

УДК 547.917/.918+678.01+661.123

**Ф. Н. КАПУЦКИЙ, Л. В. СОЛОВЬЕВА, В. И. ТОРГАШОВ,  
О. В. ЗУБЕЦ, О. А. ИВАШКЕВИЧ**

## **ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КСИЛАНОВ ДЛЯ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАЦИИ**

*НИИ физико-химических проблем  
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

Изучена пригодность природного полимера — ксилана — для синтеза сульфатированных полисахаридов. Оптимальным сырьем для получения ксилана в климатических условиях Республики Беларусь является древесина березы возраста 15–25 лет. Разработана методика щелочной экстракции для выделения ксилана из древесины березы. Найдена молекулярная масса ксилана. Синтезированы сульфаты ксилана в системе пиросульфат натрия — диметилсульфоксид со степенью замещения 0,23–0,78. Исследовано влияние побочных продуктов и примесей на процесс сульфатирования ксилана в системе пиросульфат натрия — диметилсульфоксид. Разработаны условия синтеза сульфата ксилана, которые позволяют задавать значения его молекулярной массы и содержания серы в продукте. Определена его фармакологическая активность с целью получения субстанции с заданными биологическими свойствами.

The applicability of a natural polymer — xylan for the synthesis of sulfated polysaccharides has been studied. It was shown that the optimum raw material for the production of xylan under climatic conditions of the Republic of Belarus proved to be the birch with the age of 15–25 years. The procedure of alkaline extraction for the isolation of xylan from the wood of the birch has been developed. Molecular weight of xylan has been found. Xylan sulfates in the system sodium pyrosulfate — dimethylsulfoxide were synthesized with the rate of substitution of 0.23–0.78. The effect of by-products and admixtures on the process of xylan sulfation in sodium pyrosulfate — dimethylsulfoxide system has been revealed. Conditions of xylan sulfate synthesis were developed, which make it possible to assign the values of its molecular weight and the content of the sulfur in the product. Its pharmacological activity for the purpose to obtain the substance with the assigned biological properties was determined.

*Ключевые слова:* ксилан, сульфат ксилана, синтез, фармакологическая активность.

*Keywords:* xylan, xylan sulfate, synthesis, pharmacological activity.

Цель работы — изучение пригодности природных полимеров, ксиланов, в качестве исходных продуктов для синтеза сульфатированных полисахаридов. В работе проведена оптимизация условий синтеза разрабатываемого отечественного препарата — натриевой соли сульфата ксилана. Изучено каталитическое влияние различных добавок на выход целевого продукта, среднюю

молекулярную массу и среднюю степень сульфатирования сульфата ксилана. Определена его фармакологическая активность для получения субстанции с заданными биологическими свойствами.

Новизна разработки заключается в получении в лаборатории физической химии и модификации целлюлозы НИИ ФХП БГУ ксилана наиболее рациональным способом из древесины березы в форме стружек с минимальным количеством сопутствующего ему лигнина и содержанием тяжелых металлов в пределах, допускаемых «Фармакопеей Республики Беларусь» [1].

Использован и успешно опробирован разработанный нами новый метод сульфатирования ксилана пиросульфатом натрия в среде нетоксичного растворителя — диметилсульфоксида (ДМСО) [1], — в отличие от используемых за рубежом методов сульфатирования хлорсульфоновой кислотой в среде остро токсичного пиридина и диметилформамида [2, 3], а также модифицированного российскими исследователями метода сульфатирования пиридин— $\text{SO}_3$  комплексом в присутствии триэтиламина [4].

Наиболее частой причиной инвалидности и смертности людей являются сердечно-сосудистые заболевания [5]. Причина тромбозомболических заболеваний — тромбозы артерий и вен, возникающие на месте атеросклеротических бляшек с поврежденной поверхностью. Для растворения тромба используют препараты, способные ингибировать ключевой фермент свертывания крови — тромбин. Одним из таких препаратов является гепарин — прямой антикоагулянт, способный ингибировать тромбин [5–7].

