

Изучение комплексообразования лекарственных веществ с циклодекстрином в водных растворах

К.И. Гладкова

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

Обоснование. Комплексообразование играет важную роль во многих биохимических процессах, и широко применяется в фармацевтической химии для увеличения биодоступности лекарственных препаратов, повышения их растворимости, пролонгирования действия и т. д. Широко применяемыми комплексообразователями являются циклодекстрины (ЦД), которые являются производными циклических олигосахаридов, содержащих остатки α -D-глюкопиранозы. В зависимости от числа звеньев различают α -, β - и γ -ЦД [1, 2]. Молекулы ЦД имеют форму усеченного конуса с полостью внутри, наличие которой обуславливает способность к образованию комплексов по типу «гость-хозяин» с различными молекулами в водной среде и в твердой фазе [3, 4].

Цель — изучение комплексообразования некоторых β -адреноблокаторов с (2-гидроксипропил)- β -циклодекстрином в водных растворах методом капиллярного электрофореза и УФ-спектрофотометрии.

Объекты исследования. В качестве синтетических биологически активных соединений были выбраны лекарственные препараты, относящиеся к группе β -адреноблокаторов: бисопролол, атенолол, метопролол (рис. 1). В качестве макроциклического хозяина был выбран (2-гидроксипропил)- β -циклодекстрин (ГП- β -ЦД) (см. рис. 1).

Методы. Метод УФ-спектрофотометрии использовали для оценки возможности комплексообразования, а также определения стехиометрии образуемых комплексов [5]. Расчет константы связывания проводили с применением метода аффинного капиллярного электрофореза [6], где в качестве фонового электролита использовали боратный буфер 0,1 М (рН = 9,2) с различным содержанием (2-гидроксипропил)- β -циклодекстрина.

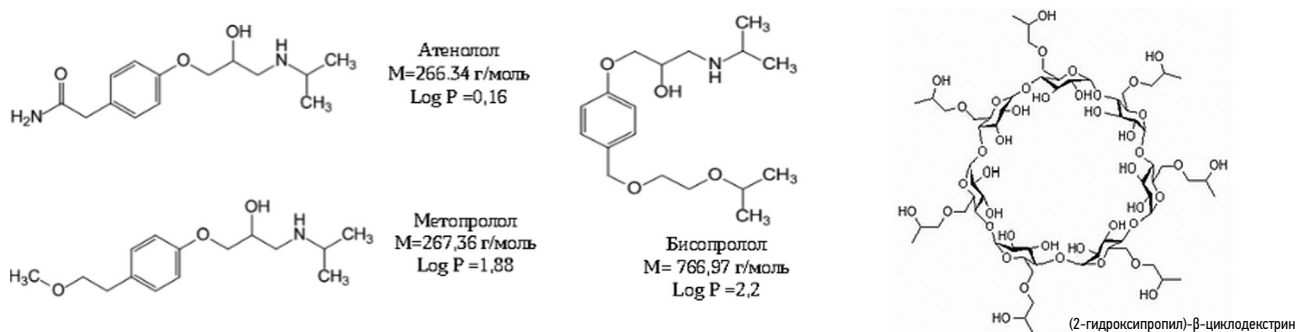


Рис. 1. Объекты исследования

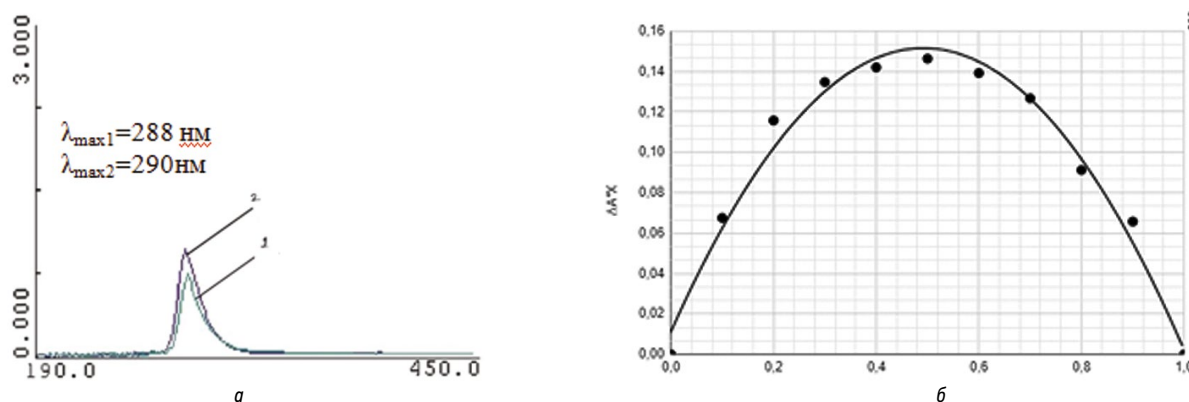


Рис. 2. Результаты УФ-спектрометрического исследования: а — УФ-спектры свободного бисопролола (2) и в комплексе с 2-ГП- β -ЦД (1); б — диаграмма Джоба

