

**Р.Б. Струтинський<sup>1</sup>, О.О. Мойбенко<sup>1</sup>, В.А. Чебанов<sup>2</sup>, М.Ю. Горобець<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

<sup>2</sup> НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків

## **МОДЕЛЮВАННЯ ПРОМИСЛОВОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТУ ФЛОКАЛІН ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО ОПТИМАЛЬНО-ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЯ**



*Визначено можливі шляхи промислового виготовлення препарату Флокалін у високочастотному мікрохвильовому полі та розроблено відповідну технологію виробництва. Детально досліджено вплив різних доз препарату при ішемії-реперфузії міокарду на кардіогемодинаміку та біохімічні показники крові, що відображують можливий перебіг кардіопротекторних процесів. Визначено, що оптимальною, ефективною дозою засобу Флокалін для лікування захворювань серця слід вважати дозу 1,5–2,2 мг/кг.*

*Ключові слова:* препарат Флокалін, ішемія-реперфузія, кардіопротекція, промислове виготовлення.

Флокалін — це новий вітчизняний оригінальний фторвмісний активатор АТФ-залежних калієвих ( $K_{\text{АТФ}}$ ) каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран з властивостями міотропного спазмолітика та кардіопротектора [1–3]. Він ефективний при ішемії-реперфузії та експериментальному гострому інфаркті міокарда. Це потужний коронародилататор, який може використовуватись при гострих та хронічних коронарних синдромах, а також при спазматичних порушеннях сечової функції, оскільки діє на гладенькі м'язи. Як було недавно встановлено, механізмом дії Флокаліну може бути не лише активація  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів, але і інгібування високопорогових кальцієвих та потенціалзалежних натрієвих каналів клітинних мембран [4–5]. Сполуки даного типу можуть мати широку терапевтич-

ну дію — від кардіопротекції і вазолітичних ефектів (ішемічна хвороба серця, аритмія, гіпертонія, коронарний і церебральний вазоспазм, інсульт) до нейропротекції (епілепсія), захворювань дихальних шляхів (астма), сечостатевої системи (гіперактивність сечового міхура та імпотенція), порушення функції підшлункової залози (гіперінсулінемія та гіпоглікемія) та порушення росту волосся [6]. Однією з важливих переваг препарату Флокалін є значно менша токсичність, ніж у відомих активаторів  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів. За класифікацією речовин по токсичності він відноситься до сполук III класу, що відповідає малотоксичним сполукам [7].

Синтетичні методи одержання субстанції засобу Флокалін, розроблені раніше, не відповідають вимогам промислового виробництва через використання токсичних реагентів та складнощів з останньою стадією синтезу. Тому на попередньому етапі розробки про-



*a*



*б*

**Рис. 1.** Зовнішній вигляд мономодової мікрохвильової системи Emrys Creator EXP (*a*) та багатомодової мікрохвильової системи Mars (*б*)

мислового методу синтезу препарату Флокалін спільно з науковцями з Інституту органічної хімії НАН України, НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків) та ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» було проведено пошук реакційних умов

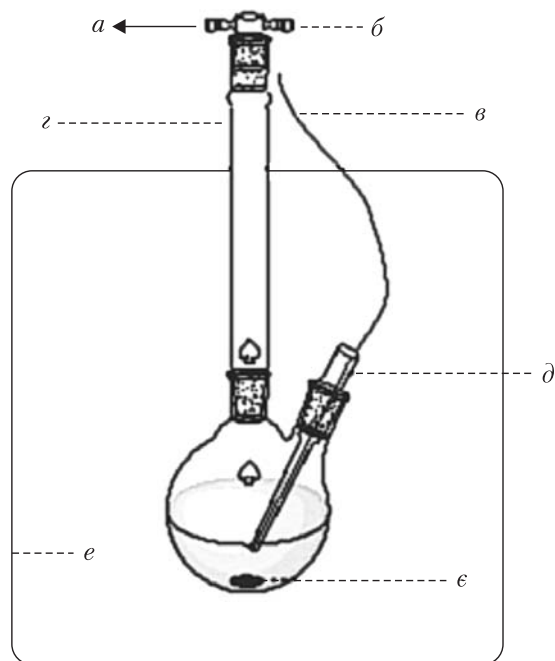
проведення заключної стадії синтезу. Як результат було розроблено лабораторну методику мікрохвильового синтезу субстанції препарату Флокалін у середовищі диметилсульфоксиду (ДМСО) у присутності КОН [8]. Цей метод і було взято за основу даної роботи. З огляду на те, що у попередньому методі було використано мономодову мікрохвильову систему Emrys Creator EXP (рис. 1, *a*), яка дозволяє проводити синтези під дією контрольованого мікрохвильового опромінювання з максимальним об'ємом реакційної суміші 20 мл, використання цієї процедури не може бути ефективним промисловим методом синтезу засобу Флокалін.

