

УДК 547.918: 547.458.68:543.42

**ПАРАМЕТРЫ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА
МОНОАММОНИЙ ГЛИЦИРРИЗИНАТА С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ**

*Яковишин Л.А.¹, Гришкова В.И.², Корж Е.Н.¹, Рубинсон М.А.¹, Дегтяр А.Д.¹,
Клименко А.В.¹*

¹Севастопольский национальный технический университет, Севастополь, Украина

²Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Методом спектрофотометрии исследовано комплексообразование моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама), α -хедерина (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина) и хедерасапонина С (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозид хедерагенина) с аспирином в водных растворах. Показано, что глицирам образует с аспирином клатрат состава 2:1. α -Хедерин и хедерасапонин С образуют с аспирином комплексы состава 1:1.

Ключевые слова. тритерпеновые гликозиды, глицирризиновая кислота, глицирам, α -хедерин, хедерасапонин С, аспирин, молекулярный комплекс, спектрофотометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Для молекулярного капсулирования биологически активных веществ широко применяют циклические олигосахариды (циклодекстрины) и их производные. Супрамолекулярные комплексы на основе циклодекстринов можно использовать для адресной доставки, контролируемого высвобождения, повышения растворимости, расширения спектра биологической активности, повышения стабильности, снижения терапевтической дозы и побочных эффектов лекарственных веществ [1–5]. Наиболее доступным является β -циклодекстрин (CD), состоящий из семи *D*-глюкопиранозных остатков, связанных между собой α -(1 \rightarrow 4)-гликозидными связями.

Получены молекулярные комплексы циклодекстринов с рядом терпенов и терпеноидов. При этом основное внимание было уделено исследованию комплексов моно- и сесквитерпенов и их производных [6]. Описаны комплексы даммаранового тритерпенового гликозида 20-*O*-(β -*D*-глюкопиранозил)-20(*S*)-протопанаксадиола с CD и его гидроксипропильным производным [7]. Установлено, что CD и его производные ингибируют каталитическую активность дикалиевой соли глицирризиновой кислоты, что связано с образованием клатратных комплексов [8]. Ранее мы сообщали о комплексе CD с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты (глицирамом, GC) в водных растворах и исследовании его ихтио- и фитотоксичности [9]. GC является противовоспалительным и антиаллергическим средством и используется в медицинской практике [10].

Супрамолекулярные комплексы циклодекстринов с тритерпеновыми гликозидами рассмотрены эпизодически. Поэтому для расширения сведений по комплексообразованию сапонинов с циклодекстринами нами исследованы термодинамические параметры комплекса CD с GC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образцы GC фирмы «Calbiochem» (США) и CD фирмы «Acros Organics» (США). CD предварительно сушили до постоянного веса при 50–80 °С в течение 3 ч.

Для составления первой изомолярной серии использовали $0,2 \cdot 10^{-3}$ М водные растворы CD и GC, которые смешивали и выдерживали при комнатной температуре (20–22 °С) в течение 40 мин при постоянном перемешивании. УФ-спектры получены при температуре 20 °С на спектрофотометре Unicо UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветах ($l=1$ см).

Вторую изомолярную серию готовили из 10^{-4} М водных растворов CD и GC с рН 7,2 (фосфатный буфер $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{--NaH}_2\text{PO}_4$). Полученные смеси выдерживали при температуре 28 °С в течение 40 мин при постоянном перемешивании. Для нее УФ-спектры получены при температуре 28 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектрофотометрия является классическим методом анализа молекулярных комплексов. Ее обычно используют для подтверждения межмолекулярных взаимодействий, установления стехиометрии и расчета термодинамических параметров образующихся комплексов.

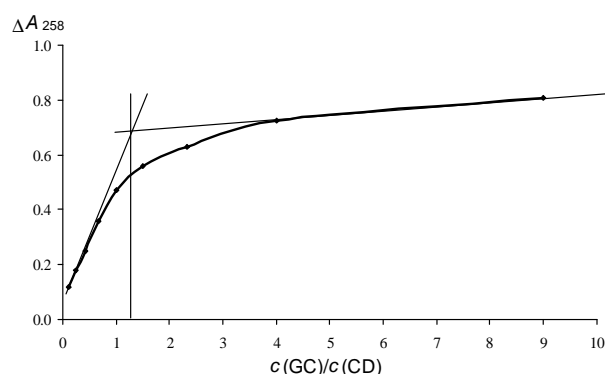


Рис. 1. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=258$ нм: $c_{(\text{CD})}=0,2 \cdot 10^{-3}$ М, $c_{(\text{GC})}=0,2 \cdot 10^{-3}$ М.

