

DOI: 10.32743/UniChem.2021.80.2.36-41

**ПОЛУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ****Хуррамова Файёза Нарзуллаевна**

млад. науч. сотр. лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений,
Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: khurramova1988@mail.ru

Эсанов Рахмат Султон угли

базовый докторант (PhD) лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений,
Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Тошпулатов Фаррух Нозимович

млад. науч. сотр. лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений,
Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Матмуратов Бахтишод Янгибоевич

базовый докторант (PhD), Хорезмская Академия Мамуна,
Республика Узбекистан, г. Хива

Матчанов Алимжон Давлатбоевич

д-р хим. наук, вед. науч. сотр. заведующий лабораторией экспериментальных технологий,
Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

PREPARATION OF COMPLEX WATER-SOLUBLE ANTITUBERCULOSIS DRUGS**Fayyoza Khurramova**

Young scientific Laboratory of Experimental Technologies,
Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

Rakhmat Esanov

Basic doctoral student (PhD),
Laboratory of low molecular biologically active compounds,
Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

FarruxTashpulatov

Young scientific Laboratory of Experimental Technologies,
Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

Bakhtishod Matmurov

Basic doctoral student (PhD), Khorezm Mamun Academy
Republic of Uzbekistan, Hiva

Alimjon Matchanov

Doct. Chem. Sciences, Leading Researcher.
Head of the Laboratory of Experimental Technologies,
Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

В данной работе водорастворимые супрамолекулярные комплексы моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) с различным молярным соотношением были получены с некоторыми противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутола гидрохлорид, ломефлоксацин, левофлоксацин). Определены некоторые физико-химические количества полученных комплексов и проанализированы их химические структуры на основе методов оптической спектроскопии (УФ, ИК).

ABSTRACT

In this work, water-soluble supramolecular complexes of MASGA with different molar ratios were obtained with some anti-tuberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol hydrochloride, lomefloxacin, levofloxacin). Certain physico-chemical quantities of the obtained complexes have been determined and their chemical structures have been analyzed on the basis of optical spectroscopy methods (UV, IR).

Ключевые слова: туберкулез, изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутолагидрохлорид, ломефлоксацин, левофлоксацин, глицирризиновая кислота, супрамолекулярный комплекс.

Keywords: tuberculosis, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol hydrochloride, lomefloxacin, levofloxacin, glycyrrhizic acid, supramolecular complex.

Введение. Из литературных данных известно, что *Mycobacterium tuberculosis* вызывает сильное воспаление не только в легких, но и в суставах, костях, мозговых оболочках, почках и других органах, приводя к образованию мертвой ткани [7].

Согласно общим принципам фтизиатрии лечение больных туберкулезом проводится в течение длительного периода времени (месяцы, годы) с использованием антибактериальной химиотерапии в зависимости от формы и степени заболевания [1].

Изониазид в настоящее время классифицируется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как противотуберкулезное средство и используется как часть схем лечения в сочетании с такими лекарствами, как рифампицин, пиразинамид и этамбутола гидрохлорид. Изониазид замедляет синтез фосфолипидов, ДНК и РНК в бактериях и разрушает оболочку туберкулезных палочек. Он образует хелаты с двухвалентными катионами внутри и вне клетки, необходимые для жизни туберкулезных палочек, и замедляет различные процессы окисления. Доза изониазида составляет 5–15 мг на килограмм массы тела [9].

Производные гидразида изоникотиновой кислоты, фтивазид и метазида менее растворимы в воде, чем изониазид, и в результате не всасываются полностью через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Суточная доза фтивазида составляет 30–40 мг/кг массы тела, принимается 2 или 3 раза до еды. Доза метазида составляет 20 мг/кг в сутки. Хотя они слабее изониазида, но менее токсичны [2].

Когда рифампицин и пиразинамид используются вместе, количество рифампицина в крови оказывается выше, чем при приеме по отдельности, и рифампицин выводится с мочой под действием пиразинамида [5].

Согласно литературным данным, препараты, применяемые при лечении больных туберкулезом, оказывают определенное негативное воздействие на организм, поэтому можно разработать высокоэффективные препараты, модифицировав эти типы препаратов на основе природных биологически активных веществ, выделенных из растений.

