

ПОЛУЧЕНИЕ МЕХАНОКОМПОЗИТОВ ДИПРОПИОНАТА БЕТУЛИНА С ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

Малоедова О.В., Маляр Ю.Н.

Научный руководитель: д-р хим. наук, проф. СФУ Кузнецова С.А.

Институт химии и химической технологии СО РАН

Сибирский Федеральный университет

Кора березы является уникальным источником ценных биологически активных соединений. Бетулин – пентациклический тритерпеновый спирт, получаемый из коры березы, широко исследуется в последнее время благодаря фармакологической активности противовоспалительного, противовирусного, противоопухолевого действия. Дипропионат бетулина (ДПБ) (рисунок 1)– 3 β ,28-дипропиокси-луп 20(29)-ен это сложный эфир пропионовой кислоты и бетулина[1].

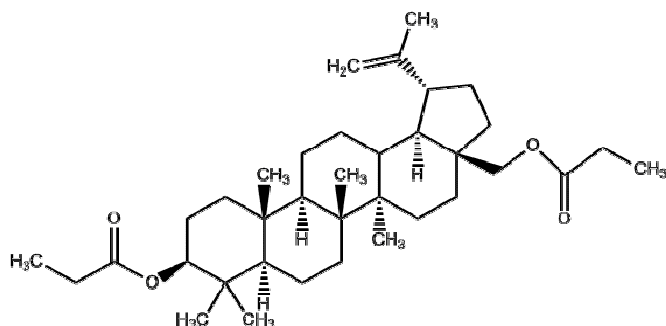


Рисунок 1–Дипропионатбетулина

Основным препятствием применения тритерпеноидов является низкая биологическая доступность, связанная с плохой растворимостью в воде и физиологических растворах. Одним из способов увеличения растворимости лекарственных веществ с целью повышения их биодоступности является механическая активация препаратов в присутствии вспомогательных веществ – носителей [2].

Совместная механическая обработка лекарственных веществ со вспомогательными веществами является известным эффективным способом повышения скорости растворения и растворимости лекарственных веществ. Добавление при этом полимерного носителя может стабилизировать разупорядоченное состояние лекарственного вещества посредством плакирования частиц и/или взаимодействия компонентов с образованием водородных или иных связей. В качестве вспомогательных веществ чаще всего используют водорастворимые синтетические или природные полимеры или олигомеры, в частности арабиногалактан (АГ), аэросил и др.[3].

Целью данной работы было получение механокомпозиатов дипропионата бетулина, обладающих повышенной скоростью растворения и растворимостью.

Экспериментальная часть.

Механокомпозиты получали из ДПБ, синтезированного в ИХХТ СО РАН по новой оригинальной методике [4], и вспомогательного вещества (эксипиента) методом механической активации смеси.

В качестве эксипиентов использовали известный водорастворимый синтетический полимераэросил (SiO_2), и природный полимер АГ, который был получен в ИХХТ СО РАН по оригинальной методике[5].

Композиты получали механохимической обработкой ДПБ с водорастворимыми полимерами в ударно-шаровой мельнице SPEX-8000. Время обработки варьировалось от 5 до 30 минут при нагрузке на мелющие тела 8-10g и отношении массы композиции к массе мелющих тел 1:30.

Растворение композитов изучали с использованием тестера растворимости 705 DS (Varian). Композиты растворяли в воде в течение 24 ч при температуре 37,5°C. Отобранные пробы центрифугировали в течение 15 мин при 8000 об/мин и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали и растворяли в этиловом спирте. Концентрацию ДПБ в спиртовом растворе определяли на жидкостном хроматографе Милихром А-02 (ЭкоНова, Россия). В качестве стандарта использовали спиртовые растворы дипропионатабетулина.

ИК-спектры регистрировали методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в диапазоне частот 4000-600 cm^{-1} на Фурье ИК-спектрометре DigilabExcalibur 3100 (Varian) без прессования образцов.

Результаты и обсуждение.

