

УДК: 615.545.02

МЕГОСИН ПРЕПАРАТИ ВА УНИНГ МЕГАФЕРОН КОМПЛЕКС БИРИКМАСИНИНГ СТАНДАРТЛАШ ТАДҚИҚОТЛАРИГА ИЛМИЙ ЁНДАШИШ

Назирова Яйра Қосимовна,
фармацевтика фанлари номзоди, катта илмий ходим

ЎЗР ССВ фармацевтика тармоғини ривожлантириш Агентлигига қарашли
Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий тадқиқот институти

Аннотация. Илмий мақола герпес вирусига қарши фаолликка эга бўлган госсипол ҳосилалари асосида олинган иммуномодуляторлар – мегосин ва мегаферонни ўрганиш тадқиқотларига бағишланган. Госсипол ҳосилаларининг азометин сақлаган турлари асосида дори воситалари, хусусан, радикал – $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{ONa}$ (мегосин) сақлаган тури юқори герпес вирусига қарши фаолликка эгалиги билан бирга иммуномодуляторлик хусусияти фармакологик тажрибаларда ўрганилган. Бу бирикмаларнинг глицирризин кислотали комплекс ҳосилалари ўзининг юқори даражада сувда эрувчанлик хусусиятининг шуниси билан аҳамиятлики, препарат таркибига кирганда биосамарадорлиги сезиларли даражада ошиши кузатилган. Бу эса дори шаклида препарат миқдорини камайтириш имконини беради. Шу мақсадда дастлаб олинган азометин госсипол ҳосиласи – мегосин ва унинг асосида 1:2 ва 1:4 нисбатларда олинган МАСГК (глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи) – мегаферон препаратларининг гидролизи келгусида препаратлар таркибидаги биологик фаол моддалар миқдорини аниқлаш усулини ишлаб чиқиш учун ўрганилди ва илмий асосланди.

Таянч тушунчалар: антигерпетик воситалар, иммуномодуляторлар, госсипол ҳосилалари, мегосин, мегаферон, супромолекуляр бирикма.

НАУЧНЫЙ ПОДХОД К СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТА МЕГОСИНА И ЕГО КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ МЕГАФЕРОНА

Назирова Яйра Косимовна,
кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник

Узбекский химико-фармацевтический НИИ им. А. Султанова
при Агентстве фармацевтического развития МЗ РУз

Аннотация. Научная статья посвящена экспериментальному изучению иммуномодуляторов, производных госсипола противовирусного действия – мегосина и мегаферона. Фармакологические исследованиями выявлено, что лекарственные средства на основе производных госсипола с азометином, в частности радикала – $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{ONa}$ (мегосин) обладают вместе с выраженной активностью против вируса герпеса иммуномодуляторными свойствами. Эти комплексы производных госсипола с глицирризиновой кислотой в значительной степени способствуют улучшению биологической доступности препаратов: увеличивает их растворимость, уменьшает дозу препарата в лекарственной форме (сокращает количество препарата для приема). Иммуномодулирующее и противовирусное действие продуктов гидролиза первоначального азометинового производного госсипола – мегосина и супрамолекулярного комплекса, полученного на основе МАСГК (моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты), – мегаферона было изучено соответствующими фармакологическими исследованиями. Авторами был изучен и научно обоснован гидролиз первоначального азометинового производного госсипола – мегосина и соответствующего супрамолекулярного комплекса, полученного на основе МАСГК, – мегаферона в соотношении 1:2 и 1:4. Для каждого препарата была разработана методика количественного определения компонентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: антигерпетические средства, иммуномодуляторы, производные госсипола, мегосин, мегаферон, супромолекулярное соединение.