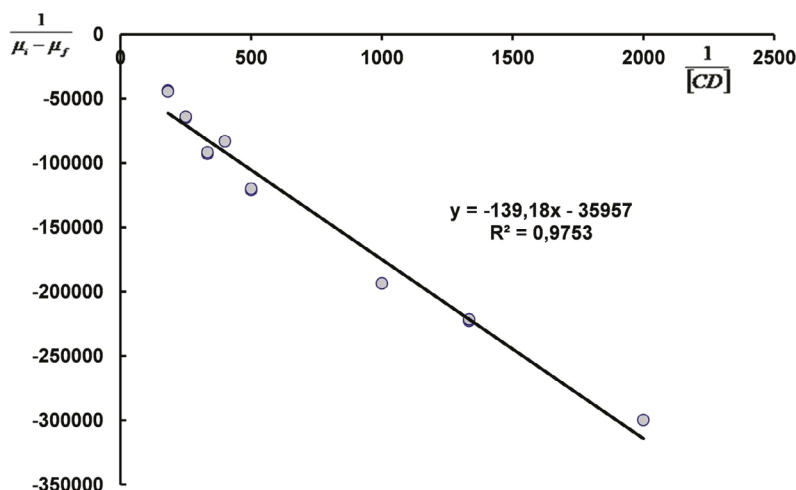


Рис. 3. Зависимость в координатах $1/(\mu_i - \mu_f)$ от $1/[CD]$ для определения константы связывания

Результаты. Наличие сдвига максимума поглощения на спектрах, полученных для раствора исследуемого вещества и того же раствора, содержащего макроцикл, свидетельствует об образовании комплексов включения исследуемых соединений с ГП-β-ЦД. Для всех препаратов наблюдается гипохромный сдвиг с гипохромным эффектом (рис. 2, а).

Для установления стехиометрии комплексов на основании экспериментальных данных построены диаграммы Джоба (рис. 2, б). Установлено, что биспролол с 2-ГП-β-ЦД формирует комплекс со стехиометрией 1 : 1, метопролол и ателолол — 2 : 1.

По результатам электрофоретического эксперимента установлено, что внесение 2-ГП-β-ЦД в фоновый электролит приводит к изменению времен миграции биспролола, что косвенно свидетельствует об образовании комплекса. На основании полученных данных строили изотермы связывания «вещество-макроцикл» и рассчитали константу устойчивости комплексов K_1 (рис. 3), которая составила 258,4.

Выводы. В работе проведено изучение комплексообразования трех β-адреноблокаторов с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином двумя методами. Установлена стехиометрия образуемых комплексов 1 : 1 (для биспролола) и 2 : 1 (для метопролола и ателолола). Для комплекса 1 : 1 рассчитана константа связывания методом аффинного капиллярного электрофореза.

Ключевые слова: циклодекстрин; комплексы «гость-хозяин»; β-адреноблокаторы; метод Джоба; аффинный капиллярный электрофорез.

Список литературы

- Xiao Z., Zhang Y., Niu Y., et al. Cyclodextrins as carriers for volatile aroma compounds // Carbohydr Polym. 2021. Vol. 269. ID 118292. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118292
- Sarabia-Vallejo Á., Caja M.D.M., Olives A.I., et al. Cyclodextrin inclusion complexes for improved drug bioavailability and activity: synthetic and analytical aspects // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15, N 9. ID 2345. doi: 10.3390/pharmaceutics15092345
- Cyclodextrin fundamentals, reactivity and analysis / S. Fourmentin, G. Crini, E. Lichtfouse, editors. Springer International Publishing, 2018. P. 1–55. doi: 10.1007/978-3-319-76159-6
- Han P., Zhong Y., An N., et al. Preparation, characterization, and molecular modeling of sesamol/bcyclodextrin derivatives inclusion complexes // J Mol Liq. 2021. Vol. 339. ID 116790. doi: 10.1016/j.molliq.2021.116790
- Malakzadeh S., Alizadeh N. Spectroscopic study and antioxidant activity of the inclusion complexes of cyclodextrins and amlodipine besylate drug // J Incl Phenom Macrocycl Chem. 2018. Vol. 90. P. 89–98. doi: 10.1007/s10847-017-0768-7
- Сурсякова В.В., Левданский В.А., Рубайло А.И. Определение констант устойчивости комплексов эфирных производных бетулина с β-циклодекстрином методом аффинного капиллярного электрофореза // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. 2020. Т. 13, № 4. С. 534–541. EDN: KNLNKP doi: 10.17516/1998-2836-0203

Сведения об авторе:

Ксения Игоревна Гладкова — студентка, группа 4401-040501D, химический факультет; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия. E-mail: gksenya02g06@mail.ru

Сведения о научном руководителе:

Юлия Геннадьевна Кураева — кандидат химических наук, доцент кафедры физической химии и хроматографии; Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия. E-mail: kuraeva81@mail.ru