

58. Giege B. The need for integration of ecological, physiological, and ethological research in rodent control // PUBL. OEPP., 1970. — V. 58. — P. 40-54.
59. Jackson W.B., Ashton A.D. Histories of anticoagulant resistance // In. Pesticide resistance strategies and tactics for management. Washington National Academy Press, 1988. — P. 355-369.
60. Henschel J. Untersuchungen über die von Haus- und Wanderratten verschleppte Streupulvermenge // Anz. Schädling, 1955. — Bd. 28. — № 7. — S. 97-101.
61. Henschel J. Rattenbefall im Hamburger Staatsgebiet südlich der Nordenbene vor und nach der Rattenbekämpfung // Pflanzenschutz-Nachr. «Bayer», 1965. — Bd. 18. — № 4. — S. 151-164.
62. Huhg-Jones V.T., Hubert W.T., Hagstad H.V. Zoonoses: recognition, control, and prevention. — Ames, Iowa State University Press, — 294 p.
63. Khan Z., Siddigi J.J. Poison and Baitshyness of Northern Palm Squirrel Funambulus Pennanti Wroughton // Appl. Entomol. and Zool., 1980. — V. 15. — № 2. — P. 175-177.
64. Knote C.E. Physical control of rodents // Cereal Foods, Wold, 1980. — V. 25. — № 12. — P. 748-749.
65. Lee H.W., Park D.H., Baek L.J. et al. Korean haemorrhagic fever patients in urban area of Seoul // Korean journal of Virology, 1980. — № 10. — P. 16.
66. Marsh R.E., Howard W.E. New perspectives in rodent and mammal control // Proc. 3rd Intern. Biodegrad. symp. Kingston, 1975. — P. 317-329.
67. Moens R. Strategies de lutte le rat brun, Rattus norvegicus Berk // Parasitica, 1988. — V. 44. — № 3-4. — P. 127-140.
68. Muhr A.C. Voraussetzungen für eine wirksame Nagetierbekämpfung im Lebensmittelbetrieb // Swiss. Food, 1983. — V. 3. — № 11. — P. 21-27.
69. Neto C. Um novo metodo para combate aos roedores; gasificacao com alumino // Biologico, 1980. — V. 46. — № 1, 2. — P. 3-9.
70. Ogyu Кодзи, Токумицу Ивао. Eisei dobutsu // Jap. J. Sanit. Zool., 1970. — V. 21. — № 3. — P. 181-185.
71. Oliver B., Wheeler S.H., Gooding L.D. Field Evaluation of 1080 and Pindon Oat Bait and the Possible Decline in Effectiveness of Poison Baiting for the Control of the Rabbit Oryctolagus Anniculus // Aust. Wildl. Res., 1982. — V. 9. — P. 125-134.
72. Singleton G.R., Sudarmaji, Jumanta et al. Physical Control of Rats in Developing Countries // Ecologically-Based Management of Rodent Pests / Ed. by Singelton G., Hind L., Leirs H., Zhang Z. — Canberra: Australian Centre for International Agricultural Research, 1999. — P. 178-198.
73. Steiniger F. Ein Hafen ohne ratten // Kosmos (BRD), 1957. — V. 53. — № 60. — P. 295-299.
74. Telle H.J. Kontrolle und Bewertungsmöglichkeiten grossraumigen Bekämpfungsstationen gegen Wanderratten (Rattus norvegicus) // Z. angew. Zool., 1971. — Bd. 58. — № 2. — S. 141-167.
75. Thomas J. Engineering for Food Safety and Sanitations, 1999. — 382 p.

## РОДЕНТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ДВУХ МОДИФИКАЦИЙ ДИФЕНАЦИНА

А.Н.Кочетов, С.П.Расницын, Ю.Г.Горбунова, К.А.Шестаков, И.И.Стрельников  
 Испытательный лабораторный центр; ГУП «Московский городской центр дезинфекции»;  
 Институт общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова, Москва

Показано, что различные полиморфные модификации 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3 (дифенацина) обладают разной токсичностью для крыс.

