

УДК 615.03

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУБСТАНЦИИ NA-323 ИММУННОЙ СИСТЕМ У БЕЛЫХ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС И МЫШЕЙ

¹Байболсынова И.Ж., ²Колбай И.С., ¹Канаев А.Т.¹РГП на ПВХ «Казакхский национальный педагогический университет имени Абая», Алматы,
e-mail: indir_555@mail.ru;²РГП «ЦЛБСПИ» КН МОН РК, Алматы

Современные достижения биомедицинской науки создали предпосылки для разработки принципиально новых подходов к диагностике и профилактике социально значимых заболеваний человека и разработки оригинальных, высокоэффективных лекарственных препаратов, со сниженной токсичностью.

Ключевые слова: субстанция NA-323, пиперидин, оксалат пропионового эфира 1-(2-этоксиперидин-4-)-гексилпиперидин-4-ола, б-циклодекстрин, канцерогенность, мутагенность, фармакодинамика

THE INFLUENCE OF SUBSTANCES (NA-323) ON IMMUNE SYSTEM IN RATS

¹Kanayev A.T., ²Kolbai I.S., ¹Baibolsynova I.¹RSE PVC «Kazakh National Pedagogical University named after Abai» Republic of Kazakhstan, Almaty,
e-mail: indir_555@mail.ru;²RSE «TSLBSPi» KH MES, Almaty

Recent advances in biomedical science have created the prerequisites for the development of new approaches to the diagnosis and prevention of socially significant diseases in humans and development of original, high-performance drugs with reduced toxicity.

Keywords: NA-323 substance, piperidine oxalate propionic ester 1 – (2-ethoxyethyl)-4-geksilpiperidin-4-ol, b-cyclodextrin, carcinogenicity, mutagenicity, pharmacodynamics

Современные достижения биомедицинской науки создали предпосылки для разработки принципиально новых подходов к диагностике и профилактике социально значимых заболеваний человека и разработки оригинальных, высокоэффективных лекарственных препаратов, со сниженной токсичностью. Применение данной стратегии существенно повысит качество жизни пациентов, принесет значительный экономический эффект, снижая контингент тяжелых больных, требующих, как известно, более затратных методов и средств лечения. Одной из распространенных проблем современной жизни человека является болевой синдром различной этиологии, но наиболее часто связанный со спазмом, вызванным неконтролируемым сокращением гладкой мускулатуры. Устранение таких нарушений достигается применением специфических спазмолитических препаратов [1].

Среди органических соединений, используемых для синтеза новых обладающих спазмолитической активностью, препаратов, большой интерес представляют производные пиперидина. Они являются продуктами восстановления пиридина и обладают низкой токсичностью, поскольку пиридин входит в состав многих природных комплексов (витаминов РР, пиридоксина, никотина и др.). Пиперидиновое кольцо

является настолько универсальным, что позволяет синтезировать вещества с повышенной специфической активностью.

Материалы и методы исследования

Объект исследования: белые беспородные крысы и мыши; субстанция NA-323

Методы исследования: в работе использовались методы исследования, рекомендованные руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ

Технологический цикл получения комплекса включения оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксиперидин-4-)-гексилпиперидин-4-ола с б-циклодекстрином. Ход реакции и индивидуальность соединений контролируют методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия III степени активности с проявлением пятен парами йода. Синтез 1-(2-этоксиперидин-4-)-гексилпиперидин-4-ола (3).

I стадия. Получение диэфира (1). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником и термометром помещают 67,4 г (0,673 М) этилакрилата, растворенного в 40 мл метилового спирта и при перемешивании прикапывают раствор, содержащий 30 г (0,34 М) 2-этоксиперидина в метаноле в течение 15-20 мин. При этом происходит самопроизвольный разогрев смеси. Реакционную смесь перемешивают при 60-65 °С. Контроль за ходом реакции осуществляют методом тонкослойной хроматографии. После завершения реакции отгоняют метанол и избыток этилакрилата при температуре бани 140 °С. Получают 98,38 г (80% от теоретически возможного) N,N-бис(2-этоксикарбонилэтил)-N-(2-этоксиперидин-4-)-амина (1) в виде легкоподвижной маслянистой жидкости ярко-желтого цвета.