Нами передбачались оптимізація технології та моделювання промислового процесу виробництва субстанції препарату Флокалін у високочастотному мікрохвильовому полі двома шляхами, що відрізняються типом використаних реакторів: реактором з об'ємом реакційної суміші 3 л та реактором проточного типу з регульованим протоком/продуктивністю, та визначення оптимальної ефективної дози препарату Флокалін при гострій ішемії та реперфузії міокарда.

Нова технологія отримання субстанції засобу Флокалін базується на раніше розробленому способі з використанням на останній стадії синтезу реакції *S*-метилізотіуронієвої солі з ціанамідом в ДМСО при мікрохвильовій активації, вихід продукту якого складає 90 % з чистотою ~ 98 %. Блок-схема установки для синтезу субстанції препарату Флокалін наведена на рис. 2. Окрім досягнення високого виходу продукту природа середовища та каталізатор підбиралися таким чином, щоб реакційна суміш була гомогенною до та після завершення взаємодії. За цих умов з використанням багатомодової мікрохвильової системи «Mars» (виробництва компанії «СЕМ», США) (рис. 1, *б*) стало можливим подальше створення технології синтезу субстанції препарату Флокалін із застосуванням періодичного реактора з об'ємом реакційної суміші 3 л та реактора проточного типу.

Проточний реактор представляє собою скляну ємкість з впаяним капіляром для датчика температури та двома скляними трубками, що використовуються для прокачування реакційної суміші (рис. 3). Ця склянка вміщена у мікрохвильову камеру та закріплена на штативі, що повертається навколо своєї осі на  $\sim 350^\circ$  за та проти годинної стрілки по черзі. Суміш подається до склянки через тefлонові трубки із внутрішнім діаметром  $d = 4$  мм. Матеріалом для трубок було обрано тefлон як найменш вразливий до дії основного середовища та ДМСО. Крім того, це — радіопрозорий матеріал, тобто він не поглинає мікрохвильове випромінювання. Для контролю потоку розчину використовувався перестальтичний насос MCP-Стандарт ISMATEC SA, Labortechnik-Analytik (Швейцарія), що також має тefлонові трубки. Об'єм усієї системи, включаючи тefлонові шланги та склянку для вимірювання температури, складав 30 мл. Тоді при потоці 4,8 мл/хв одиниця об'єму реакційної суміші буде знаходитися у мікрохвильовому полі  $\sim 5$ –5,5 хв з урахуванням об'єму трубок, що не знаходяться у камері мікрохвильової печі.

Необхідна потужність мікрохвильового реактора для виконання нагрівання підбиралася дослідним шляхом з використанням модельної рідини (розчину йодиду калію у ДМСО з концентрацією  $\sim 10$  г / 100 мл). Використання цієї рідини дало можливість обрати оптимальну потужність системи (400 Вт) при заданому потоці (4,8 мл/хв) та заданій температурі ( $120^\circ\text{C}$ ). За цих умов температура коливалася у діапазоні  $\sim 105$ – $150^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш (яка містила в собі 44,4 г, тобто 100 ммоль *S*-метилізотіуронієвої солі у 100 мл ДМСО, відповідні кількості ціанаміду та КОН) прокачували через працюючу мікрохвильову систему. Після розбавлення розчину водою суміш відстоювали, фільтрували та висушували осад. Вихід субстанції складає 30,45 г (98 %). Отже, у виробництві цілком можливо створити проточний реактор для синтезу субстанції засобу Флокалін. Продуктивність цього реактора може бути суттєво під-

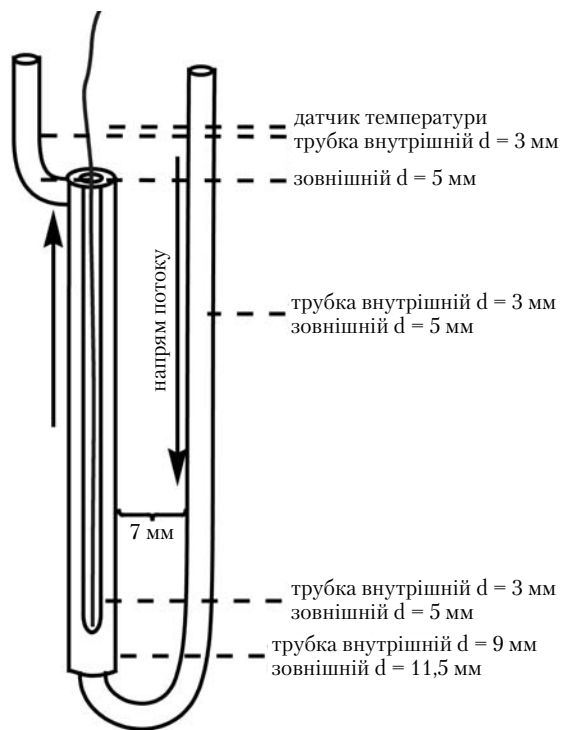


**Рис. 2.** Принципова схема установки для синтезу Флокаліну: *a* — відведення газоподібних продуктів; *b* — отвір для вирівнювання тиску; *v* — оптоволоконний датчик температури; *z* — повітряний холодильник; *d* — капіляр для датчика температури; *e* — корпус мікрохвильової системи «Mars»; *ε* — магнітний перемішувач