С этой точки зрения основной биологической активностью экстракта корня солодки является глицирризиновая кислота (ГК) [8]. В настоящее время разработаны и внедрены в медицинскую практику препараты на основе ГК и ее солей [4].

Известно, что ГК и ее производные обладают высокой биологической активностью (воспаление, раны, аллергия, вирусы, различные противоопухолевые, антиоксидантные эффекты) [6; 10].

Препараты на сладкой основе – иммуностимуляторы в малых дозах, иммунодепрессанты в больших дозах (до 6,5 г/кг). Калийные, кальциевые и аммониевые соли ГК широко используются как ранозаживляющее средство [3].

Из приведенной выше литературы следует, что изучение синергических свойств лекарственных средств, используемых против туберкулеза, путем их химической модификации природными биологически активными веществами для снижения их терапевтических доз, повышения растворимости, снижения токсичности и увеличения продолжительности действия является одной из актуальных тем.

Поэтому целью данной работы является разработка сложных водорастворимых эффективных супрамолекулярных соединений путем модификации лекарств, используемых против туберкулеза.

Методы и материалы

Объектом исследования служили супрамолекулярные комплексы изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола гидрохлорида, ломефлоксацина и левофлоксацина с ГК и ее моноаммониевой солью (МАСГК) в различных молярных соотношениях. Температуры разжижения полученных соединений определяли на приборе ПТПТУ 25-11-1144. Измерение УФ-спектров поглощения проводили на спектрофотометре Shimadzu 1280 (США). ИК-спектр полученных комплексов снимали в диапазоне частот колебаний 4000–400 см⁻¹ на спектрометре PerkinElmer IR 10.6.1 (США).

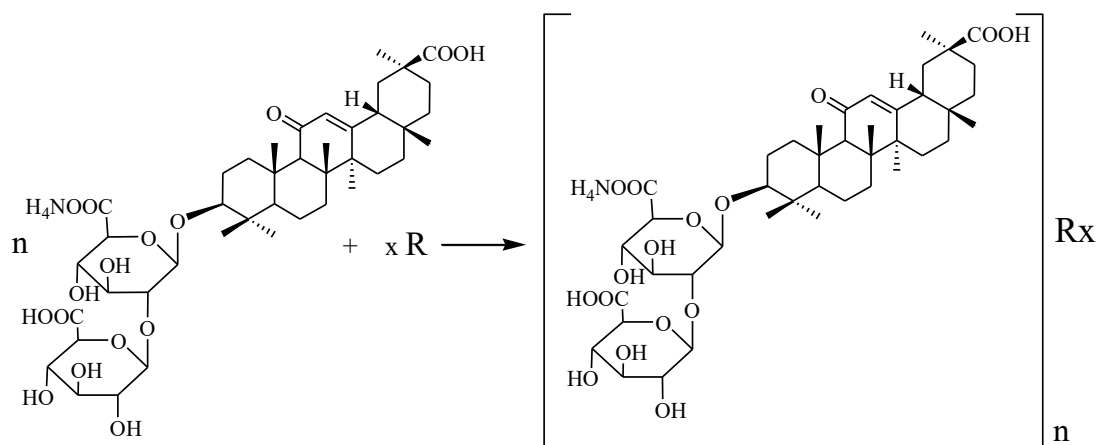
Для этого ГК растворяли в 96 %-ном этиловом спирте, при интенсивном перемешивании добавляли лекарства из 10 %-ного раствора в этаноле к дистиллированной воде в соотношении 1:1 и добавляли

соответствующее лекарство. Реакционную смесь перемешивали 5–6 ч, органическую часть приводили в движение роторным приводом, а водный остаток сушили лиофильным методом.

При получении супрамолекулярных комплексов с МАСГК растворяли в воде при интенсивных перемешиваниях, а затем добавляли растворы лекарственных препаратов, растворенных в 96 %-ном этаноле.

Реакцию проводили в системе вода : этанол (50 : 50) при интенсивном перемешивании в течение 5–6 часов. Органическую часть перегоняли под вакуумом на роторном испарителе, а водную часть сушили лиофильно. Выход конечных продуктов составил 87–95 % относительно теоретического объема.