Для клинического применения гепарин извлекают из слизистой оболочки кишечника свиней и легких крупного рогатого скота. Поэтому существует высокая вероятность инфицирования конечного продукта неизлечимым и опасным заболеванием, широкая информация о котором стала доступна лишь в последние годы. Речь идет о смертельном поражении головного мозга человека — болезни «Крейцфельда — Якоба» или, как ее еще называют, «коровье бешенство», «губчатый энцефалит» [5–7].

Роль гепарина в лечении тромбозов противоречива: он эффективен, но далеко не безопасен [7]. Этот факт приводит к необходимости поиска новых, отечественных, более доступных препаратов, активно влияющих на систему гемостаза. Заменители гепарина следует искать среди его структурных аналогов — сульфатированных полисахаридов, которым, например, является сульфат ксилана. Данная работа относится к синтезу и изучению фармакологической активности сульфата ксилана, в частности его антикоагуляционной активности с учетом близости его структуры к структуре гепарина.

Проведение реакции сульфатирования ксилана в гомогенной среде нетоксичного растворителя — диметилсульфоксида — нетоксичным реагентом — пиросульфатом натрия — является гарантией безопасности лекарственного средства для пациента ввиду отсутствия токсичных примесей. Регулярность расположения ионогенных групп и, как следствие, равномерность плотности заряда производных полисахаридов эффективно снижает токсичность данной фармакологической субстанции [8, 9].

Гидроксильные группы макромолекулы ксилана находятся у второго и третьего атомов углерода. Очевидно, что введение сульфозэфирных групп в полисахаридную матрицу приведет к получению сульфозэфира, в котором заместители находятся по одну сторону полимерной цепи. Наиболее ярко конформация звена ксилана и наличие сомономерных звеньев, присутствующих в цепях ксилана, выделенного из березы, представлены в работе [10]. Производство отечественных лекарственных препаратов на основе сульфатированного березового ксилана позволит экономить государственные валютные средства на закупку их аналогов за рубежом.

### ПРИГОДНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КСИЛАНА

Древесные ксиланы, в отличие от ксиланов злаков, отличаются более линейным строением полимерной цепи. Легко- и труднорастворимые ксиланы различаются по удельному вращению плоскости поляризации света в их растворах. Например, величина удельного вращения колеблется от  $-54,7$  до  $-66,7^\circ$  для растворимого и от  $-80,6$  до  $-92,2^\circ$  для труднорастворимого ксилана [8].

После перевода ксилана в сульфатированную форму, в зависимости от его происхождения, могут наблюдаться значительные отличия показателей биологической активности сульфатированных производных. В связи с этим нами проведены работы по извлечению ксилана как исходного сырьевого продукта для наработки лекарственных препаратов из различных пород древесины многолетних деревьев, произрастающих в Беларуси: березы пушистой, груши (бэра) и яблони (антоновка). Древесина березы пушистой занимает первое место по распространенности среди лиственных пород в Беларуси, что обеспечивает практически неограниченную сырьевую базу источника ксилана, пригодного в качестве сырья для создания фармакологических субстанций.

Исследования показали, что выделение ксилана из древесины фруктовых деревьев более трудоемко, поскольку ксилан сильно загрязнен лигнином. Данные о содержании ксилана, лигнина и зольности трех пород древесины (березы, яблони и груши) приведены в табл. 1. Исходя из этих данных мы пришли к выводу, что наиболее приемлемым и экономичным способом является из-

Таблица 1

Состав древесины различных пород без учета целлюлозы

Сырье	Содержание пентозанов, %	Содержание лигнина, %	Экстрагированный ксилан, %	Зольность, %	Плотность древесины*, кг/м <sup>3</sup>
Береза	26,0	22,5	19,6	0,39	650
Яблоня	21,7	23,8	5,8	0,65	690
Груша	20,4	28,4	10,1	0,81	730

\*При 12 % влажности.

влечение ксилана из древесины березы, обладающей меньшим содержанием лигнина и меньшей зольностью, но значительно превосходящей древесину фруктовых деревьев по содержанию ксилана.

Оптимальным сырьем для получения природных пентозансодержащих полимеров (ксиланов) фармацевтического качества является древесина березы возраста 15–25 лет. Сравнительный анализ ксилана, полученного из древесины березы, с зарубежным аналогом, предлагаемым компанией «Sigma», показал их идентичность по составу и молекулярным массам. Выдано заключение о наиболее благоприятных условиях, создаваемых при лиофильной сушке, которые обеспечивают получение аморфных (по данным рентгенофазового анализа), хорошо и быстро растворимых в ДМСО порошков ксилана.

