

УДК 547.918:615.256:543.42

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС МОНОАММОНИЙНОЙ СОЛИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГЛИЦИРАМА) С ЦИТРАТОМ СИЛДЕНАФИЛА

Л.А.Яковишин, Д.Ю.Белаш, И.Р.Яровой, В.И.Гришковец*

Севастопольский национальный технический университет
99053, г. Севастополь, ул. Университетская, 33. E-mail: chemsevntu@rambler.ru

* Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского

*Ключевые слова: глицирризиновая кислота; глицирам; силденафила цитрат; УФ-спектроскопия; ИК-спектроскопия; молекулярный комплекс***Впервые методами УФ- и ИК-спектроскопии исследовано молекулярное комплексобразование моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с цитратом силденафила. Установлено, что комплекс имеет состав 1:1.****THE MOLECULAR COMPLEX OF MONOAMMONIUM GLYCYRRHIZATE (GLYCYRRAM) WITH SILDENAFIL CITRATE****L.O.Yakovishin, D.Yu.Belash, I.R.Yarovoy, V.I.Grishkovets****Using UV- and IR-spectroscopy the molecular complexation of monoammonium glycyrrhizate (glycyrram) with sildenafil citrate has been investigated for the first time. It has been found that the composition of the complex components is 1:1.****МОЛЕКУЛЯРНИЙ КОМПЛЕКС МОНОАМОНІЙНОЇ СОЛІ ГЛІЦИРРИЗИНОВОЇ КИСЛОТИ (ГЛІЦИРАМУ) З ЦИТРАТОМ СИЛДЕНАФІЛУ****Л.О.Яковішин, Д.Ю.Білаш, І.Р.Яровий, В.І.Гришковець****Уперше методом УФ- та ІЧ-спектроскопії досліджено молекулярне комплексотворення моноамонійної солі гліцирризинової кислоти (гліцираму) з цитратом силденафілу. Встановлено, що комплекс має склад 1:1.**

Гликозидное клатрирование лекарственных веществ (фармаконов) является одним из перспективных методов создания новых низкодозовых препаратов. Молекулярные комплексы растительных гликозидов могут быть использованы для улучшения растворимости, повышения биодоступности и расширения спектра биологической активности лекарственных веществ [1, 2].

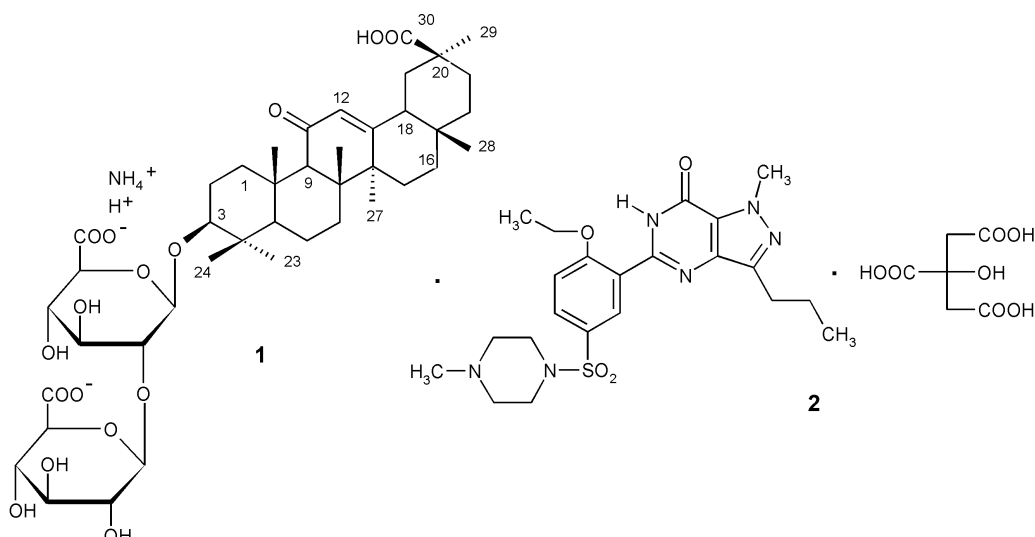
Наиболее изучены молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты, преобладающего три-терпенового сапонина солодок *Glycyrrhiza* L. [2-6]. Моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, **1**) является противовоспалительным и антиаллергическим средством [7], повышает противоопухолевый эффект препаратов [8] и обладает солюбилизирующими свойствами для ряда лекарственных веществ [9]. Недавно исследовано межмолекулярное взаимодействие **1** с сульфаниламидными препаратами, госсиполом, сальсолидином [10], бычьим сывороточным альбумином [11], пиридином [12] и β -циклодекстрином [13].