Результаты и их обсуждение



Бу ерда: $n=4,6$; $x = 0.5, 1, 1.5, 3.9, 5$

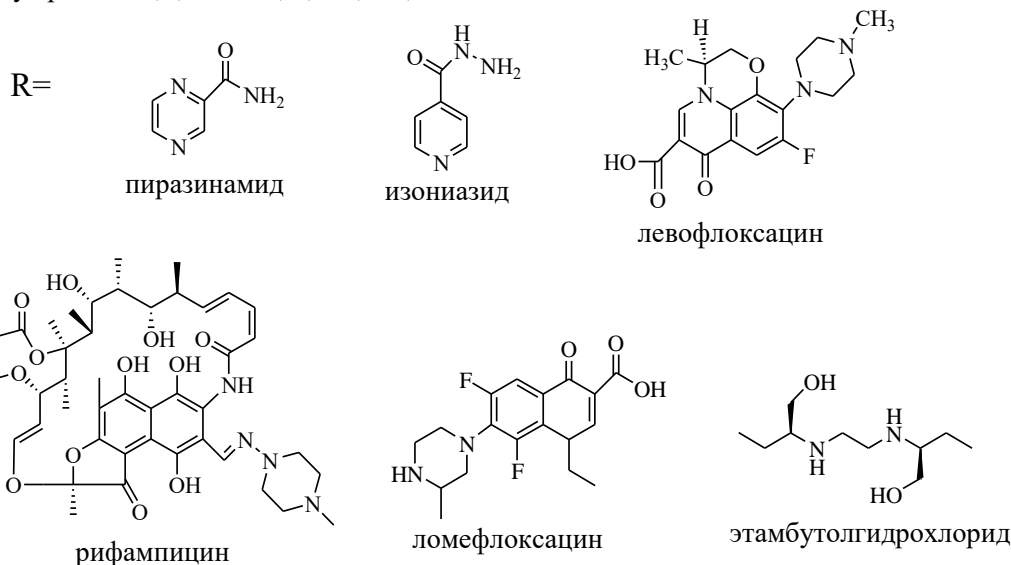


Схема 1. Общая схема получения супрамолекулярных комплексов изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола гидрохлорида, ломефлоксацина и левофлоксацина с ГК и МАСГК

Определены физико-химические свойства полученных супрамолекулярных комплексов. Химические структуры и характеры связей супрамолекулярных комплексов обсуждены данными методов УФ- и ИК- спектроскопии. Определены температуры плавления, разжижения и их структура. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Образующиеся супрамолекулярные комплексные соединения представляют собой бело-желтый порошок, хорошо растворяющийся в воде.

Для изучения природы связей, участвующих в образовании супрамолекулярных комплексных соединений, обсуждены данные УФ-спектров соединений

в 50 %-ном растворе этанола и проанализированы поглощения в ближней ультрафиолетовой области спектра. В УФ-спектрах супрамолекулярных комплексных соединений на основе ГК и ее монаммониевой соли с изониазидом пик поглощения, соответствующий характерным электронным переходам $\pi \rightarrow \pi^*$, наблюдается при длине волны 260 нм. Сравнительные данные УФ-спектров комплексов с исходными веществами показывают, что в комплексных соединениях наблюдается «батохромный» сдвиг на 11 нм, который указывает на образование комплексных соединений с помощью водородных связей и межмолекулярных электростатических сил.

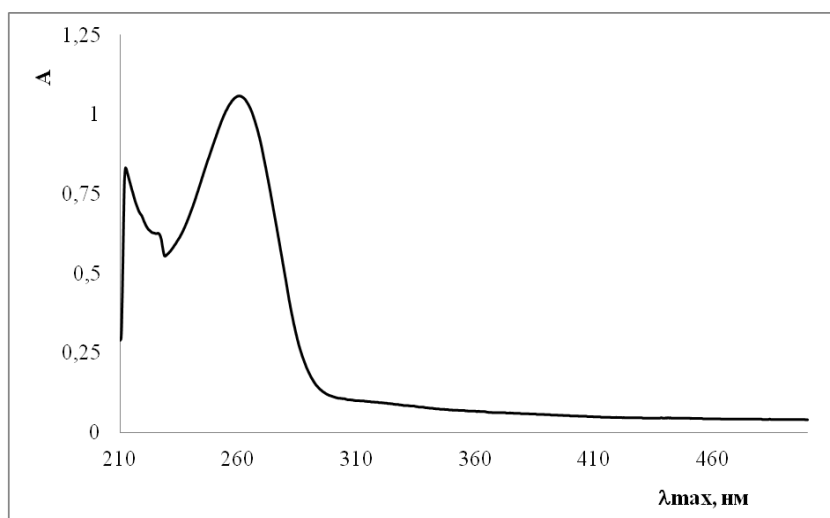


Рисунок 1. УФ-спектр комплекса МАСГК: пиразинамид: изониазид (4:2:1)