SCIENTIFIC APPROACH TO THE STANDARDIZATION OF THE MEGOSIN DRUG AND ITS COMPLEX MEGAFERON COMPOUND

Nazirova Yayra Kasimovna,
PhD in Pharmaceutical Sciences

Uzbek Scientific Research Chemical - Pharmaceutical institute
under the Agency for the Development of the Pharmaceutical Industry
of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Abstract. The article is devoted to the study of immunosodulators – megosin and megaferon, derived from gossypol derivatives, which are active against herpes virus. The immunomodulatory properties of gossypol derivatives based on azometin-preserved species, particularly the radical-type – $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{ONa}$ (megosin), have been shown to be active against high herpes virus. It is worth noting that due to its high water-solubility properties of glycyrrhizin acid derivatives of these compounds, there is a significant increase in the biosecurity of the drug. To this end, the hydrolysis of MASGK (monoammonium salts of glycyrrhizic acid) – megosin, derived from azometin gossypol – ratios of 1:2 and 1:4, has been scientifically substantiated to develop a method for quantifying biologically active substances in the drug.

Keywords: antigens, immunomodulators, gossypol derivatives, megosin, megaferon, supramolecular compound.

Введение

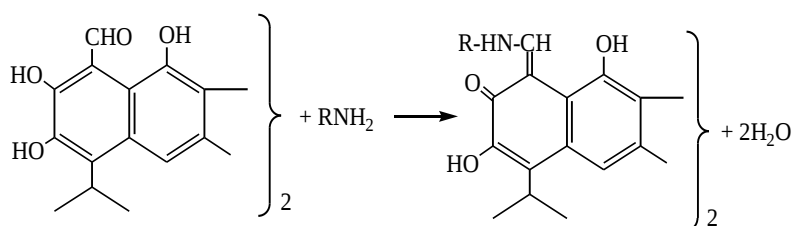
Изыскание новых неординарных, рациональных подходов к профилактике и лечению инфекционных патологий с использованием современных методов химиотерапии, создание новых эффективных иммуномодуляторов, направленных на повышение действенности и сокращение сроков лечения и представляющих достойную конкуренцию антибиотикам инфекционных патологий, являются одними из актуальных направлений современной биоорганической химии и фармации [1,2]. Наиболее интересным среди синтезированных азометиновых производных госсипола в плане создания на его основе лекарственных препаратов представляется соединение госсипола, содержащее радикал – $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{ONa}$ (мегосин), который

обладает высокой антигерпетической и иммуномоделирующей активностью, что было доказано учеными Института биоорганической химии АН РУз.

Поэтому целью настоящей работы являлись изучение и научное обоснование гидролиза первоначального азометинового производного госсипола – мегосина, а также изучение гидролиза соответствующего супрамолекулярного комплекса, полученного на основе моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) в соотношении 1:2 и 1:4 и названного нами «мегафероном», для дальнейшей разработки метода количественного определения компонентов.

Методология исследования

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 при УФ-спектроскопии наблюдается интенсивный максимум поглощения при 247,5 нм и широкая полоса пог-

лощения 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 в различных соотношениях (рис. 1 и 2).

