

ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ В-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ АКРИДОНА

© 2016 Е. В. Грехнёва¹, Е. Н. Замятина²

¹канд. хим. наук, доцент кафедры химии

e-mail: grekhnyovaev@yandex.ru

²студент 4 курса,

специальность 020201 – фундаментальная и прикладная химия

e-mail: katerina10121994@mail.ru

Курский государственный университет,

Показана возможность изменения свойств биологически активных веществ путем их комплексообразования с β -циклодекстрином. Методами ИК- и УФ-спектроскопии установлено, что получаемый продукт представляет собой смесь комплекса включения акридона или его производных в β -циклодекстрин с тем же субстратом, покрытым β -циклодекстрином наподобие микрокапсулы.

Ключевые слова: β -циклодекстрин, микрокапсулирование, комплексообразование, УФ-спектроскопия, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

Одной из основных фармацевтических характеристик лекарственного препарата является его растворимость. Она во многом определяет его эффективность и биоэквивалентность. Растворимость в большинстве случаев определяет возможность создания лекарственной формы с эффективной дозой лекарственного средства, обеспечивающей высокую скорость и полноту всасывания. Особенно это становится актуальным при создании препаратов с ограниченно растворимыми лекарственными веществами. В настоящее время существует несколько способов повышения растворимости органических соединений: микрокапсулирование, солюбилизация и др. [Астахова, Демина 2004]. Одним из наиболее перспективных – считается метод комплексообразования с циклодекстринами [Грехнёва, Пахомова 2013; Белякова и соавт. 2006]. Этот метод уже используется в фармацевтической промышленности при производстве новых лекарственных форм.

Стабильность комплексов биологически активного вещества и инертного носителя зависит не только от химических свойств активного компонента, но в равной степени и от свойств молекул носителя. Важными при подборе вещества матрицы являются такие критерии, как безвредность, гипоаллергенность и биодоступность. Всем этим требованиям соответствуют циклодекстрины (ЦД), которые представляют собой природные макроциклы углеводной природы, имеющие в составе молекулы цилиндрическую полость. Известно, что внешняя полость ЦД гидрофильна, а внутренняя – гидрофобна. Поэтому молекулы органических веществ, не растворимых в воде, могут проникать во внутреннюю полость циклодекстрина и удерживаться там, при этом сам комплекс приобретает способность растворяться в воде. Таким образом, комплексообразование с циклодекстринами позволяет перевести некоторые биологически активные вещества в водорастворимое состояние, тем самым повысить их биологическую доступность.

В данной работе рассматривается возможность получения комплексов с β -ЦД акридона и его производных. Известно, что акридон и его производные обладают бактерицидной активностью в отношении ряда фитопатогенных микроорганизмов, а

также имеют практическое значение как антимикробные и противовирусные препараты. Однако их крайне низкая растворимость в воде и многих других органических растворителях значительно ограничивает их применение [Маркович 2011; Маркович 2013]. С этой точки зрения получение водорастворимых комплексов указанных соединений должно привести к повышению их биологической доступности, что соответственно позволит значительно сократить их терапевтическую концентрацию.

Эксперименты проводили следующим образом. К водному раствору β -ЦД медленно, по каплям добавляли раствор акридон в подходящем растворителе (диметилформамид). Новую порцию раствора активного вещества добавляли после заметного просветления реакционной системы. Процесс вели 1–2 часа при интенсивном механическом перемешивании и нагревании. Затем реакционную смесь остудили, продукт осадили ацетоном. Образовавшийся осадок отфильтровали на фильтре Шота (ВФ-1–40 пор.16), промыли ацетоном и высушили при комнатной температуре.

По такой же методике были получены комплексы: β -ЦД с акридонуксусной кислотой (АУК), β -ЦД с 4-карбоксиакридоном и β -ЦД с бутиловым эфиром АУК. Молярное соотношение β -ЦД и активного вещества 1:1 или 1:2.

Количественный анализ полученных продуктов осуществлялся методом градуировочного графика на спектрометре УФ/видимой области спектра UV – 1800 (фирмы «Shimadzu») в интервале длин волн 600 – 190 нм в кювете с длиной светопоглощающего слоя 1 см.

Структура выделенных продуктов подтверждалась методом инфракрасной спектроскопии с использованием ИК-Фурье спектрометра ФСМ 1201, оснащенного приставкой многократного нарушенного полного внутреннего отражения (МНПВО).