II стадия. Циклизация по Дикману. В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником и термометром помещают комплекс включения оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидола-4 с β -циклодекстрином. Прибавляют к нему 5,04 г (0,22 М) металлического Na. Реакционную смесь нагревают до 110°C на масляной бане до растворения натрия. Затем реакционную смесь охлаждают до 75-80°C и добавляют по каплям 40 мл метилового спирта. К колбе присоединяют нисходящий холодильник и прикапывают 57,8 г (0,22 М) диэфира 1, одновременно отгоняя азеотропную смесь толуола и метанола. При этом регулируют скорость прикапывания и скорость отгонки растворителей. Когда температура кипения достигает 110°C, равной температуре кипения толуола, реакцию останавливают. К реакционной смеси при охлаждении и перемешивании постепенно добавляют раствор, содержащий 85 мл концентрированной соляной кислоты и 85 мл дистиллированной воды. Образовавшиеся органический и водный слои разделяют. Водно-кислый слой кипятят при 100°C в течение 7 часов. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью раствора FeCl_3 . После окончания реакции раствор подщелачивают NaOH до pH 10-11. Экстракцию продукта осуществляют с помощью хлороформа. Экстракт сушили над безводным MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, а растворитель упаривают с использованием водоструйного насоса. Полученное светло-желтое масло подвергают разгонке с помощью масляного насоса. Получают 19,15 г (55,9% от теоретического) 1-(2-этоксизтил)пиперидин-4-она (3) с т. кип. 93-94°C/1 мм рт. ст., d_4^{20} 0,8512, n_D^{20} 1,4600 [23].

1-(2-Этоксизтил)-4-(гексин-1-ил)-4-гидроксипиперидин (4). К смеси, состоящей из 2,62 г (0,0468 М) порошкообразного технического KOH, 3,83 г (0,0468 М) гексина-1 в диоксане прибавляют диоксанный раствор, содержащий 4,0 г (0,0234 М) 1-(2-этоксизтил)пиперидин-4-она (3). После окончания реакции (анализ с применением тонкослойной хроматографии) в реакционную смесь при перемешивании добавляют 4 мл воды. Отделяют органический слой, водный слой экстрагируют бензолом. Объединенные органические слои промывают 10%-м раствором соляной кислоты. Водно-кислый слой экстрагируют бензолом для полного удаления нейтральных продуктов, затем подщелачивают насыщенным раствором едкого натрия и экстрагируют бензолом. Экстракты сушат над безводным сульфатом магния, растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса. Получают 4,24 г (71,7% от теоретического) 1-(2-этоксизтил)-4-(гексин-1-ил)-4-гидроксипиперидина 4 в виде масла светло-желтого цвета.

После очистки на колонке с окисью алюминия III степени активности, с элюентом диоксан:бензол, взятых в соотношении 1:5, получают 4,0 г чистого 1-(2-этоксизтил)-4-(гексин-1-ил)-4-гидроксипиперидина (4), R_f 0,28 (элюент – диэтиловый эфир), n_D^{20} 1,4859.

1-(2-Этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ол(5). В утку для гидрирования загружают 4 г катализатора Ni-Ренея в абсолютном этаноле и насыщают H_2 в течение 1 ч, затем вносят 4,0 г 1-(2-этоксизтил)-4-(гексин-1-ил)пиперидин-4-ола (4), растворенного в 10 мл абсолютного этанола. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор от-

фильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме водоструйного насоса. Получают 3,98 г (98,0% от теоретического) (5) в виде масла светло-желтого цвета с R_f 0,40 (Al_2O_3 , III степени активности, элюент бензол:диоксан 7:1), n_D^{20} 1,3661.