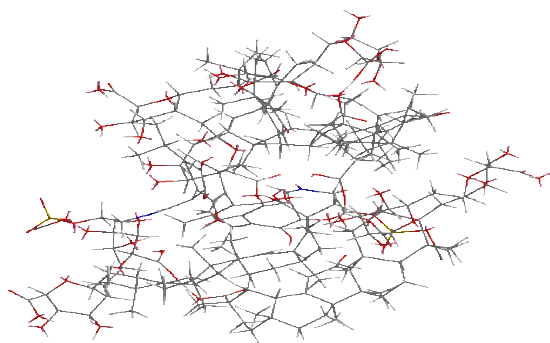


Рис. 1. Супрамолекулярный комплекс мегосина с МАСГК в соотношении 1:4

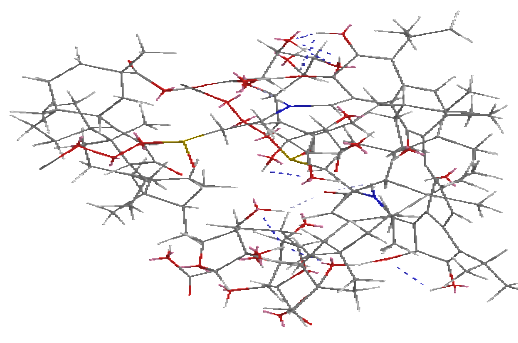


Рис. 2. Супрамолекулярный комплекс мегаферона с МАСГК в соотношении 1:2

Примечательным является тот факт, что при квантово-химических расчетах (расчет выполняли с помощью MM2) в случае соотношения супрамолекулярного комплекса мегосина с МАСГК 1:2 молекула мегосина находится над молекулой МАСГК, а 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 нерастворимые в воде субстанции лекарственных препаратов (аспирин, индометацин и др.) хорошо растворяются в воде в присутствии даже небольшого количества глицирризиновой кислоты (ГК). Причиной солюбилизирующего свойства этого природного вещества является, естественно, межмолекулярное взаимодействие, возникающее при контакте глицирризиновой кислоты с различными органическими веществами в растворе [3, 4].

Результаты исследований

Сравнительный анализ УФ-спектров водных растворов мегосина и мегаферона (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 длительности 10 мин., 24 ч. и 48 ч. в буферных растворах с рН, равном 6,2, 7,31 и 10,96 (рис. 3, 4 и 5). Во всех спектрах наблюдается интенсивный максимум поглощения в области 242–252 нм. По мере хранения растворов картина спектров меняется: в случае мегаферона происходит увеличение оптической плотности при 275 нм (с 0,14 до 0,41), но общий вид спектра при этом не меняется.