Состав комплексов определен методом изомолярных серий (методом Остромысленского–Жоба) [11]. На Рис. 1 показана изомолярная кривая, полученная

для смеси CD и GC ($T=293$ К). При этом для компонентов установлено молярное отношение, соответствующее комплексу состава 1:1.

В водном растворе устанавливается равновесие между CD и GC следующего вида (рис. 2):



где K – константа равновесия, являющаяся константой устойчивости комплекса.

На основе изомолярной кривой рассчитали константу нестойкости комплекса K_n ($K_n=1/K$) по методу Бабко А.К. [12], используя закон разбавления Оствальда

$$K_n = \frac{\alpha^2 c}{1-c}, \quad (2)$$

где c – концентрация вещества, М, а α – степень диссоциации комплекса, которую находили по формуле 3.

$$\alpha = \frac{A_0 - A_1}{A_0}, \quad (3)$$

где A_0 – оптическая плотность, соответствующая комплексу при полном отсутствии диссоциации, а A_1 – оптическая плотность, соответствующая значению на фактической кривой.

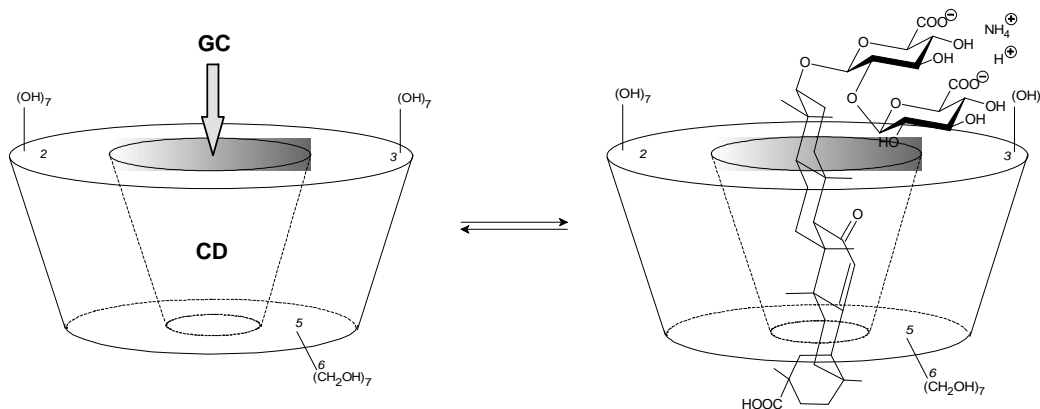


Рис. 2. Молекулярное комплексообразование между GC и CD.

Используя значения константы нестойкости K_n , рассчитали константу устойчивости комплекса $K=0,9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Она имеет тот же порядок, что и K комплексов CD с монотерпеноидами (+)-борнеолом и (-)-борнеолом, полученных в водных растворах при близкой температуре [13].

Свободная энергия Гиббса $\Delta G = -27,7$ кДж/моль (при $T=293$ К) процесса комплексообразования определена по формуле 4:

$$\Delta G_{293} = -2,3RT \lg K. \quad (4)$$

Также была составлена изомолярная серия (рис. 3) при более высокой температуре (при $T=301$ К) и меньшей общей концентрации CD и GC (10^{-4} М). Она имеет отчетливый максимум мольного соотношения при 1,0. Это соответствует комплексу состава 1:1. Таким образом, изменение концентраций смешиваемых компонентов и температурных условий не привело к образованию комплекса другого состава.

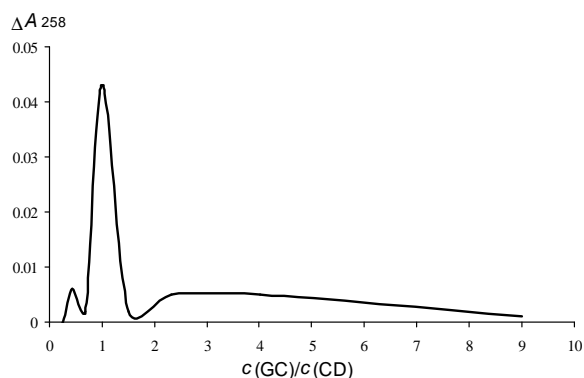


Рис. 3. Зависимость изменения оптической плотности ΔA от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda=258$ нм: $c(\text{CD}) = 10^{-4}$ М, $c(\text{GC})=10^{-4}$ М (рН 7,2; фосфатный буфер $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{--NaH}_2\text{PO}_4$).

