

Фармацевтические науки

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
НЕКОТОРЫХ 3-ГИДРОКСИ-1,5-ДИАРИЛ-4-
ПИВАЛОИЛ-2,5-ДИГИДРО-2-ПИРРОЛОНОВ**

Зыкова С.С., Любосеев В.Н.

ФКОУ ВПО Пермский институт ФСИН России,
Пермь, Россия

Статья посвящена исследованию противовоспалительных свойств некоторых 4-пивалоилзамещенных-2-пирролонов.

The article is devoted anti-inflammatory properties of the some 4-pivaloil-2-pyrrolones.

В основе практически любого патологического процесса находится воспаление [1]. Противовоспалительные средства являются средствами выбора при многочисленных заболеваниях. В связи с этим потребность в низкотоксичных и эффективных средствах является актуальной.

В качестве субстрата использовали пивалоилпировиноградную кислоту, которая представляет собой смесь таутомерных изомеров, состоящих из линейных (Iх и Iу) и кольчатой форм (Iz) (рис. 1).

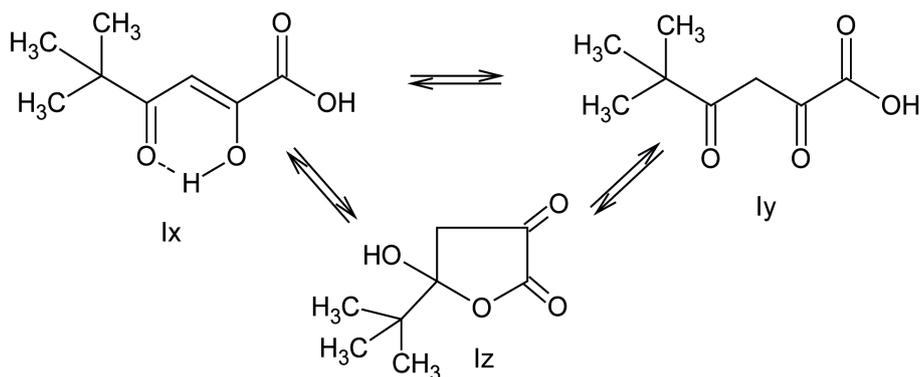


Рис. 1. Структура таутомерных форм пивалоилпировиноградной кислоты

Пивалоилпировиноградная кислота является практически нетоксичным соединением и относится к 4 классу токсичности [2]. В среде этанола с различными основаниями Шиффа были получены 3-гидрокси-1,5-диарилзамещенные-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролоны (Па-в) (рис. 2).

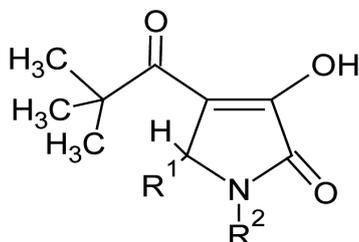


Рис. 2. Общая структурная формула 3-гидрокси-1,5-диарил-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролонов (Па-в)

Исследования биологической активности ранее были начаты с проведения теста острой токсичности 3-гидрокси-1,5-диарилзамещенных-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролонов, который показал, что со-

единения являются практически нетоксичными (LD₅₀ > 1000 мг/кг) [2].

Исследования по противовоспалительной активности были проведены в ФГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия». Все исследования проводились с разрешения локального этического комитета и соблюдением требований к работе с экспериментальными животными (Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997г., Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003, Директива Совета ЕЭС)

Противовоспалительную активность соединений исследовали на модели каррагининового воспаления [3]. Эксперимент проводили на белых беспородных крысах массой 170-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследуемые соединения вводили в количестве 50 мг/кг внутривентриально, их предварительно растворили в 2% крахмальной слизи. В контрольной группе животных внутривентриально вводился эквивалентный объем 2% крахмальной слизи. Эффективность исследуемых соединений оценивали по степени подавления роста воспалительного отека в процентах к контролю (таблица 1).

Таблица 1

Противовоспалительная активность 3-гидрокси-1,5-диарилзамещенных-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролонов

Соединение	R ¹	R ²	Прирост отека через 3 часа, %	Ингибирование отека, % к контролю
Па	p-MeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59,33±4,12	22,4 ^{#*}
Пб	p-MeC ₆ H ₄	p-MeOC ₆ H ₄	54,16±3,65	30,5 [*]
Пв	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	61,41±4,38	20,8 [*]
Контроль (2% крахмальная слизь)	-	-	74,30 ±5,19	0,0
Ортофен (в дозе 10 мг/кг)	-	-	44,27±2,01	52,0 ^{**}

*p<0,05 – в сравнении с контролем, **p<0,01 – в сравнении с контролем

Исследования противовоспалительной активности показали, что наибольшее антиэкссудативным действием обладает соединение Пб, которое тормозит образование воспалительного отека на 30,5 %, что уступает препарату сравнения – ортофену. Стоит отметить, что важным преимуществом синтезированных 3-гидрокси-1,5-диарилзамещенных-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролонов является их низкая токсичность (4 класс).

