

Purpose. The synthesis of salt of ammonia D-(+)-glucosamine of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids was carried out and pharmacological studies were performed.

Materials and methods. The structure and individuality of compounds was confirmed by elemental IR-, NMR- spectroscopy, chromatographic analysis.

Results. Received 10 substances. The salts of ammonia D-(+)-glucosamine of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids were performed on the anti-inflammatory, analgesic, diuretic and antimicrobial activity.

Conclusion. The results of the experimental data showed that the synthesized substances exceeds the activity of refereed drugs and classified as relatively harmless substances.

Key words: synthesis, glucosamine, N-phenylanthranilic acid.

© М.А. АРАКЕЛЯН, Л.А. БОБРИЦКАЯ, 2013

М.А. Аракелян, Л.А. Бобрицкая

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Национальный фармацевтический университет

Введение. Для оптимизации биофармацевтических свойств лекарственных препаратов в фармацевтической технологии променяют циклодекстрины.

Цель. Изучение свойств, структуры циклодекстринов и их практическое применение в фармацевтической технологии.

Материалы и методы. Изучены свойства и методы получения комплексов включения циклодекстринов с лекарственными веществами. Методы основаны на способности образовывать комплексы включения типа «гость – хозяин» с веществами различной химической природы. При этом одна гостевая молекула взаимодействует с полостью молекулы циклодекстрина и улавливается этой полостью.

Результаты. Показано, что в-циклодекстрин наиболее широко используется в фармации. Способность образовывать сильные водородные связи влияет на его растворимость. Он наименее растворим, сравнительно недорогой и способен формировать комплексы включения с лекарственными веществами.

Выводы. Представлена характеристика циклодекстринов как вспомогательных веществ. Для разработки новых лекарственных средств, в том числе и комбинированных на основе растительного сырья, возможно применение циклодекстринов для маскировки неприятного вкуса активных веществ, превращения жидкого вещества в твердое состояние. Ключевые слова: циклодекстрины, фармацевтическая технология.

ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время для лечения различного рода заболеваний и инфекций применяют лекарственные препараты из растительного сырья. Фитопрепараты по своей сути многокомпонентны. Обладающие широким спектром фармакологического действия, их число в последнее время значительно увеличилось, благодаря ряду преимуществ. Они широко применяются при комплексном лечении различных заболеваний, отличаясь высокой эффективностью, низкой токсичностью, легкой усвояемостью и возможностью длительного применения без риска возникновения побочных действий. При создании комбинированных растительных препаратов необходимо применение вспомогательных веществ для маскировки неприятного вкуса активных веществ, превращения жидкого вещества в твердое состояние.

Из литературных источников известно, что такими свойствами обладают циклодекстрины [1 - 3].

Цель работы - изучение свойств, структуры циклодекстринов и их практическое применение в фармацевтической технологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Циклодекстрины – это модифицированные крахмалы, полученные путем воздействия фермента циклодекстринглюкозилтрансферазы на крахмал [3, 4].

Структурной единицей циклодекстринов является α -D-глюкоза в пиранозной форме. Их образование со степенью полимеризации меньше 6 невозможно. Циклодекстрины различают по количеству остатков глюкозы, содержащихся в одной их молекуле. Наибольший практический интерес представляют три первых возможных гомолога с $n=6, 7, 8$, которые обладают фиксированной конформацией и обозначаются α -, β - и γ -ЦД [6,7]. Структура трёх основных видов циклодекстринов представлена на рис. 1.

