

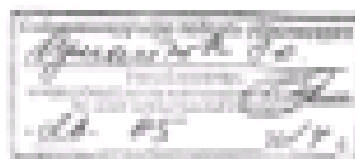
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ

ДЕПАРТАМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И  
МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И  
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ  
ФАРМАЦИИ**  
СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ I СЪЕЗДА  
ФАРМАЦЕВТОВ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Сборник научных трудов, посвященный  
2200 – летию Кыргызской Государственности

Бишкек 2003



хронизации и утяжеления заболеваний. Иммуномодуляторы нормализуют те или иные интегральные показатели иммунитета, регулируя их оптимальные количественные и функциональные взаимоотношения и кооперацию иммунных реакций.

61 больному с диагнозом ХСИ, в основном, в стадиях ИН-1 и ИН-2, был проведен курс лечения тактивином (смесь полипептидов с молекулярной массой от 1500 до 6000 дальтон), наряду с комплексом лечебных мероприятий. Отмечался положительный клинический эффект, а также увеличение к 21-му дню лечения количества Етфч-РОК на 57% и уровня IgA на 43%. Наблюдалась тенденция увеличения относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов М и G.

Применение 59 больным в стадиях ИН-2 и ИН-3 миелопида, представляющего собой группу низкомолекулярных пептидов, продуцируемых клетками костного мозга млекопитающих, также дало хороший клинический эффект. При анализе показателей иммунитета отмечалось повышение общего количества лейкоцитов, восстановление уровня Т- и В-лимфоцитов, улучшение показателей фагоцитоза, повышение концентрации иммуноглобулинов М и А уже на 7-е сутки лечения.

Таким образом, использование иммуномодуляторов (тактивин и миелопид) в комплексном лечении больных с ХСИ позволяет увеличить длительность ремиссий, снизить возможность хронизации патологического процесса и улучшить интегральные показатели иммунитета.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ ГЛИКОЗИЛ-НММ-1

**Камчибекова Ч.К., Джаманбаев Ж.А., Зурдинов А.З., Атарская  
Биолого-почвенный Институт, ИХХТ НАН КР, КГМА, г. Бишкек**

В Институте химии и химической технологии НАН КР синтезировано новое соединение – гликозил-НММ-1, которое является углеводным производным нитрозометилмочевины (НММ) и относится перспективному классу противоопухолевых препаратов – нитроалкилмочевинам (НАМ) [1].

Для изучения физико-химических свойств соединения проведено количественное определение применением селективного метода контроля качества. В настоящей статье представлен титрометрический метод анализа гликозил-НММ-1 и ее смесей с 3- $\alpha$ -гликопиранозил-1-метилмочевинной (ГПММ) с использованием периодатного окисления.

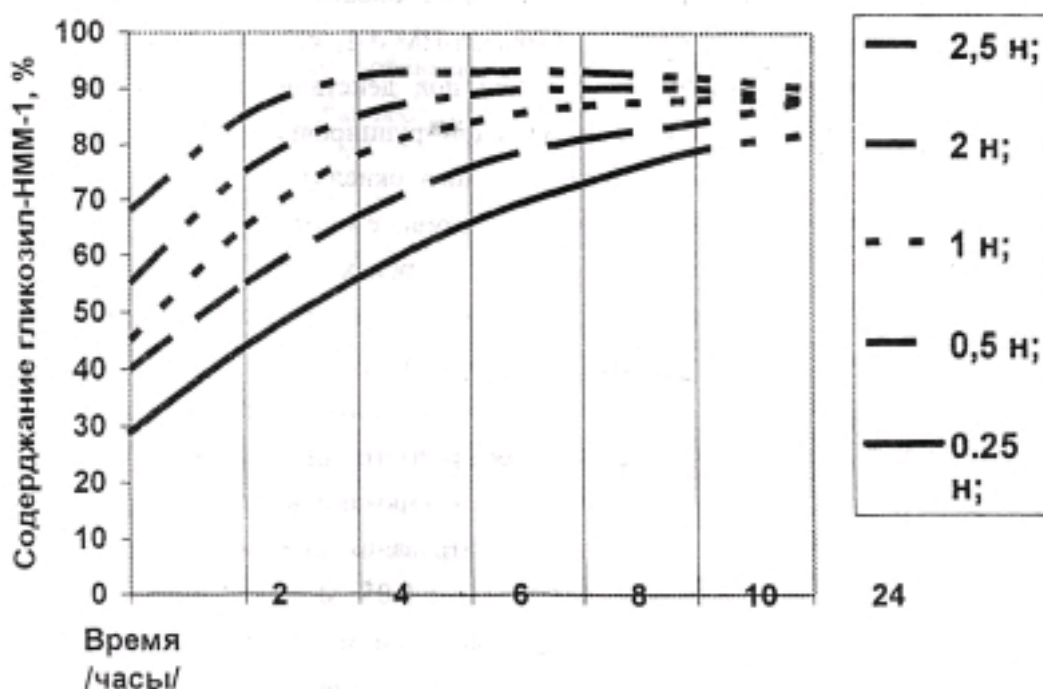
### Материалы и методы исследования.