### СПОСОБ ИЗВЛЕЧЕНИЯ КСИЛАНА ИЗ ДРЕВЕСИНЫ БЕРЕЗЫ И ЗАВИСИМОСТЬ ЕГО ВЫХОДА ОТ ВОЗРАСТА ДРЕВЕСИНЫ

Древесное сырье после удаления коры представляло собой мелкую стружку толщиной менее 0,5 мм. Нами разработан мягкий способ извлечения из древесного сырья ксилана с минимальными примесями сопутствующего ему лигнина без использования токсичных реагентов. Способ включает обработку древесного сырья водно-спиртовым раствором для удаления жировосковых веществ, затем непосредственную экстракцию ксилана 4 % раствором гидроксида натрия, доведение кислотности полученного экстракта уксусной кислотой до значения рН 5, центрифугирование выпавшего в осадок ксилана, удаление из него адсорбированного ацетата натрия и примесей лигнина промывкой этанолом и заключительную стадию – лиофильную сушку конечного продукта.

Установлено, что более полная экстракция ксилана (в количестве 13–17 масс. %) 4–5 % раствором натриевой щелочи достигается при твердожидкостном модуле 1 : 10 в течение 24 ч. Березовый ксилан представляет собой белое волокнистое вещество. ИК-спектроскопический анализ извлеченного из древесины березы ксилана подтвердил соответствие его химического строения фармакопейным требованиям.

В результате исследований был определен средний возраст древесины березы, когда содержание ксилана в ней достигает максимального значения (15–25 лет), установлена средняя молекулярная масса двух фракций березового ксилана (67 кДа и 1154 кДа; 31 : 69 – соотношение по массе в %), вычислена молекулярная формула элементарного звена ( $C_5H_{12,8}O_{4,4}$ ), определены химические изменения в молекуле березового ксилана в результате щелочной экстракции. После щелочной экстракции в ИК-спектре древесины исчезает полоса при  $1745\text{ см}^{-1}$ , наблюдается смещение валентных колебаний групп ОН и СН к более низким частотам (область  $3800\text{--}2600\text{ см}^{-1}$ ).

Проанализировано следовое количество тяжелых металлов, которое оказалось находящимся в пределах требований «Фармакопеи РБ» (табл. 2).

Таблица 2

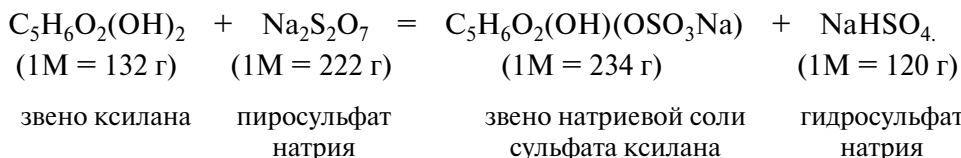
**Концентрация тяжелых металлов в очищенной воде, используемой при извлечении ксилана из древесины березы и в высушенном ксилане**

Металл	Концентрация металлов в воде, <i>ppm</i>	Концентрация металлов в ксилане, <i>ppm</i>
Свинец	0,035	0,39
Железо	–	2,9
Хром	0,005	0,17
Марганец	0,002	0,06
Кадмий	0,001	4,7
Сурьма	–	–
Кобальт	–	–

Извлеченный из древесины березы и очищенный рекомендуемыми нами методами ксилан обладает качеством, необходимым для получения его сульфатированных производных с антикоагуляционными свойствами, пригодными для использования в фармацевтике.

**СИНТЕЗ НАТРИЕВОЙ СОЛИ СУЛЬФАТА КСИЛАНА**

Синтез из березового ксилана натриевой соли сульфата ксилана, или по международной классификации натрий–пентозан полисульфата (Na–ППС), с заданным соотношением количества моль элементарного звена молекулы ксилана (132 г) и пиросульфата натрия ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$ ) (222 г) протекает в соответствии с уравнением реакции:



Из приведенного уравнения видно, что в реакции образования одного моля сульфозэфирной группы на один моль гидроксильных групп в элементарном звене молекулы ксилана расходуется один моль  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$ . Температура синтеза составляет 60 °С, время синтеза 6 ч. Нетоксичный растворитель – диметилсульфоксид, который растворяет как ксилан, так и пиросульфат натрия, взят в соотношении 10 см<sup>3</sup> ДМСО на 1 г ксилана.