В других комплексных соединениях тоже наблюдается максимумы поглощения при ближней ультрафиолетовой области спектра 259–260 нм и 226 нм. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Для выяснения типов взаимодействий, которые присутствуют в процессе комплексообразования, были проанализированы ИК-спектры комплексов.

Основываясь на изменении основных частот колебаний функциональных групп в ИК-спектрах

исходных соединений, можно предположить, что взаимодействие между молекулами осуществляется с помощью водородных связей, на которые указывают частоты валентных колебаний ОН и NH в виде широкого плеча в области 3600–3200 см⁻¹. Также наблюдаются характерные валентные колебания карбонильных групп при $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1710–1697 см⁻¹. Деформационные колебания – при $\delta(\text{NH}_4^+)$ 1400–1390 см⁻¹.

Таблица 1.

Некоторые физико-химические и спектральные характеристики полученных комплексов и их свойства

№	Комплексы	Мольное соотношение	Т.пл., °С (с.разлож)	УФ, λ_{max} , нм(Igε)	Основные волновые числа в ИК-спектрах, см ⁻¹
1	МАСГК Пиразинамид Изониазид	4:2:1	187–189	260(5.02)	(ОН, NH ₄ ⁺) = 3220, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 2928, $\nu(\text{C}=\text{O})$ = 1697, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})$ = 1658, $\nu(\text{COO}^-)$ = 1593, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 1456, 1417, $\delta(\text{NH}_4^+)$ = 1390, $\delta(\text{CH})$ = 1211, 1175, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})$ = 1041, $\delta(=\text{CH})$ = 980
2	МАСГК Изониазид Левефлоксацин Пиразинамид Рифампитцин	6:0.5:1.5:2:1	175–180	259(5.15) 226(4.03)	(ОН, NH ₄ ⁺) = 3203, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 2927, $\nu(\text{C}=\text{O})$ = 1694, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})$ = 1658, $\nu(\text{COO}^-)$ = 1593, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 1453, 1417, $\delta(\text{NH}_4^+)$ = 1385.8, $\delta(\text{CH})$ = 1213, 1167, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})$ = 1042, $\delta(=\text{CH})$ = 979, $\delta(\text{CH})$ = 807 (Ar)
3	МАСГК Изониазид Ломефлоксацин Пиразинамид Этамбутолгидрохлорид	6:1:1.5:2:2	185–190	261(5.08) 226(3.80)	(ОН, NH ₄ ⁺) = 3209, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 2928, $\nu(\text{C}=\text{O})$ = 1701, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})$ = 1659, $\nu(\text{COO}^-)$ = 1588, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 1450, 1419, $\delta(\text{NH}_4^+)$ = 1385.8, $\delta(\text{CH})$ = 1263, 1170, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})$ = 1033, $\delta(=\text{CH})$ = 979, $\delta(\text{CH})$ = 868(Ar)
4	МАСГК Изониазид Рифампитцин Пиразинамид Этамбутолгидрохлорид	6:1:2:5:3.9	160–162	269(5.18) 226(4.06)	(ОН, NH ₄ ⁺) = 3253, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 2935, $\nu(\text{C}=\text{O})$ = 1686.6, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})$ = 1657, $\nu(\text{COO}^-)$ = 1585, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ = 1450, 1419, $\delta(\text{NH}_4^+)$ = 1328, $\delta(\text{CH})$ = 1214, 1167, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})$ = 1042, $\delta(=\text{CH})$ = 978, $\delta(\text{CH})$ = 868(Ar)