При механической активации ДПБ, как показало исследование методом ВЭЖХ, химических изменений не происходит. Вместе с тем, результатом механической обработки является сильное разупорядочение кристаллической структуры исследуемых веществ.

Механическая активация смеси ДПБ приводит к гомогенизации смеси в результате диспергирования компонентов и образованию композитов. Наблюдается разупорядочение кристаллической решетки ДПБ вплоть до полной аморфизации, подтвержденное методами электронной микроскопии и рентгеновской дифрактометрии.

ИК спектры смесей ДПБ и аэросилмеханически активированных в течение 5, 15 и 30 минут практически идентичны между собой. Вероятно, при механической активации ДПБ с аэросилом в течение 5-15 минут, не происходит существенных изменений структуры ДПБ и не образуется никаких связей

В ИК-спектрах смесей ДПБ с АГ (рисунок 2) после механической активации наблюдаются изменения в области полосы поглощения $\nu(\text{O-H})$ (3200 – 3500 cm^{-1}). Изменяется контур полосы в области 1150 cm^{-1} , соответствующей $\nu(\text{C-O})$ в молекуле ДПБ, и контур полосы в области 1720 cm^{-1} , соответствующей связи (C=O) . Это свидетельствует о взаимодействии ДПБ с АГ при механической активации с образованием водородных связей между ОН группами АГ и C=O группами ДПБ. Образование молекулярного комплекса может являться причиной стабилизации аморфного состояния механоактивированного ДПБ.

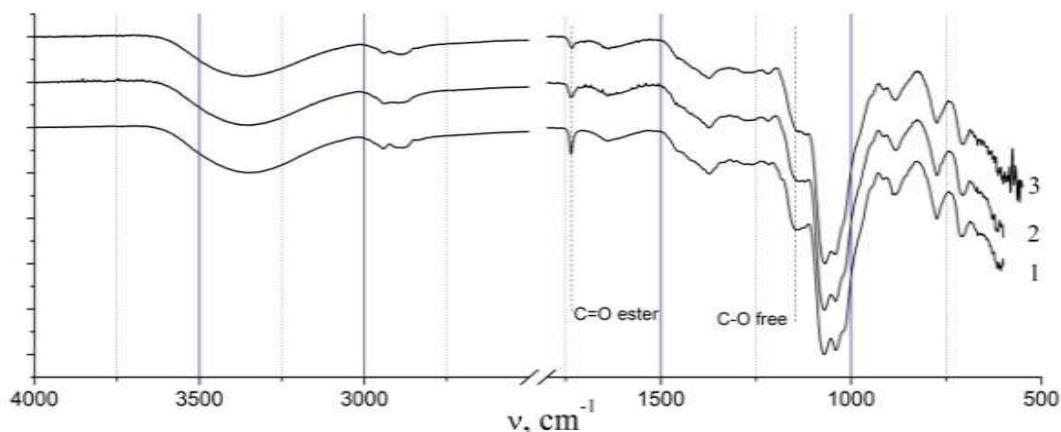


Рисунок 2 – ИК-спектры смесей ДПБ-АГ 1) механическая активация 5 минут, 2) 15 минут, 3) 30 минут

Растворение полученных композитов ДПБ с полимерами в воде показало значительное увеличение содержания ДПБ в растворе по сравнению с физическими смесями ДПБ с АГ и аэросилом (рисунок 3).

Установлено, что механоактивация ДПБ с АГ в соотношении 1:9 увеличивает содержание ДПБ в растворе в 5 раз по сравнению с физической смесью. Это можно объяснить данными ИК-спектроскопии, по которым можно сделать вывод об образовании связей между С=О группами ДПБ и ОН группами АГ. Повышение растворимости может быть связано как с аморфизацией ДПБ, так и с солубилизирующим действием полимеров.

Вместе с тем, механоактивация ДПБ с аэросилом в течение 5 минут также увеличивает содержание ДПБ в растворе. Хотя ДПБ и аэросил по данным ИК спектроскопии не образуют связей, увеличение растворимости ДПБ можно объяснить образованием агрегированных частиц ДПБ+аэросил. Активация смеси в течение 30 минут приводит к еще большему укрупнению частиц и снижает переход ДПБ в раствор.