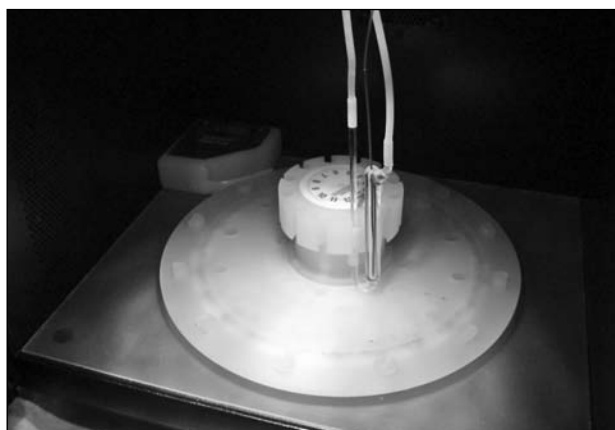
вищена за рахунок довжини тefлонових шлангів та відповідного підвищення потоку, а також за рахунок підвищення концентрації.

Таким чином, у результаті проведеної роботи по адаптації синтезу препарату Флокалін до заводських умов було визначено можливі шляхи промислового виготовлення субстанції препарату та розроблено відповідну технологію виробництва. Показано, що впровадження в фармацевтичне виробництво засобу Флокалін може бути досягнуто з використанням багатомодової мікрохвильової системи «Mars» одним з двох шляхів, які відрізняються типом реактора:

- ✦ із застосуванням періодичного реактора з об'ємом реакційної суміші до 3 л з одержанням до 600 г продукту з одного циклу;
- ✦ із застосуванням реактора проточного типу із контрольованим параметром *потік/продуктивність*.



a



b

**Рис. 3.** Схема склянки для вимірювання температури у проточному реакторі (a) та її розміщення у мікрохвильовій камері (б)

Знайдені реакційні умови та винайдений метод синтезу засобу Флокалін можуть бути використані у фармакологічному виробництві для синтезу препарату як у промислових проточних мікрохвильових реакторах безперер-

вної дії, так і у мікрохвильових реакторах великого об'єму періодичної дії.

Детальне дослідження впливу різних доз препарату Флокалін на розмір інфаркту міокарда, коронарний кровообіг та інші показники кардіогемодинаміки, на біохімічні показники артеріальної крові при ішемії-реперфузії міокарда дало можливість визначити його оптимальну ефективну дозу для лікування захворювань серця.

Експерименти проводились на анестезованих собаках ( $n = 27$ ) зі створенням гострої ішемії (90 хв) та реперфузії (180 хв). У експерименті використовувався метод ретроградної катетеризації, аутоперфузії та прицільної емболізації гілки лівої коронарної артерії, який дозволяє відтворювати локальну ішемію та реперфузію міокарда без розкриття грудної порожнини і зі збереженням спонтанного дихання (детально метод описаний в [9]). Таблетки засобу Флокалін вводилися в середину шлунка за допомогою зонда в дозі 1,5; 2,2 та 3,3 мг/кг за 60 хв до локальної ішемії міокарда (90 хв) з наступною реперфузією (180 хв). Вимірювалися показники кардіогемодинаміки, розмір інфаркту міокарда та біохімічні показники крові в динаміці ішемії-реперфузії.