## RODENT ACTIVITY OF TWO MODIFICATIONS OF DIPHENACIN

A.N.Kochetov, S.P.Rasnitsin, U.G.Gorbunova, K.A.Shestakov, I.I.Strelnykov  
 Experimental of laboratory center; GUP «Moscow centre of disinfection»;  
 Institute of general and non-organic chemistry of N.S.Kurnakov

It is shown that different polymorphous modifications of 2-(diphenylacetyl)indandion-1,3 (diphenacin) possess different toxicity for the rats.

Дифенацин (химическое название — 2-(дифенилацетил)индандион-1,3) является антикоагулянтом крови непрямого действия [5] и наряду с другими представителями этой серии соединений [6] используется в практике медицинской дезинфекции в качестве родентицидного средства [3]. Это вещество обладает кристаллическим полиморфизмом [14].

Известны десятки тысяч веществ, образующих различные полиморфные модификации [7]. Получение той

или иной полиморфной модификации органического соединения определяется как выбранным методом синтеза, так и условиями его выделения [9]. В литературе приводятся данные о проявлении полиморфизма для лекарственных средств [2, 13], в том числе и для антикоагулянтов крови [1, 4]. Известно, что полиморфные модификации одного и того же соединения обладают разными биофармацевтическими и фармакотерапевтическими свойствами [11, 12]. Это фундаментальное яв-

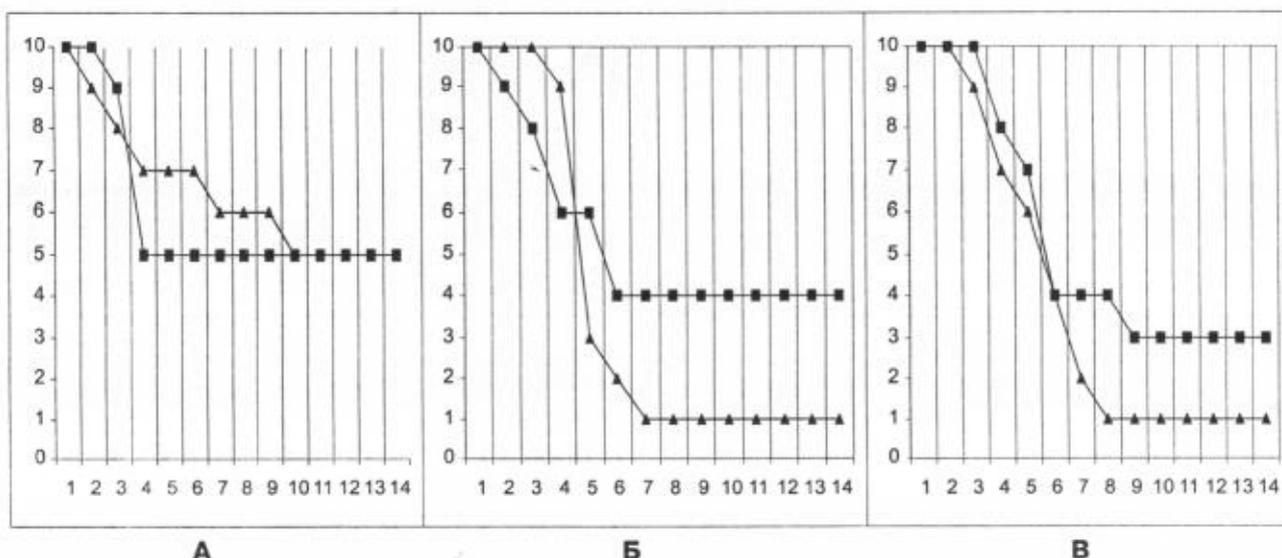


Рис. Динамика снижения числа особей за 14 суток

А – Результаты при дозе 2,4 мг/кг; Б – Результаты при дозе 4,3 мг/кг; В – Результаты при дозе 10,1 мг/кг.

