.