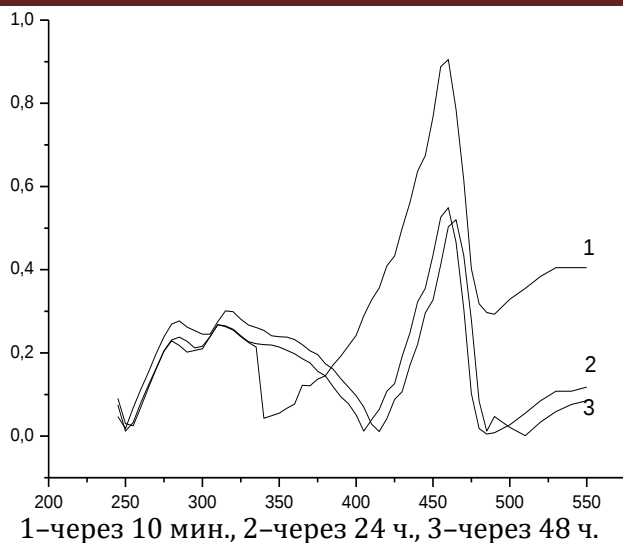


Рис. 3. Мегаферон с pH=2,62

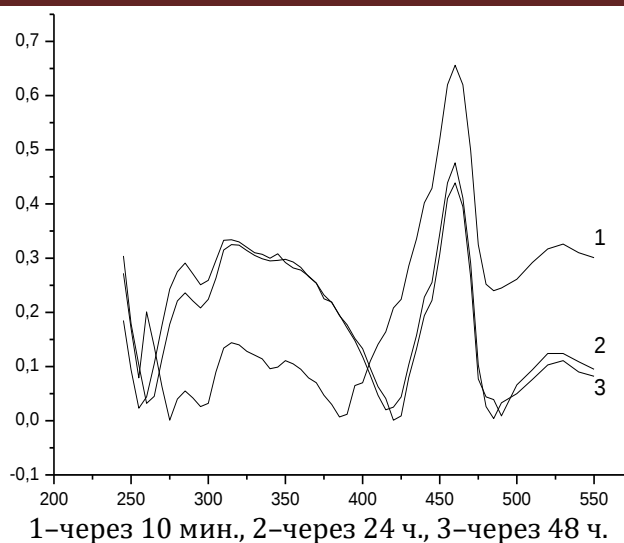


Рис. 4. Мегаферон с pH=7,31

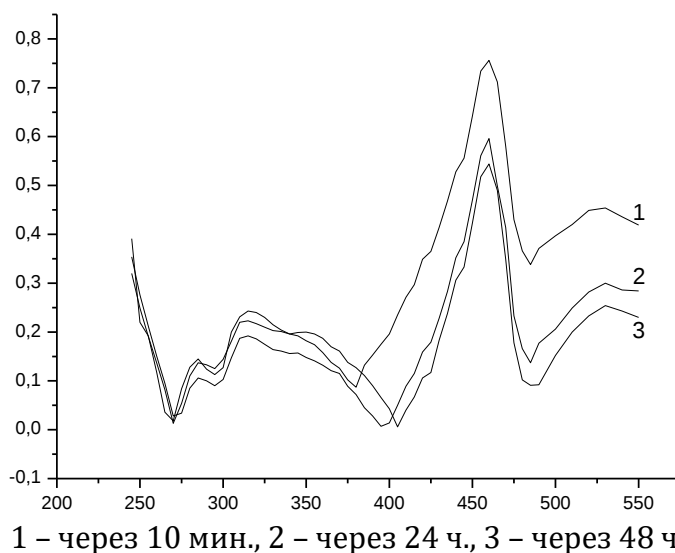


Рис. 5. Мегаферон с pH=10,96.

Таким образом, водные растворы супрамолекулярных комплексных соединений азометиновых производных госсипола (в частности мегосина), в течение 48 ч. частично подвергаются гидролизу. Для получения достоверного результата разработан метод количественного определения мегосина и его комплекса методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [5].

Изучение проведено обращенно-фазной хроматографией на колонке 3,0x150 мм, 3,5 мм, ZORBAX SBC18:

- подвижная фаза – предварительно отфильтрованная и дегазированная смесь, состоящая из 35 частей объема

ацетонитрила, 1 части объема уксусной кислоты и 64 частей объема бидистиллированной воды;

– скорость потока – 1,0 мл/мин;

– детектирование – при длине волны 254 нм;

– время анализа – 16 мин.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) препаратов проводили с помощью хроматографа Agilent Technologies-1200 (США) в изократическом режиме по отношению к показателям растворов РСО.

Хроматограммы представлены на рис. 6 и 7.