Как видно из табл. 3, наиболее приемлемым соотношением химических количеств элементарных звеньев макромолекул ксилана и пиросульфата натрия является 1 : 5. Это соотношение обеспечивает выход фракции при ультрафильтрации через мембрану в 5 кДа – 54,4 %; средняя молярная масса составляет 23 кДа при содержании серы 15,1 %. При соотношении 1 : 8 среднее содержание серы во фракции не увеличивается, однако перерасход реагента

при этом значительно возрастает. Таким образом, разработанные условия синтеза сульфата ксилана позволяют задавать значения его молекулярной массы и содержания серы в нем.

Таблица 3

### Результаты синтеза натриевой соли сульфата ксилана

Мольное соотношение элементарных звеньев ксилана к $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$	Общий выход натриевой соли сульфата ксилана к исходному ксилану, %	Выход фракций натриевой соли сульфата ксилана по отношению к общему выходу, %		Выход фракций натриевой соли сульфата ксилана по отношению к исходному ксилану, %		Средняя молекулярная масса фракций, кДа		Содержание серы во фракциях, %	
		УФ 5 кДа	УФ 30 кДа	УФ 5 кДа	УФ 30 кДа	УФ 5 кДа	УФ 30 кДа	УФ 5 кДа	УФ 30 кДа
1 : 3	164,4	32,4	67,6	53,3	111,1	21,8	44,6	14,6	15,2
1 : 5	152,2	35,7	64,2	54,4	97,7	23,0	46,8	15,1	15,6
1 : 8	133,3	56,7	43,3	75,5	57,7	18,7	33,8	15,0	14,7

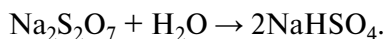
Примечание: УФ 5 кДа означает ультрафильтрацию натриевой соли сульфата ксилана с отсежением молярных масс в интервале между 5 и 30 кДа; УФ 30 кДа означает ультрафильтрацию натриевой соли сульфата ксилана с отсежением молярных масс свыше 30 кДа.

Сульфат ксилана представляет собой белый порошок. Хорошо растворяется в воде (что свидетельствует о равномерном распределении сульфогрупп), образуя прозрачные растворы, не имеющие окраски либо имеющие окраску светло-карамельного цвета. Умеренно растворим в диметилсульфоксиде. Не растворим в спиртах и кетонах. Водные растворы имеют рН 7,0–7,5. Угол вращения плоскости поляризации света  $[\alpha]_D$  равен  $61^\circ$  (1 % водный раствор).

### ВЛИЯНИЕ ПОБОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И ПРИМЕСЕЙ ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , $\text{P}_2\text{O}_5$ , $\text{NaCl}$ , $\text{CH}_3\text{COONa}$ , $\text{NaHSO}_4$ ) НА ПРОЦЕСС СУЛЬФАТИРОВАНИЯ КСИЛАНА В СИСТЕМЕ ПИРОСУЛЬФАТ НАТРИЯ – ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

Система пиросульфат натрия – диметилсульфоксид – ксилан для получения сульфата ксилана включает различные примеси, тем или иным образом влияющие на конечный продукт. Примеси могут содержать реагенты, применяемые в синтезе или вноситься целенаправленно. Одной из таких примесей является вода, которая обычно содержится в диметилсульфоксиде из-за его гигроскопичности.

При наличии в системе воды идет конкурирующая реакция гидролиза пиросульфата натрия с образованием гидросульфата натрия:



Параллельно проводили три опыта. Первый – без добавления воды; во втором – молярное соотношение  $H_2O : Na_2S_2O_7$  составляло 1 : 2; в третьем – молярное соотношение  $H_2O : Na_2S_2O_7$  было 1 : 3. Содержание серы в полученных образцах и выход продукта показаны в табл. 4.