Анализ научной литературы, а также экспериментальные данные показали, что процесс комплексообразования протекает не количественно. Лишь часть субстрата проникает в полость ЦД, а остальное вещество может заключаться в оболочку из β -ЦД, образуя микрокапсулу [Грехнёва 2013]. В любом случае получение обоих типов структур должно приводить к повышению биологической доступности вещества. Поэтому двукратный избыток вещества использовали с целью возможного образования частично комплекса с β -ЦД, а частично микрокапсул в оболочке из β -ЦД.

Факт образования именно смеси продуктов косвенно подтверждается совокупностью физико-химических методов анализа. Так, структура УФ-спектров полученных продуктов не отличается от структуры УФ-спектров субстрата. В то же время ИК-спектры продуктов комплексообразования содержат полосы поглощения, характерные как для β -ЦД, так и для производных акридона. Наличие двух пиков в хроматограмме целевого продукта также свидетельствует об образовании смеси двух форм БАВ (ПТСХ «Сорбфил», элюент - толуол : ацетон : этанол – 10:3:2, этанол: бутанол: хлороформ: вода – 5:4:4:1.).

Некоторые характеристики процесса комплексообразования и полученных при этом продуктов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика полученных продуктов

Название комплекса	Соотношение, моль/моль	Выход, %	Содержание вещества в микрокапсулах, %
Комплекс β -циклодекстрина с акридоном	1:2	73,1	34
Комплекс β -циклодекстрина с АУК		67,6	16,9
Комплекс β -циклодекстрина с бутиловым эфиром АУК		42,3	3,5
Комплекс β -циклодекстрина с 4-карбоксиакридоном		71	35,2

Молекулы акридона и его производных имеют плоскую трициклическую структуру, с незначительным распределением заряда в молекуле, это обуславливает высокую стабильность, низкую растворимость указанных соединений. Вероятно, что тот же факт обуславливает возможность к комплексообразованию лишь небольшой доли акридона или его производных. И хотя размер внутренней полости β -ЦД допускает возможность образования комплексов включения с указанными соединениями (табл. 2), форма молекулы акридона, возможно, создает стерические затруднения, препятствующие полному комплексообразованию. При этом нами показано, что увеличение длительности процесса до 12 часов приводит к увеличению доли комплекса включения в целевом продукте.

Таблица 2

Сравнение размеров внутренней полости β -ЦД с размерами молекулы акридона

Размеры молекулы β -ЦД				Размеры молекулы акридона		
высота тора, нм	широкий диаметр полости, нм	узкий диаметр полости, нм	объем внутренней полости, нм ³	ширина молекулы, нм	длина молекулы, нм	объем молекулы, нм ³
0,78	0,78	0,52	0,262	0,32	1,1	0,16

Таким образом, методами ИК- и УФ-спектроскопии установлена возможность получения комплексов включения акридона и его производных в β -циклодекстрин. Показано, что часть препарата, не задействованная в образовании комплекса, покрывается «пленкой» из молекул β -циклодекстрина, образуя таким образом микрокапсулы. Оба этих продукта образуют смесь, способную растворяться в воде или образовывать устойчивые водные дисперсии.

Предложенные методики применимы для получения водорастворимых циклодекстриновых комплексов с другими биологически активными веществами.

Библиографический список

Астахова А.В., Демина Н.Б. Современные технологии лекарственных форм: получение, исследование и применение комплексов включения лекарственных веществ с циклодекстринами (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. №2. С. 46–49

Белякова Л.А., Комплексообразование в системе β -циклодекстрин – салициловая кислота / Л.А. Белякова, А.М. Варвин, Д.Ю. Люшенко, О.В. Хора, Е.И. Оранская // Коллоид. журн. 2006. Т. 69. № 5. С. 589–590;

Грехнёва Е.В., Пахомова Н.А. Получение комплексов фурацилина и левомецитина в β -циклодекстрине XXIII // Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» / УрГУ, 23–26 апреля 2013 г. Екатеринбург, 2013. С. 29–30.

Маркович Ю.Д. Свойства производных акридона инкапсулированных в водорастворимые полимеры / Ю.Д. Маркович, Е.В. Грехнёва, С.А. Ефанов, О.П. Юдина // Известия КурскГТУ. Курск: Курск гос. техн. ун-т, 2011. №1 (34). С. 50–55.

Маркович Ю.Д. Микрокапсулирование 4-карбоксиакридона в водорастворимые полимеры / Ю.Д. Маркович, Е.В. Грехнева, Т.Н. Кудрявцева, С.А. Ефанов, Л.Г. Климова // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013 №3(27). Ч. 2. URL: www.scientific-notes.ru/pdf/032-002.pdf (дата обращения: 12.12.2015).