В настоящей статье описан новый молекулярный комплекс **1** с силденафила цитратом (**2**) (схема). Препараты на основе **2** (виагра, дженагра, эректил, интагра IC, эрасмо и др.) — одни из наиболее распространенных для лечения эректильной дисфункции [14, 15]. Ранее мы сообщали

о получении молекулярных комплексов основания силденафила с тритерпеновым гликозидом α -хедерином [16], никотиновой и ацетилсалициловой кислотами [17]. Исследовано влияние комплексов **2** с α -хедерином и хедерасапонином С на электрическую активность нейронов моллюска [18].

Наличие молекулярного комплексобразования между **1** и **2** установлено методами УФ- и ИК-спектроскопии. При увеличении концентрации **1** от $0,625 \times 10^{-4}$ до $2,5 \times 10^{-4}$ М и постоянной концентрации **2** (10^{-4} М) наблюдается повышение оптической плотности растворов — гиперхромный эффект (рис. 1). Состав комплекса определен методом изомолярных серий [19] на длине волны поглощения **1** (258 нм) и **2** (291 нм). При этом, соответственно, получено молярное отношение ≈ 0.81 (рис. 2) и ≈ 0.80 (рис. 3), что отвечает составу комплекса 1:1.

В ИК-спектрах всех образцов при 2900, 1460 и 1380 см^{-1} присутствуют интенсивные пики колебаний связей СН вазелинового масла. В спектре **1** идентифицированы сигналы, относящиеся к асимметричным валентным колебаниям групп C=O. При этом низкое значение одной из частот поглощения (1590 см^{-1}) указывает на ионизированное состояние карбоксильной группы, что соответствует колебаниям CO в составе группы $\text{COO}^- \text{NH}_4^+$.



Схема

В области $1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ проявляются полосы поглощения валентных колебаний связей CO в составе групп C—O—C и C—OH углеводной части.

Валентные колебания связей OH цитрат-иона и связи NH в составе амидной группы CONH молекулы **2** проявляются в области $3600\text{--}3300\text{ см}^{-1}$, что соответствует литературным данным [20]. Полоса поглощения симметричных валентных колебаний связей SO в молекуле **2** расщепляется в ИК-спектре на два пика с большей (при 1172 см^{-1}) и меньшей (при 1156 см^{-1}) интенсивностью. Частота поглощения асимметричных валентных колебаний связей SO составляет 1356 см^{-1} . Асимметричные валентные колебания связей CO обнаружены при 1700 см^{-1} (COOH цитрата и CONH сидендафила) и при 1579 см^{-1} (COO^- цитрата). В ИК-спектре также найдены характерные полосы поглощения связей C—O—C , CN и ароматических колец.

Соединения **1** и **2** являются солями, поэтому между ними происходят ионные взаимодействия, в результате которых частота поглощения связи CO в составе групп COO^- у **1** увеличивается на 7 см^{-1} , а у **2** — на 18 см^{-1} .