ВЫВОДЫ

1. Спектрофотометрически исследовано взаимодействие β -циклодекстрина с глицерамом в водных растворах. Методом изомолярных серий установлено, что комплекс β -циклодекстрин–глицерам имеет состав 1:1.
2. Рассчитана константа устойчивости комплекса $K=0,9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Для процесса комплексообразования найдена ΔG , составляющая $-27,7$ кДж/моль.

Список литературы

1. Steed J.W. Supramolecular chemistry / J.W. Steed, J.L. Atwood. – Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2000. – 745 p.
2. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review / R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, R.K. Khar // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. E329–E357.
3. Li S. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry / S. Li, W.C. Purdy // Chem. Rev. – 1992. – Vol. 92. – P. 1457–1470.
4. Characterization of cyclodextrin inclusion complexes – a review / R. Singh, N. Bharti, J. Madan, S.N. Hiremath // J. Pharm. Sci. Tech. – 2010. – Vol. 2. – P. 171–183.
5. Brewster M.E. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers / M.E. Brewster, T. Loftsson // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2007. – Vol. 59. – P. 645–666.
6. Supramolecular complexes of terpenes and their derivatives with cyclodextrins / L. Yakovishin, V. Grishkovets, G. Schroeder, V. Rybachenko // Molecular receptors; ed. V.I. Rybachenko. – Donetsk: East Publisher House, 2011. – Chapter 16. – P. 285–316.
7. Physicochemical characteristics and bioavailability of a novel intestinal metabolite of ginseng saponin (IH901) complexed with β -cyclodextrin / P.S. Lee, J.-Y. Han, T.W. Song [et al.] // Int. J. Pharm. – 2006.

- Vol. 316, № 1–2. – P. 29–36.
8. Inhibitory effects of cyclodextrins by inclusion on the catalytic activity of glycyrrhizinate for the hydrolysis of a nonionic ester surfactant / S. Tamagaki, M. Koide, M. Takahashi [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1996. – P. 1257–1260.
 9. Яковишин Л.А. Молекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с β -циклодекстрином / Л.А. Яковишин // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2012. – Т. 10, вип. 4 (40). – С. 71–75.
 10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – [13-е изд.]. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1. – 1997. – С. 346.
 11. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – [5-е изд.]. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
 12. Бабко А.К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / А.К. Бабко. – К.: Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.
 13. Thermodynamics of the molecular and chiral recognition of cycloalkanols and camphor by modified β -cyclodextrins possessing simple aromatic tethers / Y. Liu, E.-C. Yang, Y.-W. Yang [et al.] // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69, № 1. – P. 173–180.

Яковішин Л.О. Параметри супрамолекулярного комплексу моноамоній гліцирризинату з β -циклодекстрином / Л.О. Яковішин, В.І. Гришковець, О.М. Корж, М.А. Рубінсон, О.Д. Дегтяр, А.В. Клименко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 1. – С. 356-360.

Методом спектрофотометрії досліджено комплексоутворення моноамоній гліцирризинату (глицираму) з β -циклодекстрином у водних розчинах при різних температурах і концентраціях. Показано, що гліцирам утворює з β -циклодекстрином комплекс складу 1:1. Розраховано константу стійкості комплексу і вільну енергію Гіббса процесу комплексоутворення.

Ключові слова. тритерпенові глікозиди, гліцирризинова кислота, гліцирам, β -циклодекстрин, молекулярний комплекс, спектрофотометрія.

Yakovishin L.A. Parameters of the supramolecular complex of monoammonium glycyrrhizinate with β -cyclodextrin / L.A. Yakovishin, V.I. Grishkovets, E.N. Korzh, M.A. Rubinson, A.D. Degtyar, A.V. Klimenko // Scientific Notes of Taurida V. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2013. – Vol. 26 (65), No. 1. – P. 356-360.

Using a method of spectrophotometry, the complexation of monoammonium glycyrrhizinate (glycyram) with β -cyclodextrin in aqueous solutions at different temperatures and concentrations was investigated. Glycyram has been shown to form complex with β -cyclodextrin the ratio of 1:1. Complex stability constant and Gibbs's free energy of complexation process are calculated.

Keywords. triterpene glycosides, glycyrrhizic acid, glycyram, β -cyclodextrin, molecular complex, spectrophotometry.

Поступила в редакцію 19.02.2013 г.