Пропионовый эфир 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола (6). Из 3,87 г (0,0151 М) 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола(5), 19,58 г (0,151 М) пропионового ангидрида и 13,93 г (0,151 М) хлористого пропионила получают 5,7 г сырого пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола 6. После очистки на колонке с окисью алюминия III степени активности, с использованием в качестве элюента диэтилового эфира, получают 3,81 г (81% от теорет.) чистого 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола (6).

Оксалат пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола (7). К раствору, содержащему 3,81 г пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола в 7 мл этилацетата, приливают раствор, содержащий 1,1 г (0,0122 М) шавелевой кислоты в 10 мл этилацетата. Выпавший осадок отделяют и высушивают на воздухе. Получают 4,42 (90% от теоретического) сырого оксалата (7). После перекристаллизации из изопропанола получают 3,08 г чистого оксалата (7) в виде белых кристаллов, ст.пл. 133-134°C.

Комплекс включения оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола с β -циклодекстрином (8). Из смеси, содержащей 2,0 г (0,005 М) оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола (7) и 5,63 г (0,005 М) β -циклодекстрина было получено 7,33 г комплекса включения оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексилпиперидин-4-ола (8) с β -циклодекстрином в виде белого порошка, плавящегося с разложением при температуре 240°C.

Результаты исследования и их обсуждение

Для исследований были отобраны следующие лабораторные животные: белые беспородные крысы ($n=20$) обоего пола с массой тела 170-230 г, а также белые лабораторные мыши ($n=40$) с массой тела 20-25 г. Животные были одного возраста и получены одновременно из одного питомника. Оценивали психическое и физическое состояние животных.

При проведении исследований были использованы современные методы определения основных показателей, отражающих состояние органов и систем организма экспериментальных животных – крыс и мышей, использование которых будет являться необходимым элементом проведения доклинических испытаний, рекомендованные руководствами по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [30].

Изучение канцерогенных свойств субстанции NA-323 проводили на белых беспородных 3 месячных мышах обоего пола,

средней массой тела 23 ± 1 г. Всем подопытным мышам раствор препарата вводили перорально в течение 6 месяцев, один раз в неделю из расчёта 10 мг на 1 кг массы тела. Взвешивание проводили перед первым введением, затем еженедельно в течение первого месяца, один раз в 2 недели в течение второго месяца, затем ежемесячно и перед вскрытием. Все животные подвергались ежедневному осмотру. Взвешивание животных осуществлялось на прецизионных весах KernEMB 1200-1, чувствительностью 0,1-1200 гр. (Германия), органы взвешивали на прецизионных весах KernEMB 100-3, чувствительностью 0,001-100 гр. (Германия).

По истечению срока исследования мышшей усыпляли эфирным наркозом и производили вскрытие, включая тщательное наружное макроскопическое морфологическое исследование на наличие новообразований, взвешивание животных, внутренних органов, замер продольных и поперечных размеров внутренних органов, оценку степени разложения. На каждое животное оформлялся протокол вскрытия.

Изучение мутагенных свойств субстанции NA-323 проводили на белых лабораторных беспородных 4 месячных крысах обоего пола, со средней массой 230 гр. метафазным методом по учету хромосомных aberrаций клеток костного мозга.

Животных делили на две группы. В первую группу (I) вошли крысы самцы, которым делали острое однократное пероральное введение субстанции NA-323 в количестве 10 мг/кг, через 24 часа им вводили внутрибрюшинно 0,04% колхицин 1 мл на 100 г массы тела.

Во вторую группу (II) вошли крысы самки, которым 5 дней перорально дозировали NA-323, на 6 день внутрибрюшинно ввели 0,04% колхицин 1 мл на 100 г массы тела.

