

Список литературы

1. Вьетнамская фармакопея / под ред. Проф. *До Там Лой* – 2004 г.

2. Электронный журнал «Ценные лекарственные растения». Фармакология. *Ван Ву*. <http://www.vitagmal.ru/download/vitagmal-history-creation.pdf>.

Исследование противовоспалительной активности производных хиназолинона-4 и их ациклических форм

Э.Т.Оганесян¹, И.П.Кодониди¹, Т.А.Лысенко¹, А.В.Ивченко¹,
Д.С.Золотых¹, А.В.Бичеров²

¹ – Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрова, Пятигорск

² – НИИФОХ Южного федерального университета, Ростов-на-Дону

На фармацевтическом рынке значительно востребованы противовоспалительные лекарственные препараты. Одними из основных механизмов противовоспалительной активности лекарственных препаратов является ингибирование ферментов ЦОГ 1 и ЦОГ2. Ингибиторы ЦОГ-1 и 2 принадлежат к разным группам химических соединений. Описаны экспериментальные исследования, свидетельствующие о том, что производные хиназолинона-4 являются перспективными с точки зрения целенаправленного поиска на их основе новых НПВС [1, 2, 5].

Цель работы. Провести фармакологические исследования противовоспалительной активности новых производных хиназолинона-4 и их ациклических предшественников и на основе этого оценить достоверность прогноза.

Материалы и методы

Нами синтезированы 4 новых производных фенилхиназолинона-4 (лабораторные шифры QPhGG, QPhAV, QPhGT и QPhNH). Первые три соединения содержат остатки дипептидов (=N-R); последнее представляет собой ядро 2-фенилхиназолинона-4 без заместителя в 3-м положении (=NH). Полу-

чены также два производных 2-метил-6,7-диметоксихиназолинона-4 (лабораторные шифры QM6,7OMGG и QM6,7OMpAB). Кроме циклических производных хиназолинона-4 были получены их ациклические предшественники с остатками алифатических и ароматических аминокислот (лабораторные шифры NcQPhGAB – с остатком гамма-аминомасляной кислоты, NcQPhpAB, NcQPhoAB и NcQPhmAB – с остатками п-, о-, м-аминобензойных кислот).

На первом этапе исследования нами создана математическая модель противовоспалительной активности на основе методов молекулярного моделирования (молекулярный докинг, молекулярные дескрипторы)[2]. Проведен молекулярный докинг тестовой выборки известных производных хиназолинона-4 с описанной биологической активностью, а также исследуемых соединений с молекулой циклооксигеназы 1 и циклооксигеназы 2. Модели макромолекул взяты из базы белков RCSB Protein Data Base (<http://www.pdb.org>). Для докинга использовали полнофункциональную демо-версию программы Molegro Virtual Docker, в которой реализован генетический алгоритм поиска оптимальной конформации фермент-лиганд; в ней также возможно проведение гиб-

кого докинга, учитывающего подвижность как лиганда, так и наиболее важных аминокислотных остатков в активном центре макромолекулы. Полученные значения энергии взаимодействия использовались в построении математической модели в качестве одного из дескрипторов. Для изученных соединений с помощью этой модели было выбрано соединение-лидер QPhGT.

Следующим этапом нашей работы явилось проведение фармакологических исследований. Для создания модели воспаления использовали метод ватной гранулемы [1]. У белых крыс линии Вистар массой 220-250 г, находящихся под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг), в области спины выстригалась шерсть. В асептических условиях ножницами делался разрез кожи и подкожной клетчатки длиной около 1 см, после чего

пинцетом в подкожной клетчатке через разрез формировалась полость, куда помещался стерильный ватный шарик массой 15 мг. На рану накладывались два шва. На восьмые сутки после начала опыта имплантированный шарик с образовавшейся вокруг нее грануляционной тканью извлекался, взвешивался, затем высушивался до постоянной массы при 60-65°C. О величине экссудативной фазы воспаления судили по разнице в массе (мг) шарика до и после высушивания, о величине пролиферативной фазы – по разнице в массе (мг) высушенного шарика с его исходной массой 15 мг. Изучаемые вещества вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг. Препаратами сравнения служили индометацин и кетонал. В эксперименте на одно вещество использовали по 6 животных.

Таблица

Противовоспалительная активность производных хиназолинона-4, их ациклических форм и препаратов сравнения

	Экссудация	Пролиферация
*контроль	397±11,2	98,5±12,15
#индометацин	280±2,19	50,33±4,26
\$кетонал	326,5±1,35	48,67±5,1
QPhGG	214,5±3,87*#\$	55,5±4,59*
QM6,7OMGG	225±2,7*#\$	60,5±1,89*
NcQPhGAB	291,33±17,8*	60±3,6*
QPhGT	201,17±6,09*#\$	45±4,32*
QphAV	214±4,14*#\$	46,33±2,64
QM6,7OMpAB	214,5±4,95*#\$	44,17±2,49*
NcQPhmAB	290,83±13,5*\$	67,83±7,05
NcQPhoAB	284,83±10,29*\$	55,5±2,43
NcQPhpAB	256,33±10,56*\$	51,83±2,91*
QPhNH	237,2±5,37*#\$	32,2±4,11*#

Примечание: * – Достоверно относительно контроля (p<0,05)

– Достоверно относительно индометацина (p<0,05)

\$ – Достоверно относительно кетонала (p<0,05)

Результаты и обсуждение

Результаты исследования противовоспалительной активности синтезированных соединений представлены в таблице.

Из представленных данных видно, что все синтезированные вещества по проявляемой антиэкссудативной активности превышают препарат сравнения – кетонал, тогда как индометацин – все за исключением NcQPhoAB, NcQPhmAB и NcQPhGAB. Нужно отметить, что ациклические формы проявляют меньшую активность по сравнению с циклическими, что еще раз доказывает эффективность использования производных хиназолинона-4 для поиска новых НПВС.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение QPhGT

обладает максимальной антиэкссудативной активностью, что соответствует ранее проведенному прогнозу.

Список литературы

1. *Сернов, Л.Н.* Элементы экспериментальной фармакологии. /Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
2. *Хельтге Х.-Д.* Молекулярное моделирование: теория и практика/Х.-Д. Хельтге, В. Зиппль, Д. Роньян, Г. Фолькерс. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010 – 318 с.: ил. – (Медицинская химия).
3. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 65 No. 1 pp. 11-20, 2008.
4. E-Journal of Chemistry, 6(4), 1055-1062, 2009.
5. European Journal of Medicinal Chemistry, Volume 44, Issue 1, January, Pages 83-90, 2009.

Применение метода ВЭЖХ для анализа соединений платины в лекарственных препаратах

А.С.Осипов, П.В.Бобылев, А.А.Новак, Е.Б.Нечаева

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Координационные соединения платины II длительное время применяют в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний [2]. Цисплатин (цис-изомер диаминодихлорплатины; цис-ДДП) и карбоплатин описаны в Британской и Американской Фармакопеех [3, 4]. За последние десятилетия в Российской Федерации зарегистрированы десятки лекарственных препаратов из данной фармакологической группы. Зарегистрированные лекарственные препараты производятся фармацевтическими фирмами России, Чехии, Румы-

нии, Аргентины, Индии, Германии и ряда других стран.

В нормативных документах на эти препараты, особенно регистрации конца 80-90-х годов, приведены различные методики контроля качества препаратов платины по показателям «количественное содержание» и «однородность дозирования». Однако, необходимо отметить, что в нормативных документах на эти препараты последних лет регистрации приведена унифицированная методика количественного определения, описанная в Европейской и Бри-