

Смирнова А.Л.¹, Делягина Е.С.^{1,2}, Агафонов М.А.¹, Гарибян А.А.¹, Терехова И.В.¹

¹Ивановский государственный университет, Иваново, Россия

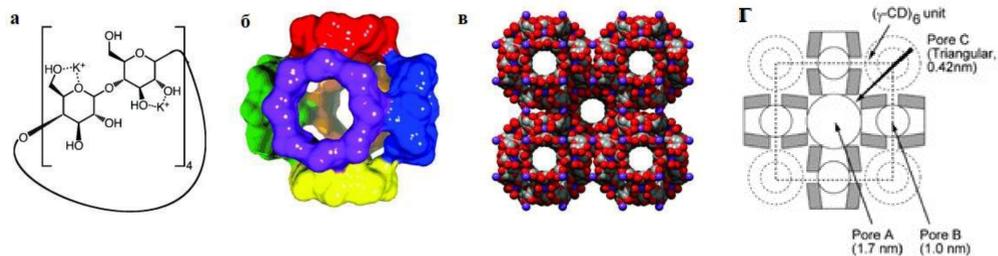
²Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново, Россия

Объекты исследования

Циклодекстрины (CD) – циклические олигосахариды, которые благодаря своему уникальному строению способны образовывать внутримолекулярные комплексы включения с лекарственными веществами и радикально изменять физико-химические и биологические свойства включаемых молекул, что обусловило их востребованностью в качестве объекта современных химико-фармацевтических технологий.

Циклодекстриносодержащие металл-органические каркасы (CD-MOF) обладают кристаллической пористой структурой, благодаря чему они способны адсорбировать лекарственные соединения, и таким образом выступать не только в качестве носителей, но и значительно улучшать физико-химические (растворимость, стабильность и т.п.) и биологические свойства (биодоступность, цитотоксичность и др.) лекарств.

Толфенамовая (ТА) и нифлумовая (НА) кислоты – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), которые широко применяются в лечении симптомов мигрени, ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний.



а) фрагмент γ -CD, координированного с ионами K^+ ; б) структура элементарной ячейки γ CD-MOF; в) пространственная упаковка элементарных ячеек; г) различные виды пор в структуре γ CD-MOF.

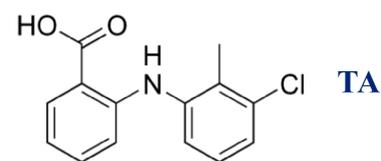
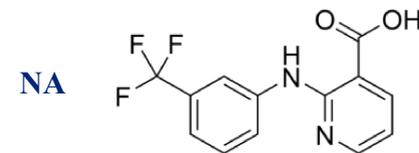
R.A. Smaldone et al //Angewandte Chemie International Edition, 2010. 49 (46), 8630–8634.

Недостатки:

- токсичность, серьезные побочные эффекты
- имеют низкую растворимость в воде

Возможные способы решения проблемы:

- применение солюбилизаторов
- разработка систем доставки



Цель работы: получение металл-органических каркасов на основе γ -циклодекстрина, загруженных толфенамовой и нифлумовой кислотами, и изучение влияния строения рассматриваемых кислот на эффективность процесса включения в γ CD-MOF.

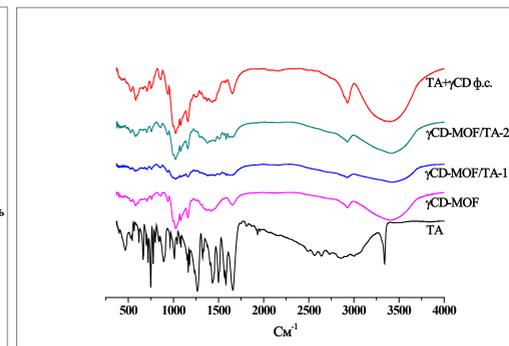
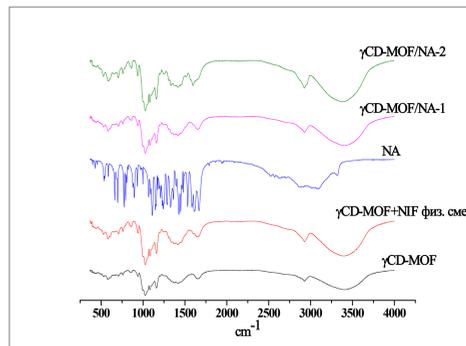
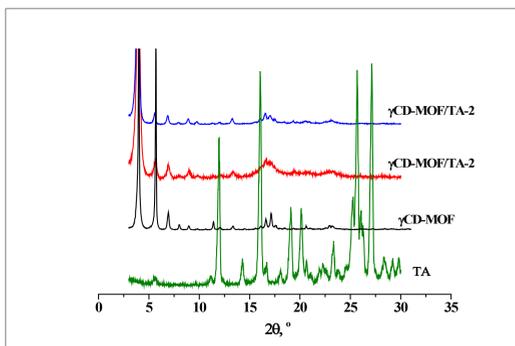
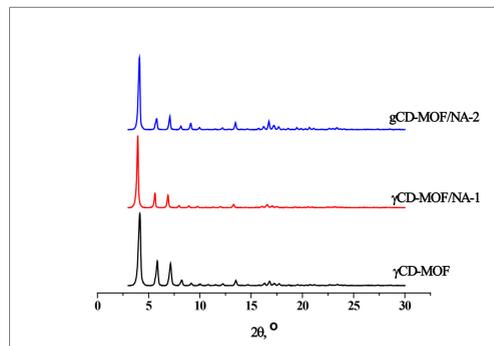
Характеристика образцов