Для исследований использовались образцы соединения гликозил-НММ-1, ГПММ и нитрозометилмочевины (НММ), синтезированные в лаборатории биоорганической химии ИХХТ НАН КР. Чистота препаратов проверена тонкослойной хроматографией на стандартных пластинках "Silufol UV-254". Содержание воды определено по методу Фишера.

Для проведения определений использованы химические реактивы: натрий поднокислый марки "чда", серная кислота "ч", гидроокись натрия "хч", сульфаминовая кислота "хч", аммоний молибденовокислый "хч", аммоний уксус-нокислый "ч", натрий подкислый "чда", крахмал растворимый "хч" и натрий серноватистоокислый "чда". Все указанные реактивы использовались без дополнительной очистки.

Окисление осуществлялось сернокислым раствором периодата натрия с последующим определением образующегося иодата амплификационным методом с одновременной нейтрализацией кислоты и маскировкой периодата водным раствором молибдата и ацетата аммония [2].

Кинетика окисления гликозил-НММ-1 периодатом в серной кислоте



### Результаты и их обсуждения

В определении использована классическая реакция Малапрада. Соединение гликозил-НММ-1 и ГПММ имеют в молекуле смежные гидроксильные группы и вступает в реакцию с ионами периодата. Исследования показали, что по окончании реакций одна молекула гликозил-НММ-1 или ГПММ восстанавливает 2 иона периодата.

Для выявления оптимальных условий количественного окисления гликозил-НММ-1 периодатом исследовали кинетику реакций при температуре 25°C. В качестве окислителя использовали 0,05 М растворы периодата натрия в 0,25 н, 0,5 н, 1 н, 2 н и 2,5 н серной кислоте.

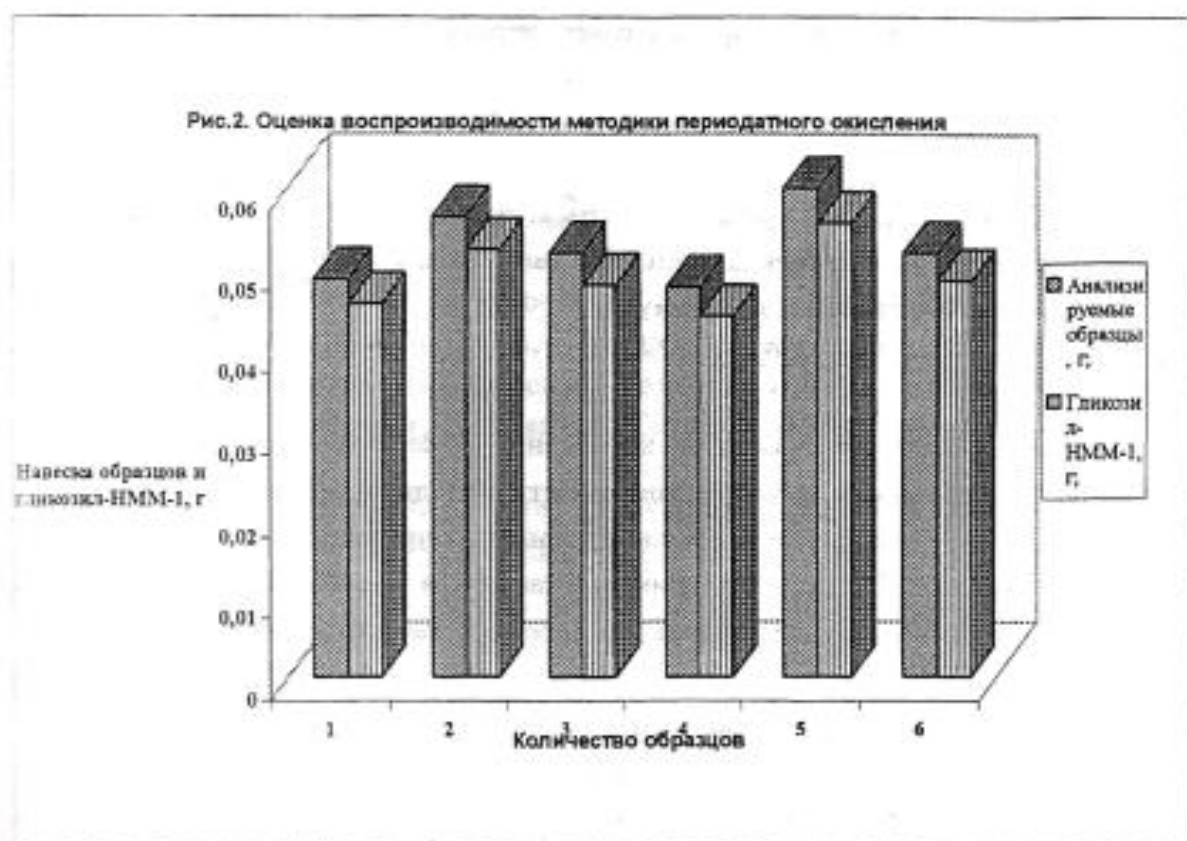
Исследования показали, что с увеличением кислотности среды скорость окисления значительно увеличивается (рис.1). При использовании раствора периодата в 0,25 н серной кислоте реакция не завершается за 24 часа, а в 2,5 н серной кислоте количественное окисление происходит за 3-3,5 часа. Таким образом, для проведения анализов выбран 0,05 М раствор периодата натрия в 2,5 н серной кислоте. Температуру во время окисления необходимо соблюдать в пределах 24-26°C, так как при более низких температурах реакция окисления замедляется, а повышение температуры приводит к искажению результатов.