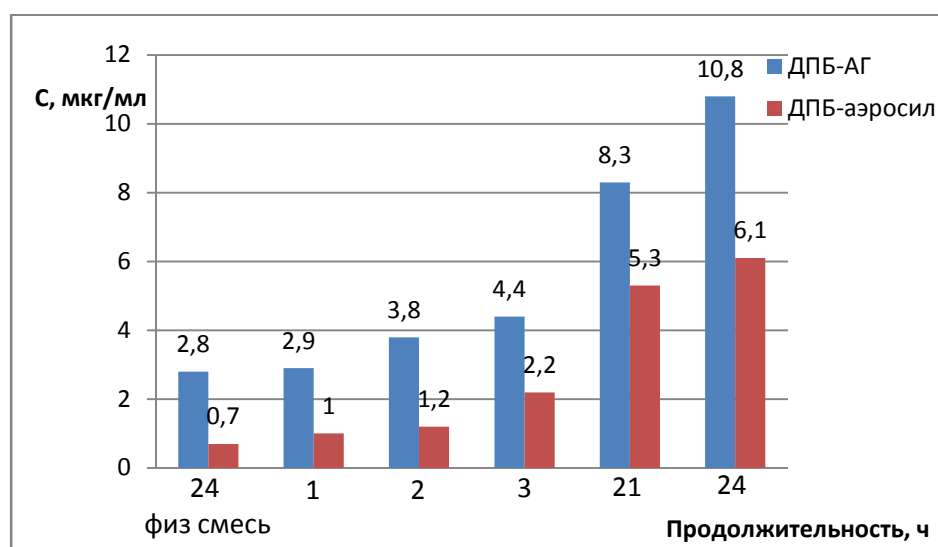


Рисунок 3 – Содержание ДПБ в растворе при различной продолжительности растворения композита ДПБ-АГ, ДПБ – аэросил

Проведенное токсикологическое исследование показало, что ДПБ и его композиты с АГ и аэросилом в дозе 2000 мг/кг не являются ядовитыми и, согласно международной токсикологической классификации, все эти вещества можно отнести к 4 классу малотоксичных веществ.

Выводы

Получены механокомпозиты дипропионата бетулина с водорастворимыми полимерами. С помощью ИК-спектроскопии показано образование связей в механокомпозите ДПБ-АГ, подтверждено разупорядочение кристаллической структуры исследуемых веществ после совместной механической активации.

Установлено, что растворимость ДПБ в воде возрастает после механической активации ДПБ как с АГ, так и с аэросилом через 24 часа достигает 10,8 мкг/мл и 6,1 мкг/мл соответственно, что в 4-8 раз больше растворимости физической смеси исходных веществ.

Показано, что полученные механокомпозиты ДПБ с АГ нетоксичны, что открывает перспективы для их дальнейшего фармакологического исследования.

Список литературы

1. Кузнецова, С.А. Разработка способа получения диацетата и дипропионата бетулина из коры березы/ С.А. Кузнецова, Б.Н. Кузнецов, Г.П. Скворцова, Н.Ю. Васильева, Е.С. Скурыдина, Г.С. Калачева.// Химия в интересах устойчивого развития.– 2010, №18.– С. 313-320.

2. Shakhshneider T.P., Boldyrev V.V. In: Reactivity of Molecular Solids. Ed. E. Boldyreva and V. Boldyrev, John Wiley & Sons Ltd. UK. 1999. P. 271.

3. Serajuddin A.T.M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs // J. Pharm. Sci. 1999. V. 88, № 10. P. 1058 – 1066.

4. Патент РФ № 2469043. Кузнецова С.А., Скворцова Г.П., Маляр Ю.Н., Кузнецов Б.Н. Способ получения дипропионата бетулинола. Опубликовано 10.12.2012. Бюл. № 34.

5. Патент 2280040 РФ. Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н., Скворцова Г.П. Способ получения арабиногалактана. Опубликовано 20.07.2006. Бюл. № 20.