Обозначения:

По оси абсцисс время наблюдения в сутках; по оси ординат число живых зверьков.

■ – Модификация I. ▲ – Модификация II.

ление объясняет гипотеза Н.Б.Леонидова, связывающая различие свойств со стабилизацией неравновесных конформеров органического вещества в растворе, за счет их

ассоциации и последующей сольватации [8]. Дифенацин имеет по крайней мере две полиморфные модификации [14], но данных о различии или сходстве их биологичес-

Таблица 1

Наблюдаемые полосы на ИК-спектрах полиморфных модификаций I и II дифенацина (см<sup>-1</sup>)

Суспензия в вазелиновом масле стекла KRS-5		Прессованные таблетки в КВг		Индивидуальная форма МНПВО	
I	II	I	II	I	II
1704,1	1702,9	1710,2	1702,5	1647,1	1646,3
1648,6	1662,5	1648,3	1663,9		
	1650,4		1648,5		
1616,8	1614,5	1625,6	1615,0	1627,1	1626,5
1590,3	1590,2	1590,5	1590,1	1588,1	1578,8
1496,2	1496,1	1496,2	1496,3	1495,3	1492,5
		1465,9	1465,9	1424,0	1423,7
		1450,3	1450,3		
		1390,1	1387,3	1396,9	1395,9
1350,1	1351,9	1350,3	1347,9	1355,9	1356,7
1328,5	1327,7	1328,2	1327,3	1327,4	1325,5

Таблица 2

Биологические исследования полиморфных модификаций I и II дифенацина

Показатели	Исследуемые препаративные формы	
	I	II
Доза мг/кг	2,4	2,4
% гибели	50	50
Доза мг/кг	4,3	4,3
% гибели	60	90
Доза мг/кг	10,1	10,1
% гибели	70	100

кого действия не обнаружено. В данной работе мы попытались установить некоторые физико-химические и биологические характеристики полиморфных модификаций 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3.

Биологические свойства производных 1,3-индандиона принято связывать с внутримолекулярным переносом заряда, что находит отражение как на геометрических, так и на спектральных характеристиках [10]. Поэтому для установления физико-химической «подлинности» полиморфных модификаций мы провели ИК-спектроскопическое изучение разных форм 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3. ИК-спектры соединений записывали на приборе «Nexus» фирмы Nicolet в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup> в виде прессованных таблеток в КВг, на стеклах из KRS-5 (образцы готовили в виде суспензий в вазелиновом масле), а также с помощью метода неразрушающего контроля МНПВО (многократного нарушенного полного внутреннего отражения) в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>. Результаты измерения представлены в таблице 1 и относятся к спектральной области, описывающей колебания  $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{свободн}}$ ;  $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{хелатн}}$ ;  $\nu(\text{C}=\text{C}+\text{бенз})$ . Полученные данные подтверждают наличие двух различных полиморфных форм I и II для исследованного 2-(дифенилацетил)индандиона-1,3.

Определение биологических характеристик полиморфных форм I и II (препарат I и препарат II) проводилось на самках белых беспородных крыс (*Rattus norvegicus Berk.*), весом 140–210 г. Препараты вводили per os в виде раствора в этиловом спирте с глицерином. Наблюдения за состоянием зверьков проводились ежедневно в течение 60 суток. Проведено три серии опытов, отличающихся по дозам вводимых препаратов. В каждом опыте каждый препарат вводили 10 зверькам в один и тот же день. До опыта и после введения препаратов зверьков содержали в одних и тех же условиях (в стандартном виварии) и кормили одним и тем же кормом.

При введении обоих препаратов погибшие зверьки теряли в весе (10–15%). У подавляющего большинства наблюдалось выделение крови из желудочно-кишечного тракта, ротовой полости и слезных протоков.