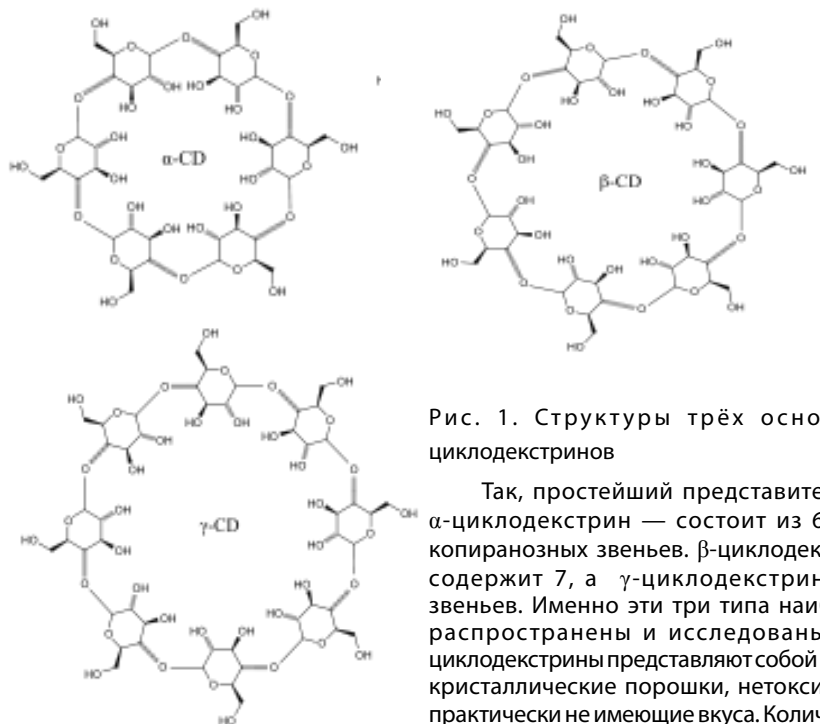


Рис. 1. Структуры трёх основных циклодекстринов

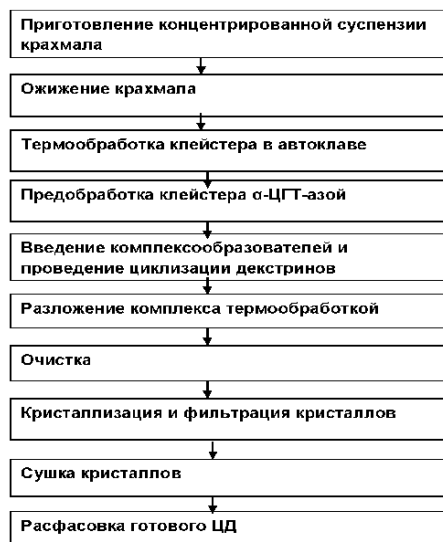
Так, простейший представитель — α -циклодекстрин — состоит из 6 глюкопиранозных звеньев. β -циклодекстрин содержит 7, а γ -циклодекстрин — 8 звеньев. Именно эти три типа наиболее распространены и исследованы. Все циклодекстрины представляют собой белые кристаллические порошки, нетоксичные, практически не имеющие вкуса. Количество кристаллизационной воды варьирует от

1 до 18 % в зависимости от способа получения и сушки [3,6]. Основные свойства циклодекстринов представлены в таблице 1.

Основные свойства циклодекстринов

Свойство	α -цикло-декстрин	β -цикло-декстрин	γ -цикло-декстрин
Число остатков глюкозы в макроцикле	6	7	8
Молекулярный вес, Да	972,85	1134,99	1297,14
Внешний диаметр тора, А	13,7	15,3	16,9
Внутренний диаметр полости тора, А	5,2	6,6	8,4
Высота тора, А	7,8	7,8	7,8
Объем внутренней полости, А ³	174	262	472
Физический объем полости в навеске 1г ЦД, мл	0,1	0,14	0,2
Частичный молярный объем в растворах, мл*моль ⁻¹	611,4	703,8	801,2
Растворимость в воде при 25 °С, г/100 мл	14,5	1,85	23,2
Температура разложения, °С	278	299	267

Циклодекстрины получают биотехнологическим методом, с применением микробиологических, химических и биохимических процессов. Технологическая схема получения циклодекстринов представлена на рис. 2. При трансформации крахмала в циклодекстрины с помощью микробного фермента циклодекстринглюкозилтрансферазы также образуются циклические сахара, имеющие



девять, десять, одиннадцать и более (до 30—60) остатков глюкозы в цикле и обозначаемые соответствующими буквами греческого алфавита α , β , γ , δ и т. д. Это так называемые крупнокольцевые (large-ring) циклодекстрины. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

β -циклодекстрин это наиболее широко используемый циклодекстрин. Способность образовывать сильные водородные связи влияет на его растворимость. Он наименее растворим, сравнительно недорогой и способен формировать комплексы включения с лекарственными веществами.