В день забоя, спустя 1,5-2 часа после введения колхицина крыс наркотизировали эфирным наркозом извлекали бедренные кости, очищали от мышц, отрезали эпифизы и вымывали костный мозг с помощью шприца гипотоническим раствором хлорида калия (0,56%), подогретым до 37°C , в градуированную центрифужную пробирку емкостью 10 мл. Вымытый костный мозг тщательно суспендировали с помощью пастеровской пипетки для гомогенизации клеточной суспензии. Пробирки с клеточной суспензией помещали в водяную баню при $t=37^{\circ}\text{C}$ на 8-12 минут. После гипотонической обработки суспензию клеток центрифугировали в течение 5 минут при 1000 об/

мин. Надосадочную жидкость собирали пастеровской пипеткой, осадок фиксировали в смеси этанола и ледяной уксусной кислоты (3:1) и помещали в холодильник на 20 минут, 2-3 раза меняли фиксатор с промежуточным ресуспендированием и центрифугированием клеток. При конечном фиксировании к осадку прибавляли 1,5-2 мл охлажденного фиксатора.

Зафиксированные клетки тщательно ресуспендировали в фиксаторе, и 5-6 капель суспензии наносили с помощью пастеровской пипетки на охлажденное влажное предметное стекло с высоты 5-6 см. Затем стекло быстро проносили через пламя спиртовки для высушивания фиксатора. Препараты маркировали и оставляли до окончательного высушивания на 2-3 дня, затем окрашивали красителем азур-эозином по Романовскому-Гимза.

Метафазные пластинки анализировали на электронном микроскопе Micros, при увеличении 100 окуляр 10, фотографии делали на USB камеру Micros, через программное обеспечение Micros (Австрия).

Изучение фармакодинамики субстанции NA-323 проводили на белых лабораторных беспородных 4 месячных крысах обоего пола, со средней массой 230 г.

Терапевтические и токсические эффекты лекарств зависят от их превращений в организме пациента, с этой целью было проведено определение фармакологического эффекта субстанции NA-323.

Для этого крысам в течение 1 месяца, 1 раз в неделю перорально вводили субстанцию NA-323 в концентрации 10 мг/кг. Один раз в неделю проводили контроль за изменением массы тела животных.

После окончания дозировки субстанции NA-323, животных гильотинировали, осуществляли сбор крови в пробирки с EDTA K_2 , проводили расширенный анализ крови на гематологическом анализаторе SismexKX-21 (Япония). Далее кровь центрифугировали 20 мин при 1000 об/мин., отделяли плазму и проводили биохимические исследования таких показателей как, содержание общего белка (ОБ), холестерина, глюкозы, триглицеридов (ТРИГ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), мочевины, мочевую кислоту, щелочную фосфатазу (ЩФ), креатинин. Вышеназванные показатели определяли с использованием коммерческих тест-наборов фирмы Биосистемс (Испания) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе ScreenMaster (Италия).

Согласно поставленным задачам, для оценки канцерогенных свойств в течение всего периода исследования проводили внешний осмотр взятых в эксперимент мышей, периодически проводили регистрацию массы тела животных

на фоне перорального введения субстанции NA-323 из расчёта 10 мг/кг массы тела. Проведенные наблюдения показали ожидаемый прирост массы тела крыс как контрольной, так и опытной групп, что показано в табл. 1.

Таблица 1

Изменение массы тела мышей при пероральном введении в течение 6 месяцев 10 мг/кг субстанции NA-323

Пол	До начала опыта	После начала эксперимента, месяцы					
		1	2	3	4	5	6
Контрольная группа							
Самцы	12,8±0,4	15,2±0,5	18,8±0,5	20,6±0,6	22,4±0,1	23,8±0,6	25,5±0,7
Самки	12,5±0,4	14,5±0,5	16,1±0,5	17,9±0,6	19,7±0,5	21,5±0,6	22,9±0,5
NA-323							
Самцы	15,3±0,6	18,0±0,7	20,8±0,7	22,2±0,6	23,9±0,7	28,7±0,7	29,2±0,8
Самки	15,3±0,6	18,1±0,6	22,5±0,7	24,6±0,8	25,4±0,6	26,2±0,5	27,0±0,5

Как видно из табл. 1, масса тела мышечных самцов контрольной группы за 6 месяцев наблюдения повышалась на 99,2% ($p<0,001$), а животных опытной группы, получавших субстанцию NA-323 – на 90,8% ($p<0,001$). Сходным образом менялась и масса тела у мышечных самок. Так, если у контрольных животных привес за 6 месяцев составил 83,2% ($p<0,001$), то у мышечных, получавших в течение этого периода NA-323 – на 76,4% ($p<0,001$). Расчеты показывают, что на фоне действия NA-323 у животных отмечалось относительно меньшее увеличение массы тела: у самцов – на 8,4%, а у самок – на 6,8%, однако эти различия недостоверны.

