<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-2-107-113>

НАУЧНЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА МЕГОСИНА И ЕГО КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ МЕГАФЕРОНА

Зияев Х.Л., Назирова Я.К., Хаитбаев А.А.

Институт биоорганической химии имени А.С. Садыкова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт при агентстве по развитию фармацевтической отрасли, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. Научная статья посвящена изучению перспективных противовирусных иммуномодуляторов на основе производных госсипола – мегосина и мегаферона. Главной причиной создания лекарственных средств, на основе глицирризиновой кислоты и ее производных, является ее хорошо выраженное солубилизирующее свойство, что даёт возможность увеличения биологической доступности лекарственной формы за счет повышения растворимости субстанций. Также проведены исследования по изысканию оптимальных методик определения количественного содержания компонентов.

Ключевые слова: антигерпетические средства, иммуномодуляторы, производные госсипола, мегосин, мегаферон, супромоллекулярный комплекс.

Введение. Изыскание новых неординарных, рациональных подходов к профилактике и лечению инфекционных патологий с использованием современных методов химиотерапии, создание новых эффективных иммуномодуляторов, направленных на повышение действенности и сокращения сроков лечения, представляющие достойную конкуренцию антибиотикам инфекционных патологий является одним из актуальных задач современной биоорганической химии и фармации[1,2]. Наиболее интересным среди синтезированных азометиновых производных госсипола в плане создания на их основе лекарственных препаратов представляет соединения госсипола, содержащий радикал $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{ONa}$ (мегосин), обладающий высокой антигерпетической и иммуномоделирующей активностью, что доказали ученые института Биоорганической химии АН РУз.

Поэтому, целью настоящей работы являлось изучение и научное обоснование гидролиза как первоначального азометинового производного госсипола- мегосина, так и изучение гидролиза соответствующего супромоллекулярного комплекса полученного на основе МАСГК (моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты) в соотношении 1:2 и 1:4 (названный нами мегафероном).

Экспериментальная часть. Синтез азометинового производного госсипола осуществляли по следующей схеме:

Известно, что водные растворы оснований Шиффа нестабильны и гидролизуются до первоначальных аминов и альдегидов [2]. Такое свойство также встречается и для азометиновых производных госсипола в водном растворе уже через 30 минут. Для синтезированного соединения в УФ-спектроскопии, наблюдается интенсивный максимум поглощения при 247,5 нм и широкая полоса поглощения в интервале 320–440 нм с основным максимумом при 402 нм.

Учитывая гидролиз азометиновых производных госсипола в водных растворах, был получен супрамолекулярный комплекс синтезированного вещества с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты (МАСГК) в различных соотношениях (рис.1, рис.2).

Рис. 1. Супрамолекулярный комплекс мегосина с МАСГК в соотношении 1 :4

Рис. 2. Супрамолекулярный комплекс мегферона с МАСГК в соотношении 1:2

Интересным является тот факт, что при квантово-химических расчетах (расчет выполняли с помощью ММ2) в случае супрамолекулярного комплекса мегосина с МАСГК в соотношении 1:2, если молекула мегосина находится над молекулой МАСГК то, в случае соотношения 1: 4 молекула мегосина находится в полости МАСГК.

Главной причиной создания лекарственных средств, на основе глицирризиновой кислоты и ее производных, является ее хорошо выраженное солюбилизирующее свойство. Многие плохо растворимые или даже не растворимые в воде субстанции лекарственных препаратов (аспирин, индометацин и др.), хорошо растворяются в воде в присутствии даже небольшого количества глицирризиновой кислоты. Причиной солюбилизирующего свойства этого природного вещества является, естественно, межмолекулярное взаимодействие, возникающее при контакте глицирризиновой кислоты с различными органическими веществами в растворе [3,4].

Сравнительное рассмотрение УФ-спектров водных растворов мегосина и мегферона (супрамолекулярный комплекс мегосина с МАСГК), показывает, что по мере хранения растворов наблюдается сначала некоторое уменьшение, а потом со временем увеличение интенсивности оптической плотности при сохранении общей картины спектра.

Для изучения степени гидролиза снимали УФ-спектры полученных супрамолекулярных комплексов в спектрофотометре СФ-26 при 10 мин., 24 ч. и 48 ч. в буферных растворах с рН=2,62, 7,31 и 10,96. (рис.3,4,5)

Во всех спектрах наблюдается интенсивный максимум поглощения в области 242-252 нм. По мере хранения растворов картина спектров меняется: в случае мегферона происходит увеличение оптической плотности при 275 нм (с 0,14 до 0,41), но общий вид спектра при этом не меняется.

Рис. 3. Мегаферон pH=2,62: 1-через 10 мин., 2-через 24 часа, 3-через 48 часа.

Рис. 4. Мегаферон pH=7,31: 1-через 10 мин., 2-через 24 часа, 3-через 48 часа.

Рис.5. Мегаферон pH=10,96: 1-через 10 мин., 2-через 24 часа, 3-через 48 часа.

Таким образом, водные растворы супрамолекулярных комплексных соединений азометиновых производных госсипола (в частности мегосина), в течение 48 часов частично подвергаются гидролизу. Для получения достоверного результата разработали метод количественного определения мегосина и его комплекса методом ВЭЖХ [5]. Изучение провели обращено фазной хроматографией на колонке 3,0x150 мм, 3,5мм, ZORBAX SBC18, подвижная фаза: предварительно отфильтрованная и дегазированная смесь, состоящая из 35 объема ацетонитрила, 1 объема уксусной кислоты и 64 объема бидистиллированной воды; скорость потока 1,0 мл/мин; детектирование произвели при длине волны 254 нм; время анализа длилось 16 мин. ВЭЖХ препаратов проводили с помощью хроматографа Agilent Technologies-1200 (США) в изократическом режиме по отношению показателей растворов РСО.

Хроматограммы представлены на рис.6 и 7.

Рис. 6. Хроматограмма мегосина