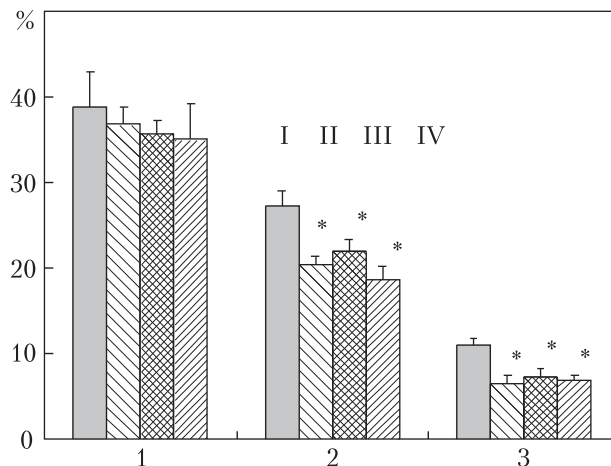
Розрахунок величин ішемічного ураження міокарда при морфологічних дослідженнях показує, що після експериментальної гострої ішемії-реперфузії у собак площа зони некрозу по відношенню до площі лівого шлуночка становить  $11,05 \pm 0,72\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n = 9$ ), а відношення площі зони некрозу до площі зони ризику –  $27,25 \pm 1,8\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n = 9$ ; рис. 4). Водночас Флокалін зменшує некротичну зону лівого шлуночка та призводить до зміни відношень площ зон міокарда лівого шлуночка, а саме до зменшення відношень площі зони некрозу до зони ризику і зони некрозу до площі лівого шлуночка (див. рис. 4). Відповідно, в дозі 1,5; 2,2 та 3,3 мг/кг перше відношення зменшується до  $20,48 \pm 0,82\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n = 5$ );  $21,92 \pm 1,53\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n = 5$ ) та  $18,7 \pm 1,61\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n = 4$ ), тоді як у контрольній групі це

значення складає 27,25 %. Вірогідно зменшується і відношення площі зони некрозу до площі лівого шлуночка і складає  $6,49 \pm 0,01$  % ( $P < 0,05$ ,  $n = 5$ );  $7,23 \pm 0,96$  % ( $P < 0,05$ ,  $n = 5$ ) та  $6,99 \pm 0,55$  % ( $P < 0,05$ ,  $n = 4$ ) відповідно, у порівнянні з контрольними 11,05 % (див. таблицю).

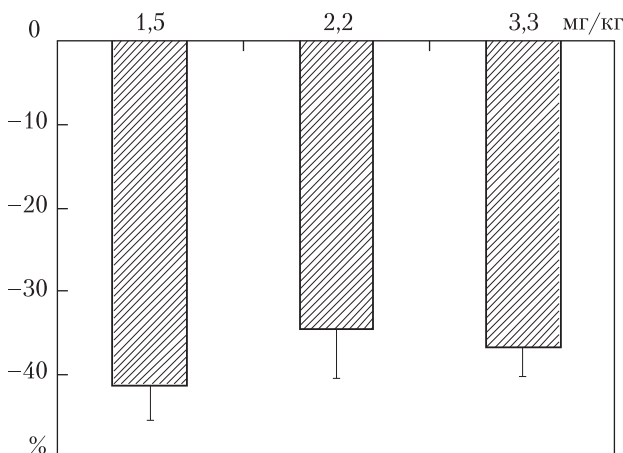
Таким чином, нами показано, що при експериментальній гострій ішемії-реперфузії введення препарату Флокалін призводить до значного зменшення некротичної ділянки серця порівняно з контрольними результатами, а отже розміру зони інфаркту міокарда, а саме на 41,3; 34,6 та 36,7 % при дозі 1,5; 2,2 та 3,3 мг/кг відповідно (рис. 5).

У контрольних експериментах з ішемією-реперфузією міокарда без введення препарату Флокалін під час реперфузії ішемізованого серця значно зростає коронарний перфузійний тиск (до 19 %). Водночас у дослідях з попереднім введенням засобу Флокалін навпаки він є дещо зниженим та наближеним до вихідного рівня (найбільше зниження при введенні найменших доз — 1,5 мг/кг), що є одним із важливих кардіопротекторних механізмів дії цього нового лікарського засобу.

Особливу увагу слід звернути на позитивний вплив на підтримання нормальної функції серця при ішемії-реперфузії малої дози (1,5 мг/кг) нового оригінального засобу. Вона практично повністю запобігає зниженню тиску у порожнині лівого шлуночка, зменшенню швидкості скорочення ( $dP/dt_{max}$ ) як під час ішемії, так і під час реперфузії, та швидкості розслаблення ( $dP/dt_{min}$ ) лівого шлуночка під час ішемії. Водночас у контрольних експериментах ці показники суттєво знижуються: тиск у порожнині лівого шлуночка та  $dP/dt_{min}$  під кінець реперфузії зменшені відповідно на 22,8 та 29,1 %;  $dP/dt_{max}$  на третю годину реперфузії — до 41,5 %. Позитивні ефекти на скоротливу функцію серця, порівняно з контрольними експериментами, спостерігаються також при введенні середньої дози (2,2 мг/кг). При введенні найвищої дози — 3,3 мг/кг — тиск у порожнині