Применение циклодекстринов в фармацевтической технологии основано на способности образовывать комплексы включения типа «гость – хозяин» с веществами различной

Рис. 2. Технологическая схема получения циклодекстринов

химической природы. При этом одна гостевая молекула взаимодействует с полостью молекулы циклодекстрина и улавливается этой полостью. Для образования устойчивого комплекса участвуют нековалентные силы (Ван-дер-Ваальса), гидрофобные взаимодействия и другие силы. Циклодекстрины применяют для стабилизации веществ, повышения их растворимости, улучшения вкуса, уменьшения побочного действия, увеличения биодоступности. Известно два основных метода получения комплексов включения [5].

В первом методе циклодекстрины растворяют в воде при определенной температуре и pH среды, затем прибавляют лекарственное вещество или его раствор. Смесь перемешивают в течение достаточного времени для проведения реакции, охлаждают и кристаллизуют на протяжении нескольких часов. Условия получения комплекса (температура, pH среды, время) зависят от лекарственного вещества и подбираются индивидуально.

Второй метод исключает полное растворение циклодекстрина. В этом случае циклодекстрины смешивают с водой (приблизительно 40 %) до пастообразного состояния и при определенных условиях к полученной пасте прибавляют лекарственное вещество, перемешивают и сушат. Это твердофазный метод основан на образовании соединений включения вследствие быстрой трансформации кристаллов циклодекстрина в кристаллы соединений включения. Этот метод может применяться для введения ароматизирующих веществ, в основном эфирных масел. Существуют также другие методы получения соединений включения циклодекстринов.

ВЫВОДЫ

- Представлена характеристика циклодекстринов как вспомогательных веществ, позволяющих оптимизировать биофармацевтические свойства лекарственных средств.
- Для разработки новых лекарственных средств, в том числе и комбинированных на основе растительного сырья, возможно применение циклодекстринов для маскировки неприятного вкуса активных веществ, превращения жидкого вещества в твердое состояние.

Література

1. Биотехнология биологически активных веществ : учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Под ред. Грачевой И.М., Ивановой Л.А. М.: Элевар. 2006.
2. Иванова Л.А., Войно Л.И., Иванова И.С. Пищевая биотехнология. Переработка растительного сырья. Под ред. И.М. Грачевой. М.: Колос. 2008.
3. Кузнецова О.В. Совершенствование биотехнологий высокоочищенной альфа-циклодекстринглюканотрансферазы и альфа-циклодекстринов на основе новых штаммов рода *Reanibacillus*: дис. ... канд. тех. наук. М. 2008.
4. Строева С.С. Выделение продуцента- альфа-специфичной циклодекстринглюканотрансферазы из природных источников и разработка технологии ферментного препарата на его основе: дис. ... канд.тех.наук. М. 2006.
5. Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. Трудов. Ред. Георгиевского В.П., Конева Ф.А. Харьков: ООО «Рирег». 1996.
6. Усанов Н.Г., Гильванова Е.А., Елизарьев П.А., Пруцакова Е.А. Усовершенствованный метод фотометрического определения активности бета-циклоде

кстрипглюканотрансферазы. Прикладная биохимия и микробиология. 2007, 43 (1): 118-124.

7. Шагина С.Е. Выделение продуцента бета-специфичной циклодекстринглюканотрансферазы, получение бета-циклодекстринов и комплексов включений на их основе: дис. ... канд.тех.наук. М. 2008.

М.А. Аракелян, Л.А.Бобрицька

Застосування циклодекстринів для оптимізації біофармацевтичних властивостей

Національний фармацевтичний університет

Вступ. Для оптимізації біофармацевтичних властивостей лікарських засобів у фармацевтичній технології застосовують циклодекстрини.

Мета. Вивчення властивостей, структури циклодекстринів та їх практичне застосування у фармацевтичній технології.

Матеріали та методи. Вивчення властивостей та методів отримання комплексів включення циклодекстринів з лікарськими речовинами. Методи засновані на здатності утворювати комплекси включення типу «гість - хазяїн» з речовинами різної хімічної природи. При цьому одна гостьова молекула взаємодіє з порожниною молекули циклодекстрину і уловлюється цією порожниною.