Таблица 4

**Влияние воды на содержание серы в сульфате ксилана и его выход**

Образец	Молярное соотношение $H_2O : Na_2S_2O_7$	Содержание серы, %	Выход от теоретически возможного, %
1	0 : 1	11,2	78,6
2	1 : 1	2,9	46,8
3	1 : 2	3,4	53,7

Снижение выхода с увеличением содержания воды обусловлено тем, что в присутствии воды идет гидролиз ксилана с образованием фурфурола.

В ходе экстракции ксилана для нейтрализации щелочи может применяться как уксусная, так и соляная кислоты. В результате этого возможно загрязнение ксилана ацетатом и хлоридом натрия соответственно. Были проведены два опыта с добавками в реакционную систему ацетата и хлорида натрия. В первом опыте в реакционную смесь, содержащую 2 г ксилана, очищенного ультрафильтрацией на колонке с отсечением молекулярных масс в 1 кДа от любых низкомолекулярных примесей, 8 г пиросульфата натрия и 20 см<sup>3</sup> ДМСО было добавлено 0,2 г ацетата натрия. Во втором опыте добавляли 0,2 г хлорида натрия; третий опыт проводили без добавления примесей.

Сульфат ксилана, полученный с добавлением ацетата натрия, содержит 11,8 масс. % серы (табл. 5). О наличии серы также свидетельствует появление полос поглощения сульфогруппы в ИК-спектрах: при 808 см<sup>-1</sup> возникает довольно интенсивная полоса поглощения валентных колебаний  $\nu_s$  (C–O–S), а в области 1240 см<sup>-1</sup> – очень интенсивная полоса валентных колебаний  $\nu_s$  (SO<sub>2</sub>). Наименьшее количество серы содержится в сульфате ксилана, полученном с добавлением хлорида натрия.

Таблица 5

**Влияние примесей на количественные характеристики сульфата ксилана**

Вводимая примесь	Содержание серы, %	Средняя степень замещения	Выход, %	Выход от теоретического, %	Средне-массовая молекулярная масса, кДа	Содержание пентозанов, %
—	11,2	0,72	122,0	78,60	14,3	55,48
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10,4	0,64	120,7	80,88	17,3	57,79
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	11,5	0,75	110,7	69,70	8,9	54,39
NaCl	4,8	0,23	68,8	59,00	0,9	72,97
CH <sub>3</sub> COONa	11,8	0,78	128,7	80,30	16,1	53,49
NaHSO <sub>4</sub>	8,1	0,45	72,4	53,70	9,5	63,87

Различное влияние примесей на получаемый сульфат ксилана дает возможность синтезировать продукт с необходимыми параметрами по содержанию серы и молекулярной массе, что позволяет варьировать биологическую активность производимой субстанции. Это, в свою очередь, дает возможность получать на ее основе готовые лекарственные средства в различных формах: от мазей до растворов для инъекций с одинаково низким уровнем токсичности.

### **ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАТРИЕВОЙ СОЛИ СУЛЬФАТА КСИЛАНА, ПРЕПАРАТА «ФИБРЕЗИМ» И ГЕПАРИНА**

Для проведения исследований свойств созданного препарата – натриевой соли сульфата ксилана – «Сульфегема» использовали в качестве сравнения лучшие зарубежные аналоги, такие, например, как «Фибрезим» (натрий–пентозан полисульфат, Германия).

В Германии пока используют свой метод синтеза, применяя следующие реагенты: пиридин, диметилформамид, серную или хлорсульфоновую кислоты. Однако высокотоксичные пиридин, диметиламин – продукт распада диметилформамида – напрямую влияют на токсичность синтезированного лекарственного препарата. Это обусловлено тем, что токсичные компоненты – амины – прочно удерживаются в виде соответствующих солей сильнокислотной сульфатированной полисахаридной матрицей. Именно поэтому используемые методы очистки не позволяют полностью избавиться от примесей этих веществ.

Наш метод основан на использовании нетоксичного растворителя – диметилсульфоксида – и сульфатирующего реагента – пиросульфата натрия. По химическому составу и физической структуре натриевая соль сульфата ксилана «Сульфегем» и немецкий аналог – препарат «Фибрезим» – близки между собой. Структура гепарина отличается больше.

Установлено, что полосы, обусловленные колебаниями сульфатных групп, имеют несколько составляющих компонент. Это свидетельствует о том, что процесс сульфатирования захватывает не только гидроксильные группы главной цепи, но и боковых заместителей. В этом случае сульфатные группы находятся в различном окружении, что может приводить к их различной биологической активности.

В сульфатированном ксилане этерификация части гидроксильных групп приводит к уменьшению числа межмолекулярных водородных связей (ВС) и увеличению количества внутримолекулярных ВС. Об этом свидетельствует смещение максимума полосы, обусловленной валентными колебаниями ОН, с 3405 до 3483  $\text{см}^{-1}$ . Следовательно, замещение части гидроксильных групп объемными сульфатными группами приводит к изменению системы ВС. Образование межмолекулярных ВС становится в этом случае затруднительным из-за увеличивающихся расстояний между цепями, гидроксильные группы вынуждены образовывать внутримолекулярные ВС. В ИК-спектре сульфата ксилана появляется пять новых сильных полос, обусловленных валентными и дефор-



мационными колебаниями  $\text{SO}_2$ -групп. Спектр второй производной демонстрирует сложный характер полос. Сложная полоса с двумя максимумами при  $1262$  и  $1242 \text{ см}^{-1}$  обусловлена антисимметричными валентными колебаниями  $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ , а широкая полоса с максимумом при  $1013 \text{ см}^{-1}$  относится к симметричным валентным колебаниям  $\nu_s(\text{SO}_2)$ . Полоса с максимумом при  $805 \text{ см}^{-1}$  принадлежит валентным колебаниям группировки  $\text{C}-\text{O}-\text{S}$ . Две низкочастотные полосы с максимумами при  $624$  и  $584 \text{ см}^{-1}$  обусловлены деформационными колебаниями  $\delta(\text{SO}_2)$  и валентными колебаниями  $\nu(\text{S}-\text{O})$ .

### СВОЙСТВА СИНТЕЗИРОВАННОГО СУЛЬФАТА КСИЛАНА

**Оценка антикоагуляционной активности.** В качестве характеристики, описывающей активность исследуемой субстанции, использовали количество международных единиц на  $1 \text{ мг}$  субстанции (ЕД/мг). Для сравнения были взяты Государственный стандартный образец (ГСО) гепарина ( $190 \text{ ЕД/мг}$ ) производства РУП «Белмедпрепараты» и готовое лекарственное средство «*Fibrezum*» (натрий–пентозан полисульфат) производства *Bene Arzneimittel GmbH* (Германия).

Как следует из таблицы, антикоагуляционная активность обнаруживается у сульфатов ксилана лишь при определенных значениях содержания серы и молекулярной массы, и несоответствие хотя бы одного из параметров приводит к полной потере активности.

Таблица 6

Результаты измерения антикоагуляционной активности

Образец	Среднемассовая молекулярная масса, кДа	Содержание серы, масс. %	Концентрация образца, мг/см <sup>3</sup>	Активность, ЕД/мг
Сульфат ксилана	10,9	11,9	0,008	19,6
Сульфат ксилана	4,6	5,6	0,008	*
Сульфат ксилана	13,8	11,2	0,008	17,3
Сульфат ксилана	14,8	5,6	0,008	*
Сульфат ксилана	8,4	10,4	0,008	17,1
<i>Fibrezum</i>	12,1	17,0**	0,008	20,9

\* Активность отсутствует.

\*\* По данным фирмы-производителя.

Синтезированные нами образцы сульфата ксилана с содержанием серы 10,4–11,9 масс. % и молекулярными массами в диапазоне 8–14 кДа практически не отличаются по активности от препарата «*Fibrezym*», широко применяемого в терапии за рубежом.

**Доклиническое изучение фармакинетики препарата «Сульфатем» и определение его минимальных токсических доз.** Прогноз безопасности применения лекарственных средств является важнейшей задачей доклинического исследования. Доклиническое изучение фармакокинетики препарата «Сульфатем» и определение его минимальных токсических доз проводили путем измерения коагулологических параметров крови животных при подкожном введении субстанции в динамике [11].

При однократном подкожном введении крысам значение минимальной токсической дозы препарата «Сульфатем» находится в пределах от 105,85 до 218,61 мг/кг. Доза, соответствующая выраженному токсическому эффекту при многократном подкожном введении и не вызывающая при этом смертности экспериментальных животных, составляет 80 мг/кг.