Для комплекса в области $3600\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ наблюдается уширенный пик поглощения связей OH и NH (валентные колебания), указывающий на межмолекулярное взаимодействие. При комплексообразовании ν^s связей SO у **2** уменьшается на 6 см^{-1} . При этом интенсивность полосы становится меньше. Полоса асимметричных колебаний связей SO в комплексе не сдвигается и обнаруживается при 1356 см^{-1} . Валентные колебания связей CO в составе групп C—O—C и C—OH комплекса обнаруживаются при 1030 см^{-1} . Таким образом, сдвиг полосы поглощения для **2** составляет $+4\text{ см}^{-1}$, а для **1** — -7 см^{-1} . Такие спектральные изменения указывают на участие группы SO_2 в образовании водородной связи с группами COOH или OH молекулы **1**. Ранее подобный эффект наблюдался в комплексе сидендафила с ацетилсалициловой кислотой [17].

Экспериментальная часть

Использовали образец **1** (“Calbiochem”, США), **2** выделяли из таблеток эректил по 50 мг (“Стир-ролбиофарм”, Горловка, Украина; UA/5085/01/01). К измельченному таблеткам добавляли хлороформ (на 1 таблетку $2 \times 20\text{ мл}$), смесь перемешивали 40 мин и фильтровали. К полученному осадку приливали 96% этанол (на 1 таблетку $2 \times 20\text{ мл}$), перемешивали 40 мин и фильтровали. Фильтраты объединяли, растворитель отгоняли в вакууме. Чистоту **2** контролировали ТСХ, как описано в [17].

Для составления изомольярной серии использовали 10^{-4} М водный раствор **1** и 10^{-4} М водный раствор **2**. Растворы смешивали и выдерживали при комнатной температуре ($20\text{--}22^\circ\text{C}$) в течение 40 мин при постоянном перемешивании. Изомольярные кривые приведены на рис. 2 и 3.

Препаративно комплекс получали путем смешивания по $0,1\text{ ммоль}$ **1** и **2** с 25 мл 70% этанола при $40\text{--}50^\circ\text{C}$ в течение $1,5\text{ ч}$ при постоянном перемешивании. Растворитель отгоняли в вакууме, сухой остаток сушили до постоянного веса.

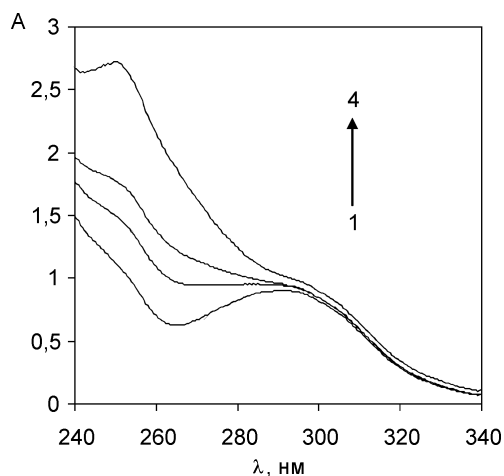


Рис. 1. УФ-спектры растворов **2** ($10^{-4}\text{ М} = \text{const}$) при различных концентрациях **1**: 0 М (1), $0,625 \times 10^{-4}\text{ М}$ (2), $1,25 \times 10^{-4}\text{ М}$ (3) и $2,5 \times 10^{-4}\text{ М}$ (4).