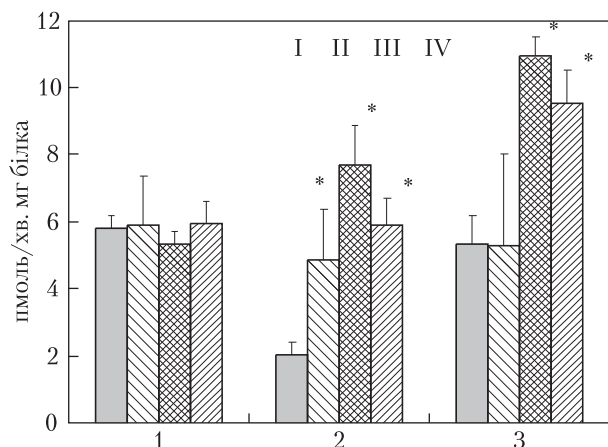


**Рис. 4.** Вплив різних доз препарату Флокалін на розміри зон уражень серця після ішемії-реперфузії міокарда: 1 — зона ризику/площа лівого шлуночка (%); 2 — зона некрозу/зона ризику (%); 3 — зона некрозу/площа лівого шлуночка (%); I — ішемія-реперфузія без введення Флокаліну; II, III та IV — введення Флокаліну в дозі 1,5, 2,2 та 3,3 мг/кг відповідно та ішемія-реперфузія міокарда;  $P < 0,05$  порівняно з контролем (ішемія-реперфузія)



**Рис. 5.** Зменшення розміру зони інфаркту міокарда (%) при введенні різних доз препарату Флокалін (1,5, 2,2 та 3,3 мг/кг) порівняно з контролем при ішемії-реперфузії міокарда

лівого шлуночка та його швидкість розслаблення практично не відрізнялись від таких при ішемії-реперфузії без введення засобу Флокалін, проте відбувалося попередження значного зниження  $dP/dt_{max}$  лівого шлуночка під кінець ішемії і під час реперфузії. Незначний кардіо-



**Рис. 6.** Вплив різних доз препарату Флокалін на активність ферменту ендотеліальної NO-синтази при ішемії-реперфузії міокарда: 1 – вихідний рівень; 2 – 90 хв ішемії; 3 – 180 хв реперфузії; I – ішемія-реперфузія без введення Флокаліну; II, III та IV – введення Флокаліну в дозі 1,5, 2,2 та 3,3 мг/кг відповідно та ішемія-реперфузія міокарда;  $P < 0,05$  порівняно з контролем (ішемія-реперфузія)

протекторний вплив на збереження нормальної скоротливої функції серця при ішемії-реперфузії найбільшої дози засобу Флокалін може відбуватися внаслідок сильної активації  $K_{ATP}$  та високопорогових кальцієвих каналів, що вже саме по собі, без всякої ішемії, пригнічує скоротливу активність міокарда [10–11].

Динаміка змін такого важливого показника, як системний артеріальний тиск практично не відрізняється за умов локальної ішемії міокарда з наступною реперфузією у контрольних експериментах та в дослідях з введенням най-

меншої (1,5 мг/кг) дози засобу Флокалін. Зі збільшенням дози цей показник знижується більш суттєво. Зокрема, при введенні 2,2 та 3,3 мг/кг на початку реперфузії він знижується на 17 та 20, під кінець – на 20 та 29 % відповідно. Позитивним для кардіопротекції при ішемії-реперфузії міокарда можна вважати помірне зниження системного артеріального тиску, при якому зменшується навантаження на пошкоджене серце. Отже, найкращою оптимальною ефективною дозою слід вважати середню дозу – 2,2 мг/кг.

Встановлено, що оклюзія коронарної артерії призводить до прогресивного падіння хвилинного об'єму крові (ХОК), який зменшується на кінець ішемії на 26, а починаючи з другої години реперфузії, майже на 40 %. В експериментах з активацією  $K_{ATP}$  каналів Флокаліном в дозі 1,5 та 3,3 мг/кг ХОК на протязі всього експерименту є більшим, ніж у контролі, а в певні відрізки ішемії він навіть перевищує показники вихідного рівня. Зокрема, при введенні дози 1,5 мг/кг ХОК на 10-у хвилину ішемії перевищує вихідний майже на 11 %, при введенні 3,3 мг/кг на 10-у та 60-у хвилину ішемії – майже на 7 та 13 % відповідно.

Таким чином, за зміною показників кардіогеодинаміки та розміру зони інфаркту міокарда найбільш ефективною дозою препарату Флокалін при ішемії-реперфузії міокарда доцільно вважати найменшу використану дозу – 1,5 мг/кг: найбільший відсоток зменшення розміру зо-

**Розміри зон уражень серця після ішемії-реперфузії міокарда в контрольній групі (ішемія-реперфузія) та після введення різних доз препарату Флокалін (Флокалін + ішемія-реперфузія) ( $M \pm m, n = 4-9$ )**