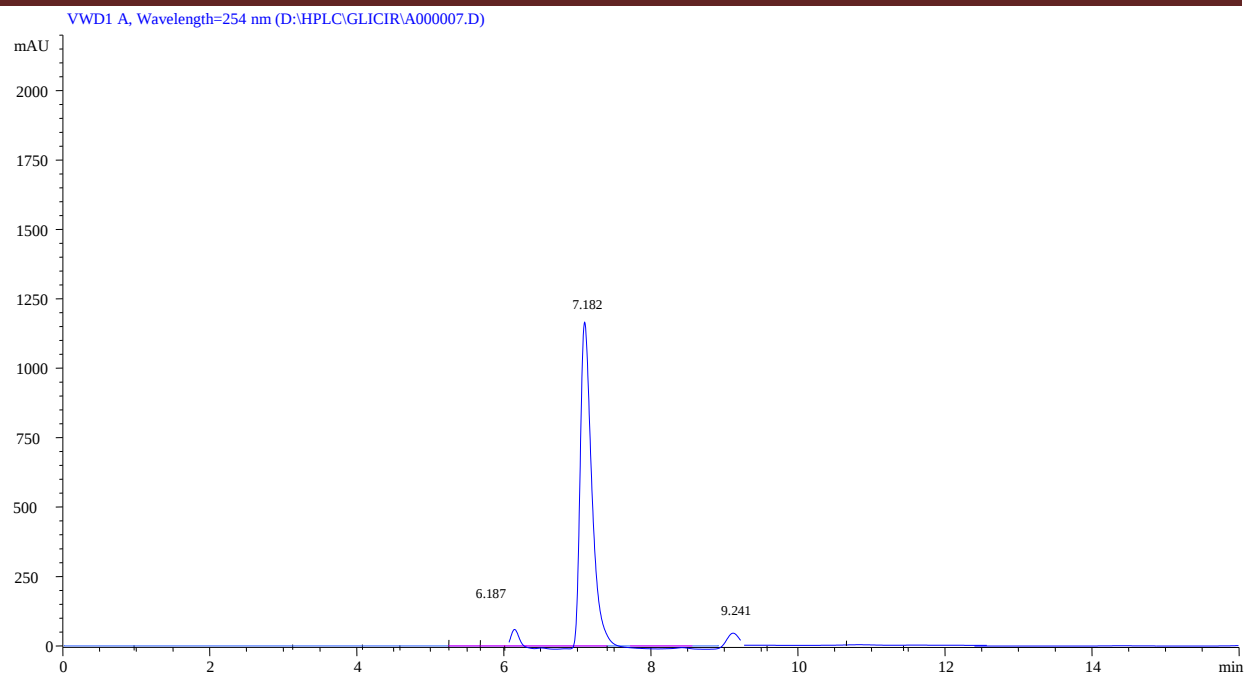


Рис. 6. Хроматограмма мегосина

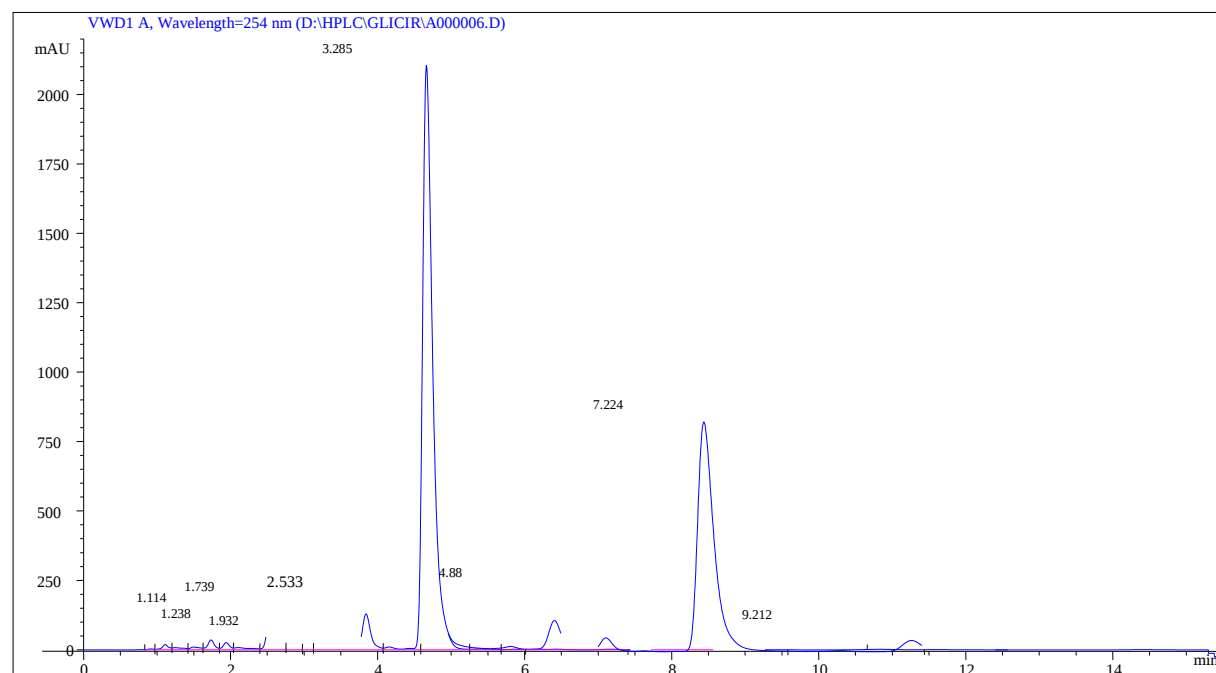


Рис. 7. Хроматограмма разделения мегосина и глицирризиновой кислоты

Из вышеприведенных хроматограмм выявлено, что при температуре колонки 30 °С время для удерживания мегосина составляет 7,2 мин., а с комплексом ГК – 3,2 мин.