Список литературы

1. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения/ И.В. Березовская. Хим.-фарм.журнал. 2003. № 3. с. 32-34 с.
2. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Зыкова С.С. Синтез и фармакологическая активность 3-гидрокси-1,5-диарил-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролоны/Хим.-фарм.журнал. 2002. с.23-26.
3. Гацура В.В. Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии/ В.В. Гацура, А.С. Саратников. Томск: Изд. Томского универ.,1977. - 156с.
4. Саламон Л.С. Руководство по фармакологии/ Л.С.Саламон. Медгиз. 1961. с.81.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая/ Под ред. Миронова А.Н.// М.: Гриф и К, 2012. С.944.

РАЗРАБОТКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОДЛИННОСТИ И КАЧЕСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО СБОРА «ФИТОГАСТРОЛ ПЛЮС»

Кузема В.О., Попова О.И.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия

В последнее время отмечается неуклонный рост заболеваний органов пищеварения. Лекарственные растения находят широкое применение при лечении заболеваний данной патологии [2]. Однако, целесообразным является применение растительных композиций - сборов, содержащих разнообразные биологически активные вещества, которые обеспечивают комплексное воздействие, позволяют быстро устранять симптомы обострения, восстанавливать нарушенные функции желудочно-кишечного тракта. Среди разрешенных к применению при заболеваниях ЖКТ в России лекарственных растительных сборов, рекомендуется сбор «Фитогастрол». В составе данного сбора одним из компонентов является лекарственное растительное сырье (ЛРС) мяты перечной листья.

В количественном соотношении по сравнению с другими компонентами сбора они составляют 20% [1,3].

Однако по данным практических врачей-клиницистов наличие мяты в составе сборов, препаратов, зубных паст, полосканий и даже жевательных резинок может вызывать изжогу. 20% населения России периодически испытывают изжогу.

Поэтому разработка и внедрение в практическую медицину новых препаратов растительного происхождения для профилактики и комплексного лечения заболеваний ЖКТ является актуальной задачей.

Целью настоящих исследований является разработка желудочно-кишечного сбора с условным названием «Фитогастрол плюс».

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- Обосновать состав сбора, провести фармакогностическую характеристику его компонентов, установить показатели качества и содержание основных групп биологически активных веществ.

Обоснование нового состава сбора «Фитогастрол плюс» проведено на основании изучения данных литературы. В предложенной прописи принято решение о замене ЛРС мяты перечной листьев на ЛРС овса посевного траву, собранную в фазу молочной спелости.

Овес посевной (*Avena sativa* L.) содержит богатый набор флавоноидов, производных апигенина, лютеолина и трицина; полисахариды, витамины, органические кислоты, аминокислоты, фитостероид стигмастерин, стероидные сапонины; холин; гимпоксантин; гуанин; макро- и микроэлементы. Настойка и экстракт травы овса применяются как лечебно-профилактические при заболеваниях печени и общеукрепляющие средства.

При фитохимическом исследовании сбора «Фитогастрол плюс» получали водное извлечение, проводили следующие реакции: с железосаммонийными квасцами (темно-зеленое окрашивание), с 1% раствором желатина (помутнение и осадок) и 1% раствором хинина хлорида (белый осадок).

Количественное определение дубильных (окисляемых) веществ проводили по методике ГФ XI перманганатометрическим методом.

Результаты количественного определения дубильных веществ в сборе «Фитогастрол плюс» представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание суммы дубильных веществ в сборе «Фитогастрол+»

Навеска г	Объем раствора $KMnO_4$, мл	Объем раствора $KMnO_4$ контрольный, мл	Содержание %	$X_i - X_{cp}$	$(X_i - X_{cp})^2$	Метрологические характеристики
1,9276	3,70	1,19	6,01	0,17	0,0278	$X_{cp}=5,84$
2,0032	3,63	1,20	5,60	-0,24	0,0592	$S=0,16$
2,0147	3,72	1,22	5,73	-0,11	0,0128	$S_x=0,06$
2,0060	3,75	1,20	5,87	0,03	0,0007	$\Delta x=0,2$
1,9911	3,73	1,20	5,86	0,02	0,0003	$x \pm \Delta x = 5,84 \pm 0,2$
1,9957	3,77	1,18	5,99	0,15	0,0215	$E\%=2,81$

Экспериментально установлено содержание окисляемых веществ в сборе «Фитогастрол плюс» - 5,84%.

Для подтверждения содержания сапонинов использовали качественные реакции с 10%-ным раствором натрия нитрита и концентрированной серной кислотой (кроваво-красное окрашивание); реакцию Лафона с концентрированной серной кислотой – осадок.

Определение фенолкарбоновых кислот в сборе «Фитогастрол плюс» проводили с помощью бумажной и тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol»-УФ-254 в системе растворителей бутанол-кислота уксусная - вода в соотношении (4:1:5) в присутствии стандартных образцов.

По данным хроматографического анализа в сборе идентифицированы галловая, кофейная и феруловая кислоты.