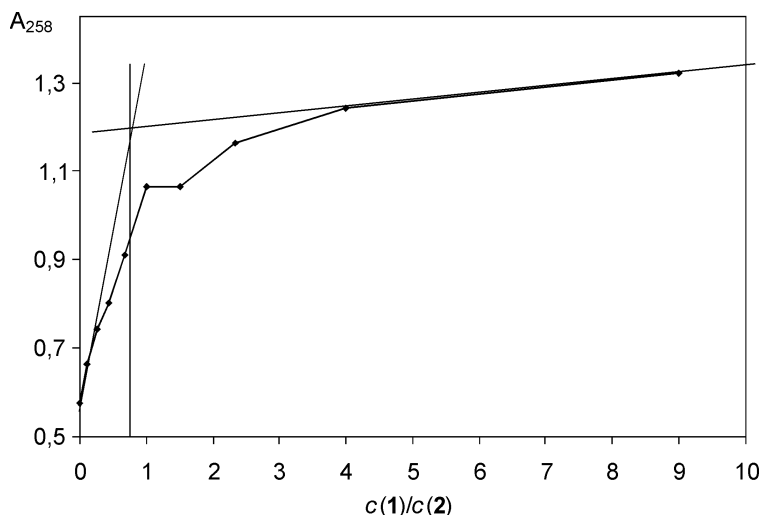


Рис. 2. Зависимость оптической плотности A от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda = 258$ нм: $c(1) = 10^{-4}$ М, $c(2) = 10^{-4}$ М.

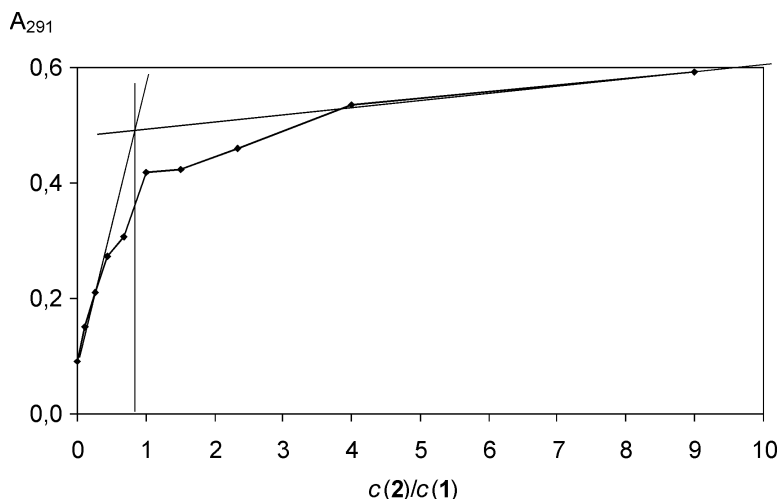


Рис. 3. Зависимость оптической плотности A от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda = 291$ нм: $c(1) = 10^{-4}$ М, $c(2) = 10^{-4}$ М.

УФ-спектры получены при комнатной температуре (20–22°C) на спектрофотометре Unicо UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветах ($l = 1$ см). ИК-спектры сняты на ИК-Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ® ФТ-02 (Россия) в суспензии в вазелиновом масле при разрешении 1 см^{-1} в диапазоне $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$.

ИК-спектр **1** (вазелиновое масло, ν , см^{-1}): 3600–3140 (ОН, NH), 1720–1700 (СО), 1650 (C(11)=O), 1590 (COO⁻), 1340 (CH), 1304 (CH), 1261 (CH), 1212 (CH), 1169 (C–O–C, C–ОН), 1075 (C–O–C, C–ОН), 1037 (C–O–C, C–ОН), 979 (=CH).

ИК-спектр **2** (вазелиновое масло, ν , см^{-1}): 3607 (ОН), 3450 (NH), 3295 (NH), 1700 (СО, CONH), 1602 (Ar), 1579 (COO⁻), 1540 (Ar), 1356 (SO), 1340 (CN), 1279 (CN, NH), 1250 (C–O–C), 1215 (CH), 1172 (SO), 1156 (SO), 1078 (C–O–C, C–ОН, CN), 1026 (C–O–C, C–ОН), 939 (SN), 817 (Ar), 805 (Ar), 785 (O=C–N).