Исходя из полученных площадей пиков, определяли количественное содержание субстанций по нижеприведенной формуле:

$$X = \frac{S_{исп} \cdot a_{см} \cdot 100 \cdot P \cdot 100 \cdot 100}{S_{см} \cdot a_{исп} \cdot 100 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{S_{исп} \cdot a_{см} \cdot P \cdot 100}{S_{см} \cdot a_{исп} \cdot (100 - W)},$$

где: $S_{см}$ – площадь основного пика на хроматограмме раствора рабочего стандартного образца субстанций; $S_{исп}$ – площадь пика субстанций на хроматограмме раствора испытуемого образца; $a_{см}$ – навеска рабочего стандартного образца, мг; $a_{исп}$ – навеска испытуемого

образца, мг; W – потеря в массе при высушивании, %; P – содержание изучаемых веществ в рабочем стандартном образце, г.

Результаты расчетов были подвергнуты статической обработке (табл.).

Таблица

Результаты количественного содержания производных госсипола методом ВЭЖХ и метрологические характеристики определения

Взвешивание и метрологические характеристики определения			
№	Навеска мегаферона, г	X, г	Метрологические характеристики
Мегосин			
1	0,2501	0,0439	X _{ср} =0,0442; f=4; t(P;f)=2,78; S ² =0,0000004; S=0,0000004; ΔX _{ср} =0,0007848; ε _{ср} =1,7%
2	0,2499	0,0442	
3	0,2502	0,0444	
4	0,2500	0,0451	
5	0,2501	0,0432	
Мегаферон			
1	0,2501	0,2062	X _{ср} = 0,2059; f=4; t(P;f)=2,78; S ² =0,0000005; S=0,0007071; ΔX _{ср} =0,0008775; ε _{ср} =0,43
2	0,2499	0,2057	
3	0,2502	0,2058	
4	0,2500	0,2049	
5	0,2501	0,2069	

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что разработанная методика разделения и определения исследуемого вещества достаточно чувствительна. Например, чувствительность обнаружения и определения мегосина составляет 0,025 мкг. Линейность разработанной методики соблюдается в интервале концентрации 0,025-3,52 мкг/мкл для мегаферона. Результаты количественного определения подвергались статистической обработке данных, при этом относительная ошибка метода ВЭЖХ для мегосина составила 1,7 %, для мегаферона – 1,25 %.

При дисперсном анализе сравнения вычисленного значения F (критерий

Фишера) с табличным значением получено: $F_{вычисл} < F_{табл.}$. Это доказывает, что разработанный метод ВЭЖХ является наиболее достоверным.

Выводы

Изучен гидролиз первоначального азометинового производного госсипола – мегосина, а также соответствующего супрамолекулярного комплекса, полученного на основе МАСГК, – мегаферона в соотношении 1:2 и 1:4. Выявлено, что полученные супрамолекулярные комплексные соединения мегосина увеличивают биодоступность препаратов за счет солюбилизирующих свойств глицирризиновой кислоты.

Источники и литература

1. Семенова Т.Б., Федоров С.М., Джумиго П.А. Лечение рецидивирующего герпеса // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 2. – С. 67-68.
2. Барам Н.И. Биологическая активность госсипола и его производных / Н.И. Барам, А.И. Исмаилов, Х.Л. Зияев, К.Ж. Режепов // Химия природных соединений. – 2004. – № 3. – С. 171-176.
3. Толстиков Г.А, Муринов Ю.И., Балтина Л.А. Комплексы В-глицирризиновой кислоты как новые транспортные формы // Хим.-фарм. журнал. – 1990. – № 24 (9). – С. 26-27.
4. Балтина Л.А. Получение глицирризиновой кислоты из экстракта солодки / Л.А. Балтина, Н.Г. Сердюк, Л.В. Краснова, Р.М. Кондратенко, Г.А. Толстиков // Хим.-фарм. журнал. – 1994. – № 9. – С. 51-54.
5. Богданова В.Н., Лайпанов А.Х. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа некоторых сложных лекарственных форм // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: Матер. докл. Межресп. конф. – М., 1991. – 18-21 дек. – Т. 2. – Ч. 1. – С. 13-14.

Рецензент:

Бобоев И.Д., доктор технических наук, ведущий научный сотрудник Института химии растительных веществ при Академии наук Республики Узбекистан.