№	Комплексы	Мольное соотношение	Т.пл., °С (с.разлож)	УФ, λ _{max} , нм(Igε)	Основные волновые числа в ИК-спектрах, см ⁻¹
5	МАСГК Изониазид Этамбутолгидрохлорид	4:1:2	180–185	265(4.90) 259(3.92)	(OH, NH ₄ ⁺) = 3209.6, ν(CH, CH ₂ , CH ₃) = 2927, ν(C=O) = 1699, ν(C ₁₁ =O, C=C) = 1658, ν(COO ⁻) = 1590, δ(CH ₂ , CH ₃) = 1456, 1414, δ(NH ₄ ⁺) = 1387.7, δ(CH) = 1212, 1172, δ(C–O–C, C–OH) = 1033, δ(=CH) = 979
6	МАСГК Изониазид Этамбутолгидрохлорид	4:2:1	185–187	258(6.09)	(OH, NH ₄ ⁺) = 3214, ν(CH, CH ₂ , CH ₃) = 2924, ν(C=O) = 1698.6, ν(C ₁₁ =O, C=C) = 1658, ν(COO ⁻) = 1590, δ(CH ₂ , CH ₃) = 1456, 1416, δ(NH ₄ ⁺) = 1385.8, δ(CH) = 1212, 1172, δ(C–O–C, C–OH) = 1033, δ(=CH) = 979

Кроме того, резкое уменьшение интенсивности частот колебаний в ближней ИК-области спектра, принадлежащей NH₂-, OH-группам, указывает, что помимо водородных связей в образовании комплекса

могут происходить ионно-дипольные (–NH₃⁺··OH, N⁺··OH) взаимодействия.