В течение всего периода проведения данного эксперимента животные характеризовались бодрым общим состоянием, активно реагировали на внешние раздражители, имели гладкую блестящую шерсть, в обычных количествах потребляли корм и воду.

При вскрытии 2 мышечных, получавших NA-323, была установлена следующая патологоанатомическая картина:

- брюшная полость без постороннего содержимого;
- положение органов брюшной полости анатомически правильное, органы без видимых изменений;
- желудок умеренно наполнен кормовыми массами;
- печень темно-коричневая дрябловатой консистенции;
- селезенка фиолетового цвета, дрябловатой консистенции;
- почки темно-коричневые плотной консистенции;
- грудная полость без постороннего содержимого;

- сердце округло-овальной формы, эпикард гладкий блестящий;
- сердечная мышца темно-красного цвета дрябловатой консистенции;
- легкие светлые тестоватой консистенции;
- новообразования во внутренних органах отсутствуют.

Таким образом, предварительные анализы свидетельствуют о том, что при действии в течение 6 месяцев субстанция NA-323 не оказывала токсического и канцерогенного действия.

Для объективной оценки наличия неопластических процессов и возникновения опухолей в органах, а также согласно рекомендациям по проведению доклинических исследований, в группах животных проведен сравнительный анализ отношения массы органов к массе тела у мышечных контрольной группы и животных, получавших в течение 6 месяцев субстанцию NA-323 из расчета 10 мг/кг массы тела (табл. 2).

Полученные данные показали, что при длительном поступлении в организм субстанции NA-323 отмечается разнонаправленные изменения отношения массы органов к массе тела мышечных, как у самцов, так и у самок. Так, у самцов отношение массы органа к массе тела: для сердца оно повысилось на 25,0% ($p<0,05$), для легких – понизилось на 10,0%, для печени – уменьшалось на 36,5% ($p<0,01$), для селезенки – уменьшалось на 50,0% ($p<0,001$), для поджелудочной железы – снизилась на 40,0% ($p<0,001$), для слюнных желез – снижалось на 22,2% ($p<0,01$), для почек – повышалось на 40,0% ($p<0,001$) и для тестикул – не изменилось.

Таблица 2

Отношение массы органов к массе тела у мышей контрольной группы и животных, которым в течение 6 месяцев перорально вводили 10 мг/кг субстанции NA-323

Орган	Отношение масса органа/масса тела			
	Контроль		NA-323	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Сердце	0,004±0,0003	0,005±0,0003	0,005±0,0003	0,004±0,0003
Легкие	0,010±0,0004	0,006±0,0004	0,009±0,0003	0,006±0,0004
Печень	0,085±0,003	0,067±0,003	0,054±0,002	0,063±0,003
Селезенка	0,006±0,0007	0,008±0,0003	0,003±0,0003	0,006±0,0003
Поджелудочная железа	0,005±0,0004	0,006±0,0004	0,003±0,0004	0,006±0,0004
Слюнные железы	0,009±0,0004	0,006±0,0004	0,007±0,0004	0,006±0,0004
Почки	0,010±0,0003	0,010±0,0003	0,014±0,0003	0,013±0,0004
Половые органы	0,007±0,0003	0,003±0,0003	0,007±0,0003	0,003±0,0003

У самок опытной и контрольной групп отношение массы органа к массе тела не менялось для легких, поджелудочной железы, слюнных желез и яичников, снижалось – для сердца на 20,0% ($p<0,01$), для печени – на 6,0%, для селезенки – на 27,7% ($p<0,01$), и повышалось – для почек – на 30,0% ($p<0,01$). Эти данные позволяют предположить влияние исследуемого препарата в основном на функциональное состояние органов.