Група	Доза засобу Флокалін, мг/кг	Зона ризику/площа лівого шлуночка (%)	Зона некрозу/зона ризику (%)	Зона некрозу/площа лівого шлуночка (%)
Ішемія-реперфузія	—	38,9 ± 4,1	27,25 ± 1,8	11,05 ± 0,72
Флокалін + ішемія-реперфузія	1,5	36,81 ± 2,09	20,48 ± 0,82 *	6,49 ± 1,01 *
Флокалін + ішемія-реперфузія	2,2	35,72 ± 1,49	21,92 ± 1,53 *	7,23 ± 0,96 *
Флокалін + ішемія-реперфузія	3,3	35,05 ± 4,19	18,7 ± 1,61 *	6,99 ± 0,55 *

\*  $P < 0,05$  – по відношенню до контролю (ішемія-реперфузія)

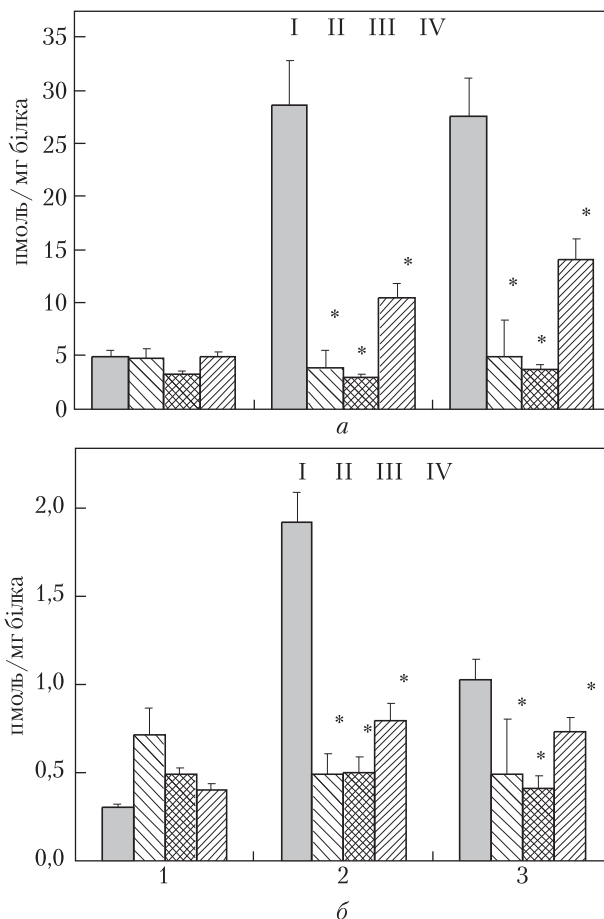


ни інфаркту міокарда, суттєве покращення коронарного кровообігу та підтримання нормальної скоротливої функції серця (практично повністю попереджається зниження тиску у порожнині лівого шлуночка), зменшення швидкості наростання тиску ( $dP/dt_{max}$ ) як під час ішемії, так і під час реперфузії та швидкості зниження тиску ( $dP/dt_{min}$ ) в лівому шлуночку під час ішемії.

Проведення біохімічних досліджень дали можливість ідентифікувати ще декілька можливих кардіопротекторних механізмів дії флокаліну. Це:

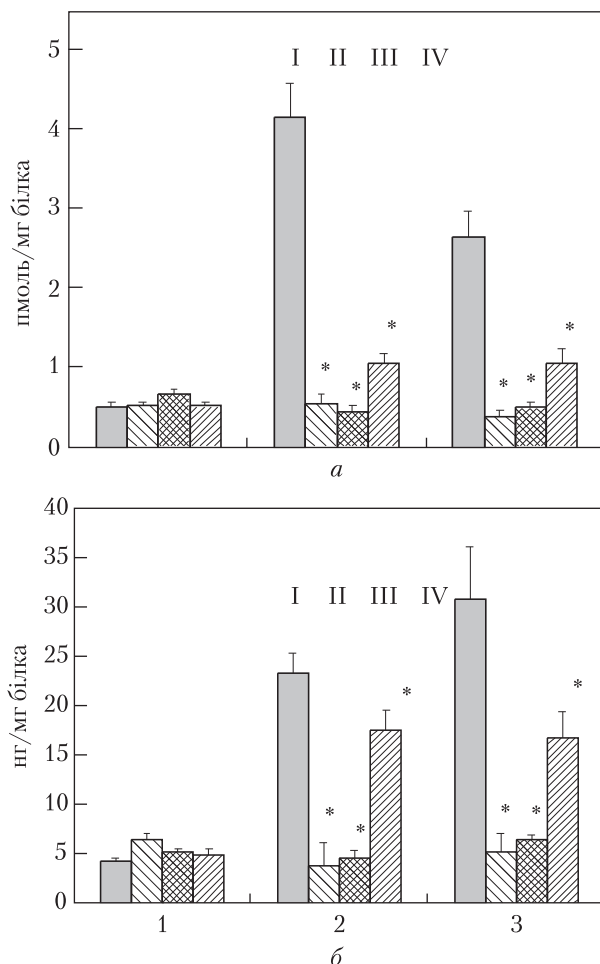
- ✦ інгібування окисного метаболізму за рахунок обмеження генерації вільних радикалів кисню — супероксид-аніону, пероксиду водню та гідроксил-радикалу (оксидативного стресу, в т.ч. процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ)) та азоту;
- ✦ інгібування надлишкового індукцйбельного і реутилізаційного синтезу оксиду азоту і утворення пероксинітриду (нітрозативного стресу, що також приводить до активації ПОЛ внаслідок вільнорадикального розпаду пероксинітриду);
- ✦ попередження зниження в ішемізованому міокарді та підвищення в артеріальній крові активності ферментів антиоксидантної системи — каталази та супероксиддисмутази;
- ✦ інгібування гідролізу фосфоліпідів (мембраностабілізуюча дія) і, тим самим, утворення вільної арахідонової кислоти та патогенних в умовах ішемії міокарда ейкозаноїдів ( $LTC_4$  та  $TxB_2$ ), що може свідчити про зменшення активності фосфоліпази  $A_2$ , ліпоксигенази та циклооксигенази;
- ✦ інгібування деградації АТФ і ГТФ та, навпаки, стимуляція гемоксигеназної реакції;
- ✦ пригнічення деградації L-аргініну аргіназою і утворення сечовини та підвищення конститутивного синтезу оксиду азоту (eNOS) [12];
- ✦ стимуляція гемоксигеназної реакції [12].