Для обеспечения селективности определения соединения гликозил-НММ-1 в присутствии ГПММ использована способность 3-гликопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевины, в том числе и гликозил-НММ-1, селективно вступать в реакцию внутримолекулярного карбамоилирования под действием разбавленной щелочи [3]. Образовавшийся бицикл не имеет  $\alpha$ -диольной группировки и периодатом не окисляется. Следовательно, по разнице восстановленного окислителя перед и после обработки образца щелочью возможно провести селективное определение гликозил-НММ-1 или других полиоксисоединений. В кислой среде происходит частичное денитрирование гликозил-НММ-1 и выделение нитрит ионов, которые устраняют добавлением к анализируемым растворам сульфаминовой кислоты.

Таким образом, методика количественного определения соединения заключается в следующем: навеску анализируемого образца, содержащую 0,05-0,06 г гликозил-НММ-1 растворяют в 100 мл дистиллированной воды. По 5,0 мл полученного раствора переносят в два стаканчика для титрования вместимостью 100 мл.

В первый стаканчик добавляют 1 мл 0,05 М водного раствора гидроксида натрия, перемешивают и оставляют на 5 минут, затем добавляют 5 мл 0,05 М раствора периодата натрия в 2,5 н серной кислоте, перемешивают и помещают в термостат при температуре 25±1°C на 4 часа.

Во второй стаканчик добавляют 5 мл 0,05 М раствора периодата натрия в 2,5 н серной кислоте, перемешивают и помещают в термостат при температуре 25±1°C на 4 часа.



Затем к обоим растворам добавляют по 1 мл 1% раствора сульфаминовой кислоты, перемешивают и прибавляют по 1 мл 20% раствора иодида натрия. Выделившийся иод титруют 0,025 н раствором тиосульфата натрия. К концу Титрования прибавляют 0,1 мл 0,5% раствора крахмала и титруют до перехода окрашивания раствора от сине-фиолетового к бесцветному. Параллельно, в тех же условиях проводят контрольный опыт. Содержание гликозил-NMM-1 ( $X_1$ ) в процентах вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{(V_1 - V_2) \cdot 235,2 \cdot N}{12 \alpha}$$

где,  $V_1$  – объем раствора тиосульфата натрия, израсходованного на титрование гликозил-NMM-1, в мл;

$V_2$  – объем раствора тиосульфата натрия, израсходованного титрование после разложения, в мл;

$N$  – нормальность стандартного раствора тиосульфата натрия;

$\alpha$  – навеска препарата, в г.

Для чистого препарата  $V_2$  равен  $V_x$  (расходу титранта на титрование контрольного опыта). Если  $V_2$  больше, чем  $V_x$  в препарате присутствует ГПММ, содержание которого вычисляют по формуле:

$V_2$  - объем раствора тиосульфата натрия, израсходованного на титрование после разложения, в мл;

$N$  - нормальность стандартного раствора тиосульфата натрия;

$\alpha$  - навеска препарата, в г.

Для чистого препарата  $V_2$  равен  $V_x$  (расходу титранта на титрование контрольного опыта). Если  $V_2$  больше, чем  $V_x$  в препарате присутствует ГПММ, содержание которого вычисляют по формуле:

$$x_2 = \frac{(V_2 - V_x) \cdot 206,2 \cdot N}{12 \cdot \alpha} \quad (\%)$$

Методика отличается простотой исполнения, селективностью и высокой точностью. Оценка точности и воспроизводимости методики представлена в рис. 2.

Таким образом, данный метод количественного определения с использованием периодатного окисления может быть применен также для анализа углеводсодержащих производных гликозил-НММ. Методика проверена в лаборатории биоорганической химии ИХХТ НАН КР и взята за основу при составлении нормативно-технических документаций на соединение гликозил-НММ-1.

#### Литература

1. Эммануэль Н.М., Корман Л.Б., Островская Л.А. и др. Нитрозоакрилмочевины - новый класс противоопухолевых препаратов. М., Наука. 1978.-225с.
2. Захаранс В.Я., Елкин В.В. Хим.-фармац. журн. 1981.-Т.15.-№6.- С.97-102.
3. Муханов В.И., Кустова И.Л. и соавт. Биоорг. химия. 1984. - Т.10 - №10.- С.1385-1394.