Таким образом, согласно данным общего патологоанатомического исследования, результатам статистической обработки отношения массы органов к массе тела не выявлено роста злокачественных новообразований, после пероральной дозировки мышам в течение 6 месяцев субстанции NA-323 в дозе 10 мг/кг.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Установлены оптимальные условия ацилирования 1-(2-этоксизтил)-4-гексил-4-гидроксипиперидина, по соотношению реагентов, температуре и продолжительности процесса и проведена наработка комплекса включения оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксизтил)-4-гексил-4-гидроксипиперидина.

2. Результаты визуального контроля состояния мышей, расширенного патоморфологического исследования их внутренних органов после 6-месячного введения 10 мг/кг субстанции NA-323 позволяют заключить отсутствие у субстанции NA-323 канцерогенного действия.

3. Анализ метафазных пластинок клеток костного мозга крыс после перорального введения субстанции NA-323 не выявил статистически достоверных изменений в количестве хромосомных и хроматидных абер-

раций, что свидетельствует об отсутствии мутагенной активности у субстанции NA-323.

Список литературы

1. Патент № 3137 РК Гидрохлорид 1-(2-этоксизтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местно-анестезирующей активностью / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К., и др.; опубл. 15.03.96. Бюл. № 1. – 5 с.
2. Предпатент № 5751. РК. Гидрохлорид 1-(2-этоксизтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина в качестве антиаритмика / Пралиев К.Д., Ю В.К., Четвериков В.П. и др.; опубл. 15.01.1998. Бюл. №1. – 3 с.
3. Предпат. № 19826. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксизтил)-4-алкинилпиперидин-4-ола, промежуточный продукт его синтеза, комплекс оксалата уксусного эфира 1-(2-этоксизтил)-4-алкинилпиперидин-4-ола с б-циклодекстрином / Пралиев К.Д., Орынбекова З.О., Исакова Т.К. и др.; опубл.-15.08.2008.- Бюл.№8.
4. Предпат. 17639. РК. Бензойный эфир 1-(2-этоксизтил)-4-(пентин-1-ил)пиперидин-4-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Ю В.К., Исакова Т.К. и др. опубл. 15.08.06.- Бюл.№ 8.
5. Исакова Т.К. Фармакологическая активность производных 1-(2-этоксизтил)-4-алкинилпиперидина // Вестник НИИСТРОМПРОЕКТА. – Алматы. – 2008. – №3-4 (16). – С. 85-92.
6. Исакова Т.К., Орынбекова З.О., Ю В.К., Пралиев К.Д. Синтез фармакологически активных соединений на основе некоторых 1-(2-этоксизтил)-4-алкинилпиперидолов-4 // Хим. журн. Казахстана. – 2007. № 2. – С. 113-118.
7. Орынбекова З.О., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К. Синтез ряда новых 1-(2-этоксизтил)-4-алкилэтинил-4-гидроксипиперидинов и их некоторых сложных эфиров // Тезисы докл. Междунар. научной конф. «Актуальные проблемы науки и образования в области химии и биологии». – Алматы. – 2005. – С. 335–338.
8. Предпатент № 19827. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксизтил)-4-пентилпиперидин-4-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Орынбекова З.О., Исакова Т.К. и др.; опубл. 15.08.08. Бюл. №8.
9. Инновационный патент 25859. № РК. Применение комплекса оксалата 1-(2-этоксизтил)-4-ацетилокси-4-нонилпиперидина с б-циклодекстрином в качестве иммуностимулирующего средства / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Орынбекова З.О. и др.; опубл. 16.07.2012. Бюл.№7.
10. Предпатент № 19830. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксизтил)-4-нонилпиперидин-4-ола, промежуточный продукт его синтеза, комплекс оксалата сложного эфира 1-(2-этоксизтил)-4-нонилпиперидин-4-ола с б-циклодекстрином / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Орынбекова З.О. и др.; опубл. 15.08.08. Бюл.№8.