За зміною біохімічних показників артеріальної крові, оптимальною ефективною дозою препарату Флокалін при ішемії-реперфузії міокарда слід вважати середню використану дозу —



**Рис. 7.** Вплив різних доз препарату Флокалін на вміст вільної арахідонової кислоти (а) та  $LTC_4$  (б) в артеріальній крові анастезованих собак при ішемії-реперфузії міокарда: 1 — вихідний рівень; 2 — 90 хв ішемії; 3 — 180 хв реперфузії; I — ішемія-реперфузія без введення Флокаліну; II, III та IV — введення Флокаліну в дозі 1,5, 2,2 та 3,3 мг/кг відповідно та ішемія-реперфузія міокарда;  $P < 0,05$  порівняно з контролем (ішемія-реперфузія)

2,2 мг/кг — з тенденцією в бік зменшення. Кардіопротекторні ефекти найменшої дози — 1,5 мг/кг — досить потужні, проте підвищення активності такого важливого за умов ішемії-реперфузії ферменту, як eNOS, відсутнє. Проте все ж таки відбувається попередження зниження його активності (рис. 6). Найбільша з використаних доз — 3,3 мг/кг — значно менше пригнічує процеси ферментативного та перекисного окиснення ліпідів, що активуються



**Рис. 8.** Вплив різних доз препарату Флокалін на вміст пероксиду водню (а) та дієнових кон'югатів (б) в артеріальній крові анестезованих собак при ішемії-реперфузії міокарда: 1 – вихідний рівень; 2 – 10 хв ішемії; 3 – 180 хв реперфузії; I – ішемія-реперфузія без введення Флокаліну; II, III та IV – введення Флокаліну в дозі 1,5, 2,2 та 3,3 мг/кг відповідно та ішемія-реперфузія міокарда;  $P < 0,05$  порівняно з контролем (ішемія-реперфузія)

при ішемії-реперфузії, про що свідчить вміст в артеріальній крові вільної арахідонової кислоти та  $LTCS_4$  (рис. 7), пероксиду водню та дієнових кон'югатів (рис. 8). Отже, як за показниками кардіогемодинаміки, так і за показниками біохімічних досліджень найгірші кардіопротекторні ефекти Флокаліну при ішемії-реперфузії міокарда виявилися при застосуванні най-

більшої дози – 3,3 мг/кг – та, відповідно, сильної активації  $K_{ATP}$ -каналів. Це ще раз підтверджує наше застереження про обережний підхід до дозування нового препарату в клініці.

Таким чином, нами визначено можливі шляхи промислового виготовлення субстанції препарату Флокалін у високочастотному мікрохвильовому полі та розроблено відповідну технологію виробництва, що можна використати у фармакологічному виробництві для синтезу препарату як у промислових проточних мікрохвильових реакторах безперервної дії, так і у мікрохвильових реакторах великого об'єму періодичної дії. Детальне дослідження впливу різних доз засобу Флокалін на зміну розміру інфаркту міокарда, параметрів кардіогемодинаміки та біохімічних показників артеріальної крові в динаміці ішемії-реперфузії міокарда дає підставу вважати, що оптимальною і найбільш ефективною дозою цього препарату для профілактики та лікування захворювань серця є 1,5–2,2 мг/кг. Проте при клінічних дослідженнях дозу слід визначати індивідуально для кожного пацієнта, враховуючи патогенез захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Voitychuk O.I., Strutynskiy R.B., Yagupolskii L.M. et al. Sarcolemmal cardiac KATP channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin // Brit J Pharmacol. – 2011. – V. 162. – № 3. – P. 701–711.
2. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних та мітохондріальних аденозинтрифосфатзалежних калієвих  $K_{ATP}$ -каналів // Фіз. журн. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 15–23.
3. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М. та ін. Організація заводського виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора // Наука та інновації. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 80–84.
4. Voitychuk O.I., Strutynskiy R.B., Shuba Y.M. Effects of ATP-dependent potassium channel activator flocalin include sodium and calcium channels inhibition in cardiomyocytes // The Biophysical Society 55th Annual Meeting in Baltimore, Maryland, March 5–9, 2011.