Результати. Показано, що в-циклодекстрин найбільш широко використовується у фармації. Здатність утворювати сильні водневі зв'язки впливає на його розчинність. Він найменш розчинний, порівняно недорогий і здатний формувати комплекси включення з лікарськими речовинами.

Висновки. Представлена характеристика циклодекстринів як допоміжних речовин. Для розробки нових лікарських засобів, у тому числі і комбінованих на основі рослинної сировини, можливе застосування циклодекстринів для маскування неприємного смаку активних речовин, перетворення рідкого речовини у твердий стан.

Ключові слова: циклодекстрини, фармацевтична технологія.

М.А. Arakelian, L.A. Bobrytska

The use of cyclodextrins for optimization of biopharmaceutical properties

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Introduction. To optimize the properties of biopharmaceutical drugs in pharmaceutical technology cyclodextrins are applied.

Purpose. Study of cyclodextrins properties and structure as well as their practical use in pharmaceutical technology.

Materials and methods. We study the properties and methods for the preparation of inclusion complexes of cyclodextrins with drugs. The methods are based on the ability to form inclusion complexes of "guest-host" type with substances of different chemical nature. Thus one guest molecule interacts with the cavity of the cyclodextrin molecule and captured this cavity.

Results. It is shown that в-cyclodextrin is the most widely used in pharmacy. The ability to form strong hydrogen bonds affects its solubility. It is the least soluble, relatively inexpensive and capable of forming inclusion complexes with drugs.

Conclusions. The characteristic of cyclodextrins as excipients is presented. The development of new drugs, including combined from vegetable raw materials, the use of cyclodextrins possible to mask the unpleasant taste of the active substances, the conversion of a liquid substance into a solid state.

Key words: cyclodextrins, pharmaceutical technology.

© Н. І. БАННА, 2013

Н. І. Банна

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАЛІЄВИХ СОЛЕЙ R-БЕНЗОЛОКСАМІДОЕТАНОВИХ КИСЛОТ ТА 2-(R-БЕНЗОЛОКСАМІДО-МЕТИЛ)-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ. Недосконалість ліків потребує створення нових препаратів.

Мета. Синтез та пошук речовин з фармакологічною активністю.

Матеріал і методи. На базі етилових естерів заміщених оксанілових кислот синтезовано калієві солі R-бензоліксамідоетанових кислот та 2-(R-бензоліксамідоетаніл)-бензімідазоли. Діуретичну, протизапальну, анальгетичну активність та гостру токсичність досліджено за стандартними методиками.

Результати. Гостра токсичність речовин 1098-2266 мг/кг. Сполуки збільшували видільну функцію нирок на 26,6-170,1%; зменшували розвиток експериментального набряку на 9,8-48,6%. Калієва сіль 4-метоксикарбонілбензоліксамідоетанової кислоти зменшувала больову чутливість на 46,2%.

Висновок. Синтезовано нові групи хімічних сполук – калієві солі R-бензоліксамідоетанових кислот та 2-(R-бензоліксамідоетаніл)-бензімідазоли, знайдено речовини з вираженою фармакологічною активністю.

Ключові слова: синтез, сполуки, активність, токсичність.

ВСТУП

Клінічна медицина має широкий асортимент засобів для лікування хворих, але майже всі вони виявляють небажані побічні ефекти [5, 9].

Серед похідних оксамідоамінокислот знайдено речовини з різноманітними видами біологічної дії [6-8], тому метою роботи є пошук нових та удосконалення сучасних лікарських засобів є актуальною проблемою сучасної медицини.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

УФ-спектри синтезованих сполук зареєстровано на приладі SPECORD 200 (фірма «Analytikjena») в етанолі.

ІЧ-спектри виміряно на спектрофотометрі TENSOR 27 (фірма «Bruker») у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 0,5%).

Сpektри ПМР записано у ДМСО-Д₆ на спектрометрі Varian Mercury VX-200, внутрішній стандарт – ТМС.

Калієва сіль 2-бромбензоліксамідоетанової кислоти (II а, табл.1).

Спосіб А. До розчину 0,56 г (0,01 моль) КОН в 5 мл метанолу додають 0,75 г (0,01 моль) аміноетанової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,31 г (0,01 моль) етилового естеру 2-бромоксанілової кислоти у 10 мл діоксану та залишають стояти до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують,