

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОВ И ИХ СОЕДИНЕНИЙ

<sup>1</sup>Степин С.Г., <sup>2</sup>Дикусар Е.А., <sup>3</sup>Журба В.А.

<sup>1</sup>Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет,  
Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт физико-органической химии  
Национальной академии наук Беларуси  
Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Витебская орден «Знак Почета» государственная  
академия ветеринарной медицины  
Витебск, Республика Беларусь

Синтезированы потенциальные лекарственные средства: мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди, комплексы солей меди с производными бензимидазола, соли изоксазол и изотиазолкарбоновых кислот, сложные эфиры диоксима 1,11-диацетилферроцена, соли ферроцендикарбоновых кислот, оксид цинка, оксид железа (III), комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем и исследована их бактерицидная и фунгицидная активность.

*Ключевые слова:* серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди, бензимидазол, изоксазол, изотиазол, ферроцен, оксид цинка, оксид железа, нитрат лантана, бактерицидная активность, фунгицидная активность.

Металлы и их соединения используются в медицине с древнейших времен. Нитрат серебра использовали еще в XVII веке. В начале XX века начали использовать колларгол и протаргол. В настоящее время в медицине используются следующие серебросодержащие лекарственные средства, обладающие бактерицидной активностью: сиалор, повиаргол, аргакрил, сульфодиазинат серебра [1]. Медь является важным микроэлементом регулирующим окислительно-восстановительные и нейроэндокринные процессы. Она входит в состав ферментов, участвующих в иммунных реакциях, перекисном окислении липидов, в формировании соединительной ткани и кроветворении. Соединения меди обладают вяжущим, бактериостатическим, антимикотическим действием [2].

Из соединений цинка применение находит оксид, который оказывает вяжущее, подсушивающее и дезинфицирующее действие при кожных заболеваниях [2]. Уникальным железосодержащим лекарственным средством является феракрил сочетающий кровоостанавливающее действие с антибактериальным, регенерирующим и местноанестезирующим свой-

ствами [3]. Соединения лантана являются перспективными лекарственными средствами. Фосренол (карбонат лантана) используется для лечения гиперфосфатемии, комплекс нитрата лантана с триэтиленгликолем (гликолан) является эффективным бактерицидным, ранозаживляющим, регенерирующим, обезболивающим средством.

Производные изоксазола используются для лечения заболеваний центральной нервной системы, как противоопухолевые агенты, анальгетики, анестетики, миорелаксанты, антибиотики. Производные изотиазола проявляют противовирусную, противораковую, антибиотическую активность, являются эффективными иммунодепрессантами, противовоспалительными и противотромбозными лекарственными средствами [4]. Перспективно получение металлосодержащих производных данных гетероциклов.

Целью работы является синтез и исследование бактерицидной и фунгицидной активности потенциальных лекарственных средств содержащих серебро, медь, железо, цинк и лантан.

Мелкодисперсное серебро получено фотокаталитическим методом, полиакрилат серебра – взаимодействием полиакриловой кислоты с неорганическими соединениями серебра, полиакрилат меди – взаимодействием полиакриловой кислоты с неорганическими соединениями меди, оксид цинка – синтезирован реакцией растворимых солей цинка с раствором цинката натрия, оксид железа (III) взаимодействием раствора нитрата железа с раствором аммиака.

Сложные эфиры диоксима 1,11-диацетилферроцена получены ацилированием диоксима 1,11-диацетилферроцена хлорангидридами кислот. Соли ферроцендикарбоновых кислот – обменной реакцией их натриевых солей с неорганическими солями металлов. Аналогичным образом синтезированы соли 5-фенилизоксазол-3-карбоновой, 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоновой и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислот.

Комплексы солей меди с 2-[3-алкокси-4-(гидрокси, алкокси, ацилокси)фенил]-1*H*-бензимидазолами получены кипячением хлорида, сульфата или ацетата меди (II) с соответствующими бензимидазолами в метаноле.

Комплекс нитрата лантана синтезирован по оригинальной методике исключающей применение токсичных растворителей.

Ряд полученных соединений модифицировали обработкой ультразвуком, ультрафиолетовым излучением и СВЧ-излучением. Для испытаний использовали образцы растворов, дисперсий или бинты с нанесенными лекарственными средствами.

Известные методики синтеза лекарственных средств на основе мелкодисперсного серебра и его соединений имеют ряд недостатков. Колларгол и протаргол имеют низкую стабильность и могут храниться непро-

должительное время. Технология синтеза повиваргола включает стадии взаимодействия нитрата серебра со спиртом в среде поливинилпирролидона, обработку пероксидом водорода и распылительную сушку. Продукт представляет смесь мелкодисперсного серебра и оксида серебра и может содержать примесь нитрат анионов. Аргакрил получают полимеризацией акриловой кислоты, очисткой полиакриловой кислоты ионнообменной хроматографией, взаимодействием полиакриловой кислоты с нитратом серебра и очисткой продукта при помощи диализа.

Предложенные нами потенциальные лекарственные средства получаются по более простой технологии по сравнению с известными. Мелкодисперсное серебро получено одностадийным фотокаталитическим синтезом, акрилаты серебра и меди получены кипячением водных растворов шитой полиакриловой кислоты с оксидами или карбонатами металлов и не требовали дополнительной очистки. Для придания бактерицидных свойств бинтам можно проводить синтез мелкодисперсного серебра, оксида цинка и оксида железа непосредственно на поверхности бинтов.

Мелкодисперсное серебро, полиакрилат серебра, полиакрилат меди и оксид цинка и оксид железа (III) проявили бактерицидную активность в отношении кишечной палочки *Escherichia coli*, сальмонеллы *Salmonella Enteritidis*, эпидермального стафилококка *Staphylococcus epidermidis*, сенной палочки *Bacillus subtilis*. Установлено, что СВЧ-обработка увеличивает бактерицидную активность образцов. Наиболее высокая активность наблюдалась у бинтов, обработанных мелкодисперсным серебром.

Обнаружена бактерицидная активность у солей изоксазолкарбоновых и тиазолкарбоновых кислот.

Медные комплексы производных бензимидазола проявили чрезвычайно высокую фунгицидную активность против штаммов *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Monilia sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium lividum*.

Сложные эфиры диоксима 1,1'-диацетилферроцена проявили высокую фунгицидную активность, полностью ингибируя рост мицелия штаммов грибов *Alternaria alternate*, *Fusarium oxysporum*, *Mucor sp.*, *penicillium lividum*.

Особый интерес вызывает ранозаживляющее действие комплекса нитрата лантана с триэтиленгликолем. По данным российских ученых комплекс имеет низкую токсичность, хорошую проницаемость в ткани, отсутствие раздражающего действия. Действие комплекса объясняется повышением фагоцитарной активности лейкоцитов крови и антимикробной активностью лантана. При лечении ожогов фаза воспаления продолжается не более 5 суток, сроки заживления ран не превышают 10 суток. Наблюдается значительное снижение микробной обсемененности раневых поверх-

ностей, уменьшение воспалительных реакций, сокращение сроков воспалительного процесса и полного заживления ран. Кроме этого комплекс рекомендуют для профилактики обморожений, обветриваний, обработки гнойничковых повреждений кожи, трещин ступней, ран и ссадин, лечения лучевых повреждений кожи, гигиенической очистки кожи, защиты кожи от воздействия токсичных химикатов и агрессивных сред.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П. и соавт. Серебро в медицине. – Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. М.: ООО Издательство Новая Волна, Издатель С. Б. Дивов, 2001. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 608 с.

2. Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Гушина А.Г. и соавт. К токсикологии хирургической губки «Феракрил». //Токсикологический вестник. – 2008; №6: 20-Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В. и соавт. Функционально замещенные изоксазолы и изотиазолы в синтезе биоактивных соединений и катализаторов реакций кросс-сочетания. // Наука – инновационному развитию общества: материалы 2-й Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 23 января 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков [и др.]. Минск: Беларуская навука, 2014. С. 194-213.

#### РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ «АНАЛИЗ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ» ДЛЯ РЕЦЕПТУРНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОТДЕЛА АПТЕКИ

Стрелков С.В., Подушкин В.Ю.  
Санкт-Петербургская государственная  
химико-фармацевтическая академия,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье описан алгоритм создания стандартной операционной процедуры для провизора-аналитика рецептурно-производственного отдела (РПО) аптеки.

*Ключевые слова:* стандартная операционная процедура, вода очищенная, вода для инъекций.

Стандартная операционная процедура (СОП) – это внутренний документ организации, содержащий детальное описание стадий процедуры (способа или процесса), указания и пошаговые действия, которым необходимо следовать, чтобы выполнить ту или иную работу. СОП, как важ-