5. *Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М. та ін.* Возможные механизмы кардиопротекторных эффектов активации  $K_{ATP}$  каналов при ишемии-реперфузии миокарда // Бюлетень ХХ — читань ім. В.В. Підвисоцкого, 26—27 травня 2011 р., Одеса. — С. 135—136.
6. *Bhatnagar A., Bolli R.* Modulation of  $K_{ATP}$  channels to protect the ischemic myocardium: Clinical implications // *Exp Clin Cardiol*. — 1999. — Vol. 4, № 1. — P. 20—22.
7. *Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мохорт М.А.* Розробка та підготовка до впровадження нового вітчизняного кардіопротекторного препарату — фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів Флокалін // Наука та інновації. — 2006. — Т. 2, № 4. — С. 77—82.
8. *Горобець М.Ю., Острась К.С., Шаламай А.С. та ін.* Патент України № 88756 А 61 К 31/03 (2009.01). Спосіб одержання N-(4-Дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаноганідину (Флокаліну) № а 2009 06551; Заяв. 22.06.2009; Опубл. 10.11.2009. — Промислова власність. — 2009. — Бюл. № 21.
9. *Струтинський Р.Б., Ровенець Р.А., Нещерет О.П. та ін.* Вплив лікарської форми флокаліну на перебіг ішемії-реперфузії міокарда // Фіз.журн. — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 55—65.
10. *Струтинський Р.Б.* Дослідження впливу нових активаторів АТФ-залежних калієвих каналів на функції серця та вазомоторні реакції в нормальних та патологічних умовах // Автореферат дисертації на пошук ученого ступеня кандидата біологічних наук: 14.03.04 — Київ. — 2002. — 20 с.
11. *Grover G.J., Baird A.J., Slep P.G.* Lack of pharmacologic interaction between ATP-sensitive potassium channels and adenosine  $A_1$  receptors in ischemic rat hearts // *Cardiovasc Res*. — 1996. — Vol. 31, № 4. — P. 511—517.
12. *Струтинський Р.Б., Коцюруба А.В., Нещерет О.П. та ін.* Зміни метаболізму в міокарді при ішемії-реперфузії та активації АТФ-чутливих калієвих каналів // Фіз.журн. — 2012. — Т. 58, № 1. — С. 13—26.

*Р.Б. Струтинский, А.А. Мойбенко,  
В.А. Чебанов, Н.Ю. Горобець*

#### МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОЦЕССА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЛОКАЛИН И ПОИСК ЕГО ОПТИМАЛЬНО-ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

Определены возможные пути промышленного изготовления препарата Флокалин в высокочастотном микроволновом поле и разработана соответствующая технология производства. Детально исследовано влияние различных доз препарата при ишемии-реперфузии миокарда на кардиогемодинамику и биохимические показатели крови, которые отображают возможное развитие кардиопротекторных процессов. Определено, что оптимально-эффективной дозой препарата Флокалин для лечения заболеваний сердца следует считать дозу 1,5—2,2 мг/кг.

*Ключевые слова:* препарат Флокалин, ишемия-реперфузия, кардиопротекция, промышленное изготовление

*R.B. Strutynskiy, O.O. Moybenko,  
V.A. Chebanov, N.Yu. Gorobets*

#### MODELING OF PRODUCTION INDUSTRIAL PROCESS OF THE DRUG FLOCALIN AND SEARCH OF ITS OPTIMALLY EFFECTIVE DOSE FOR TREATMENT OF HEART DISEASES

The possible ways of the industrial production of drug Flocalin in the high-frequency microwave field is determined. Suitable technology of production is elaborated. Influence of different doses of drug Flocalin at ischemia-reperfusion of myocardium on cardiohemodynamic and biochemical parameters of blood, which represent possible development of cardioprotective processes, was studied in detail. It is discovered that optimum effective dose of drug Flocalin for treatment of heart diseases is 1,5—2,2 mg/kg.

*Key words:* drug Flocalin, ischemia-reperfusion, cardioprotection, industrial production.

Стаття надійшла до редакції 17.04.12