ИК-спектр молекулярного комплекса **1** и **2** (вазелиновое масло, ν , см^{-1}): ~3360 (ОН, NH), ~1700 (СО), 1650 (C(11)=O), 1597 (COO⁻, Ar), 1539 (Ar), 1356 (SO), 1340 (CN трет амин, CH), 1277 (CN, NH), 1250 (C–O–C), 1211 (CH), 1166 (SO, C–O–C, C–ОН), 1156 (SO), 1078 (C–O–C, C–ОН, CN), 1030 (C–O–C, C–ОН), 981 (=CH), 939 (SN), 817 (Ar), 784 (O=C–N).

Выводы

1. Получен новый молекулярный комплекс, включающий моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты и силденафила цитрат в соотношении 1:1. Состав комплекса установлен методом изомолярных серий.

2. Показано, что комплексообразование сопровождается гиперхромным эффектом и происходит за счет ионных взаимодействий и образования водородных связей.

Литература

1. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. // Вестник РАН. — 2007. — Т. 77, №10. — С. 867-874.
2. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г.А.Толстиков, Л.А.Балтина, В.П.Гранкина и др. — Новосибирск: Гео, 2007. — 311 с.
3. Hostettmann K., Marston A. Saponins. — Cambridge: Cambridge University Press, 1995. — 548 p.
4. Shishkina G.T., Dygalo N.N., Yudina A.M. et al. // Neurosci. Behav. Physiol. — 2006. — Vol. 36, №4. — P. 329-333.
5. Tolstikova T.G., Bryzgalov A.O., Sorokina I.V. et al. // Let. Drug Design Discav. — 2007. — Vol. 4, №3. — P. 168-170.
6. Tolstikova T.G., Bryzgalov A.O., Sorokina I.V. et al. // Let. Drug Design Discav. — 2009. — Vol. 6, №7. — P. 475-477.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — В 2-х т. — Т. 1. — 560 с.
8. Павлова С.И., Утешев Б.С., Сергеев А.В. // Хим.-фарм. журн. — 2003. — Т. 37, №6. — С. 36-39.
9. Краснова Т.Г., Башура Г.С., Муравьев И.А. // Фармация. — 1978. — №5. — С. 32-35.
10. Далимов Д.Н., Исаев Ю.Т., Сайиткулов А.М. // ХПС. — 2001. — №2. — С. 132-134.
11. Hu Y.-J., Liu Y., Wang J.-B. et al. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2004. — Vol. 36. — P. 915-919.
12. Смагулова М.Е., Фасхутдинов М.Ф., Бекетов К.М. Матер. II Междунар. конф. "Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений", 10-13 окт. 2007 г. — Алматы, 2007. — С. 227.
13. Яковичин Л.А., Гришковаец В.И. Тез. докл. Междунар. конф. "Актуальные проблемы химии природных соединений", 12-13 окт. 2010 г. — Ташкент, 2010. — С. 171.
14. Drewes S.E., George J., Khan F. // Phytochemistry. — 2003. — Vol. 62. — P. 1019-1025.
15. Dale D.J., Dunn P.J., Golightly C. et al. // Org. Process Res. & Develop. — 2000. — Vol. 4, №1. — P. 17-22.
16. Яковичин Л.А., Рубинсон М.А., Кузнецова А.Л. и др. // Ученые записки ТНУ. Сер. "Биология, химия". — 2006. — Т. 19 (58), №1. — С. 179-182.
17. Яковичин Л.А., Возжжова М.А., Кузнецова А.Л., Гришковаец В.И. // ЖОФХ. — 2008. — Т. 6, вып. 3 (23). — С. 72-75.
18. Колотилова О.И., Яковичин Л.А., Коренюк И.И. и др. // Ученые записки ТНУ. Сер. "Биология, химия". — 2010. — Т. 23 (62), №2. — С. 96-103.
19. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. — Л.: Химия, 1986. — 432 с.
20. Liu T., Feng Y.-C., Song D.-Q., Hu C.-Q. // J. Chin. Pharm. Sci. — 2011. — Vol. 20. — P. 83-91.

Надійшла до редакції 16.02.2011 р.