В данном исследовании композиты γ CD-MOF/NA и γ CD-MOF/TA были получены методами импрегнации (композит 1) и соосаждения (композит 2), а затем были охарактеризованы с привлечением физико-химических методов анализа: РФА и ИК-спектроскопии. Содержание НА в γ CD-MOF не превышало 3 масс.%, а ТА – 8 масс.%.

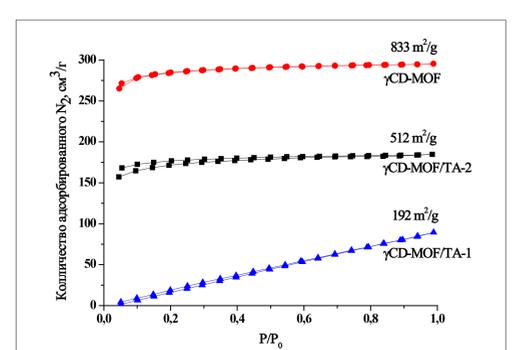
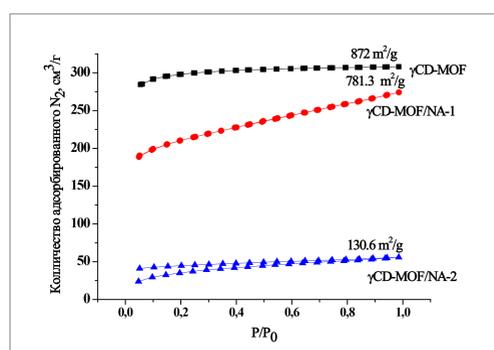
Рентгенофазовый анализ.

γ CD-MOF кристаллизуется в 1432 группу. На дифрактограммах композитов γ CD-MOF/NA и γ CD-MOF/TA сохраняются основные рефлексы характерные для γ CD-MOF и отсутствуют рефлексы, относящиеся к НА и ТА. Полученные данные свидетельствуют о том, что НА и ТА не образует отдельной фазы в составе γ CD-MOF/NA и γ CD-MOF/TA и не вызывает изменения в кристаллической структуре носителя.

ИК-спектроскопия. Полученные ИК-спектрах композитов γ CD-MOF/NA и γ CD-MOF/TA демонстрируют сохранение всех полос, характерных для исходных γ CD-MOF, НА и ТА. Это указывает на физическую адсорбцию НА и ТА на γ CD-MOF, т.е. удержание лекарственных соединений в γ CD-MOF происходит за счет вандерваальсовых взаимодействий.



Метод НТ-адсорбции/десорбции азота. Включение нифлумовой и толфенамовой кислот в состав композитов приводит к снижению значений удельной поверхности. В случае с НА более значительное снижение удельной поверхности наблюдается для композитов, полученных методом соосаждения. Для ТА данный эффект проявляется у композитов, полученных методом импрегнации. Полученные значения удельной поверхности коррелируют с процентом загрузки.



Математические модели адсорбции

Система		Модель		
		Ленгмюра	Фрейндлиха	Темкина
R ²	γ CD-MOF/NA	0.035	0.980	0.456
	γ CD-MOF/TA	0.020	0.454	0.961

Для выявления механизма адсорбции НА и ТА на γ CD-MOF, изотермы адсорбции были описаны с помощью математических моделей. Исходя из полученных расчетов, адсорбция НА на γ CD-MOF лучше описывается моделью Фрейндлиха, которая предполагает многослойную адсорбцию на неоднородных поверхностях, а адсорбция ТА – моделью Темкина, предполагающую адсорбцию частиц в монослой с учетом межмолекулярного взаимодействия «адсорбент-адсорбат».

Выводы

Рассматриваемые НПВС могут быть загружены в металл-органический каркас на основе γ -циклодекстрина.

Содержание ТА в γ CD-MOF более высокое.

Строение кислоты оказывает влияние на включение в γ CD-MOF. Имобилизация ТА ($\log P=5.2$) как более липофильного соединения по сравнению с НА ($\log P=3.7$) более предпочтительна.