Различия между модификациями проявились в эффективности – числе особей, погибших за время опыта (табл. 2). При минимальной дозе (2,4 мг/кг) эффективность обоих препаратов была одинакова (50%); при двух более высоких препарат II действовал сильнее. При дозе 4,3 мг/кг от препарата I погибло 60% особей, а от препарата II – 90%. При дозе 10,1 мг/кг, соответственно, 70 и 100% (на графике (рис.) гибель последнего зверька не отражена, он пал на 17-ые сутки).

Динамика отмирания также отличалась (рис.). При дозах 4,3 и 10,1 мг/кг от препарата II зверьки гибли раньше, чем от препарата I. При минимальной дозе наоборот – от препарата I раньше, но в этом случае различия невелики и могут быть вызваны ошибкой репрезентативности.

Таким образом, установлено, что разные модификации дифенацина обладают разной степенью биологичес-

кого действия. Модификация II несомненно более токсична. На основании этих данных можно рекомендовать к использованию в практике медицинской дератизации модификацию II.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабилев Ф.В.* Идентификация полиморфных модификаций неодикумарина и кофеина по теплоте плавления и полиморфного превращения // В кн. «Наука фармац. практи.» – Кишинев, 1984. – С. 23-27.
2. *Бабилев Ф.В., Андроник И.Я.* Полиморфизм лекарственных веществ. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 239 с.
3. *Березовский О.И., Рыльников В.А., Заева Г.Н. и др.* Оценка токсичности и гигиеническая регламентация родентицидов антикоагулянтного механизма действия // Дезинфекционное Дело, 1994. – № 4. – С. 50-53.
4. *Валика В.В., Бабилев Ф.В., Андроник И.Я.* Полиморфизм в кристаллах фефромарона // В кн. «Наука фармац. практи.» – Кишинев, 1984. – С. 27-28.
5. *Витол В.Н., Ванэг Г.Я.* Синтез 2-дифенилацетилиндандион-1,3 // Изв. АН ЛатвССР, 1955. – № 9. – С. 111-113.
6. *Каракотов С.Д., Дроздов А.И., Чернышев В.П.* Вопросы формирования ассортимента родентицидов индан-1,3-дионового ряда // РЭТ-Инфо, 2005. – № 2. – С. 34-36.
7. *Леонидов Н.Б.* История развития концепции полиморфизма химических веществ // Рос. хим. журнал, 1997. – Т. 41. – № 5. – С. 10-21.
8. *Леонидов Н.Б.* Стабилизация неравномерных конформеров органического вещества в растворе за счет ассоциации и последующей сольватации // Рос. хим. журнал, 1997. – Т. 41. – № 5. – С. 22.
9. *Леонидов Н.Б., Шабатин В.П., Першин В.И. и др.* Физико-химические аспекты получения полиморфных модификаций лекарственных веществ // Рос. хим. журнал, 1997. – Т. 41. – № 5. – С. 37-40.
10. *Магомедова Н.С., Шифрина Р.Р., Бельский В.К.* Спектральные и структурные особенности производных 1,3-индандиона с внутримолекулярным переносом заряда // Ж. физ. хим., 1985. – Т. 59. – №. 2. – С. 365-370.
11. *Майчук Ю.Ф., Щипанова А.И.* Фармакодинамические характеристики тетракаина и его метастабильной β-модификации – леокаина как средства местной анестезии в офтальмологии // Рос. хим. журнал, 1997. – Т. 41. – № 5. – С. 61-63.
12. *Успенская С.И., Нестерова Г.А., Боковикова Т.Н. и др.* Анализ и стандартизация лекарственных препаратов, полученных методом полиморфного модифицирования // Рос. хим. журнал, 1997. – Т. 41. – № 5. – С. 130-135.
13. *Burger A., Ramberger R.* On the polymorphism of pharmaceuticals II // Mikrochimica Acta, 1979. – II. – S. 273-316.
14. *Kuhnert-Brandstaetter M., Wurian I., Geiler M.* Thermoanalytical and IR-spectroscopic studies on enantiotropic polymorphs of drugs. III // Sci. Pharm., 1982. – V. 50. – № 3. – P. 208-216.