Исследовано изменение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) крови белых крыс в зависимости от дозы введенного препарата и времени. Максимальное влияние препарата «Сульфатем» на показатели свертывания крови в тесте АЧТВ отмечено через 2,8 ч после введения независимо от дозы. Период полувыведения препарата составил 9,6–14,2 ч. Разрабатываемый препарат «Сульфатем» обладает антикоагуляционной активностью *in vitro* и *in vivo*.

**Оценка гипокоагуляционной активности препарата «Сульфатем» в сравнении с импортным аналогом – препаратом «Фибрезим».** Задача заключалась в уточнении механизма специфической активности препарата «Сульфатем» (содержание серы составляло 12,8; 14,8 и 15,1 %,) в сравнении с препаратом группы гепариноидов – натрий–пентозан полисульфатом (немецкий препарат «*Fibrezym*») с использованием теста генерации тромбина, в частности наиболее информативным его показателем – эндогенным потенциалом тромбина (ЭПТ) [12].

Наиболее активным оказались препараты «Сульфатема» со степенью сульфатирования 12,8; 14,8 и 15,1 %, у которых 1 мг сухого вещества был эквивалентен 3,55; 3,54; 3,22 (относительная погрешность 0,007–0,012) ЕД гепарина, соответственно, превосходя по своей активности в 1,2–1,3 раза активность препарата сравнения (немецкий препарат «*Fibrezym*»).

## ВЫВОДЫ

1. Найдено оптимальное древесное сырье для получения ксилана и разработаны экономичные методы его экстракции, пригодные для Республики Беларусь.

2. Сравнительный анализ ксилана, полученного нами из древесины березы, с продуктом, предлагаемым компанией «*Sigma*», показал их практическую идентичность по составу и молекулярным массам.

3. Разработаны условия синтеза сульфата ксилана, которые позволяют задавать значения его молекулярной массы и содержания серы в продукте.

4. Исследовано влияние побочных продуктов и примесей ( $H_2SO_4$ ,  $P_2O_5$ ,  $NaCl$ ,  $CH_3COONa$ ,  $NaHSO_4$ ) на процесс реакции сульфатирования ксилана в системе пиросульфат натрия – диметилсульфоксид.

5. Установлена деструктирующая роль хлорида натрия, снижающего содержание сульфозэфирных групп, выход сульфата ксилана и его молекулярную массу.

6. Показано преимущество использования для выделения ксилана из щелочного экстракта уксусной кислоты вместо соляной, что позволяет снизить деструктирующее влияние хлорида натрия в процессе синтеза сульфата ксилана.

7. Изучено влияние молекулярной массы и содержания серы в сульфате ксилана на его биологическую активность.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск, 2006
2. Джильберт Э. Е. Сульфатирование органических соединений. М. : Наука, 1969.
3. Philipp B., Wagenknecht W. // Cellulose Chem. and Technol. 1983. Vol. 17, № 5. P. 446–459.
4. Егоров А. В., Местечкина Н. М., Шербухин В. Д. // Материалы Всерос. школы-конф. «Химия и биохимия углеводов». Саратов. 2004. С. 30–31.
5. Leizorovich A., Simonaeau G., Decourus H., Biossel J. P. // British Medical Journal, 1994. Vol. 46, Iss. 4. P. 299–304.
6. Monreal M., Lafoz E., Olive A., Vedia C. // Thromb Haemost. 1994. Vol. 71, № 1. P. 7–11.
7. Telford A. M., Wilson C. // Lancet, 1981. Vol. 88, Iss. 8232. P. 1225–1228.
8. Дудкин М. С. // Успехи химии. 1962. Т. 31, № 10. С. 28–40.
9. Голубев С. А. Основы практической фармакоэкономики. Минск : Минсктип-проект, 2004.
10. Шишонков М. В. Высокомолекулярные соединения : учеб. пособие. Минск : Вышэйш. шк., 2012.
11. Зубовская Е. Т., Светлицкая С. Г. Методы исследования системы гемостаза. Минск : БелМАПО, 2004.
12. Баркаган З. С., Мамот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М. : Ньюдиамед, 2008.