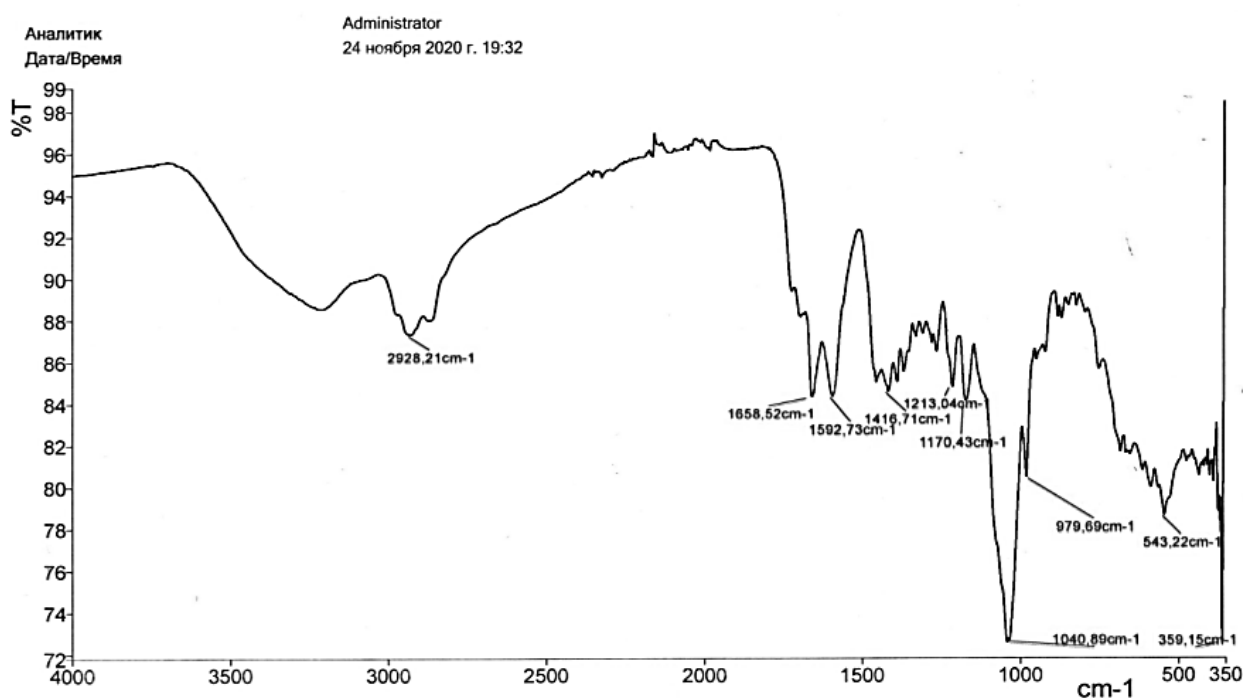


Рисунок 2. МАСГК : пиразинамид : изониазид (4 : 2 : 1). ИК-спектр комплекса

В ИК-спектре МАСГК : пиразинамид : изониазид : левофлоксацин : пиразинамид : рифампитцин 6 : 0.5 : 1.5 : 2 : 1 комплекса максимум поглощения, соответствующий валентным колебаниям сопряженной –C=O группы у агликоновой части молекулы МАСГК при 1700–1694 см⁻¹. Следует отметить, что у исходных противотуберкулезных веществ в этой области максимумы поглощения не наблюдаются. Кроме того, наряду с колебаниями также наблюдаются максимумы поглощения при 1750–1728 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям карбонила молекулы МАСГК. Частоты валентных колебаний групп –OH и –NH в виде широкого плеча наблюдались при 3400–3200 см⁻¹, наблюдалось смещение валент-

ных колебаний данных групп на 17 см⁻¹ в низкочастотную область спектра, которое свидетельствует о том, что в комплексе образований участвуют водородные связи.

В ИК-спектрах 3 и 4 комплексных соединений (МАСГК : изониазид : ломефлоксацин : пиразинамид : этамбутолгидрохлорид 6 : 1 : 1.5 : 2 : 2 и МАСГК : изониазид : рифампитцин : пиразинамид : этамбутолгидрохлорид 6 : 1 : 2 : 5 : 3.9) наблюдаются характерные частоты колебания C=O у двойной связи при 1701 см⁻¹ и карбонила C=O карбоксильной группы при 1686 см⁻¹. В ИК-спектрах третьего (МАСГК : изониазид : ломефлоксацин : пиразинамид : этамбутолгидрохлорид 6 : 1 : 1.5 : 2 : 2) комплекса характерные колебания C=C= группы при

1670–1659 cm^{-1} и группы $-\text{COO}$ при 1600–1588 cm^{-1} , деформационные колебания $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$ групп – при 1460–1450 cm^{-1} и 1430–1419 cm^{-1} соответственно. Деформационные колебания NH_4^+ аммонийной группы наблюдаются при 1395–1385 cm^{-1} , валентные колебания $-\text{CH}$ -группы – при 1275–1263 cm^{-1} , валентные колебания $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$ -группы – при 1185–1170 cm^{-1} , и колебания $-\text{C}-\text{OH}$ – при 1033 cm^{-1} .

В ИК-спектрах комплекса МАСГК : изониазид : этамбутолгидрохлорид (4 : 1 : 2) наблюдаются следующие характерные частоты валентных колебаний свободных гидроксильных и амногрупп МАСГК при 3208–3203 cm^{-1} . У комплекса данные колебания наблюдаются при 3230–3224 cm^{-1} , которые указывают, что в комплексообразовании кроме водородных связей участвуют ион-дипольные ($-\text{NH}_3^+\cdots\text{O}-\text{N}$, $\text{N}^+\cdots\text{OH}$) взаимодействия.

Список литературы:

1. Васильева Т.С. Социальные аспекты эпидемической ситуации по туберкулезу // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: науч.-практ. конф. с междунар. участием (24–26 ноября 2009 г.).
2. Ерохина М.В. Белки множественной лекарственной устойчивости как фактор резистентности клеток млекопитающих к противотуберкулезным препаратам: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология. – М., 2019. – С. 5–6.
3. Комплексные соединения глицирризиновой кислоты с противомикробными препаратами / Л.А. Балтина, Р.М. Кондратенко, Г.А. Толстиков, С.Р. Мустафина [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. – № 9. – С. 32–35.
4. Солodka: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / Т.С. Толстиков, Т.С. Балтина, В.П. Гранкина, Р.М. Кондратенко [и др.]. – Новосибирск : Гео, 2007. – 311 с.
5. Судь В., Нарасимхан Б., Ахуджа М. Журнал лекарств, медикаментов. – 2012, апрель.
6. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // Вестник Российской академии наук. – М., 2007. – Т. 77. – № 10. – С. 867–874.
7. Турсунов Ф.И., Иброхимов М.А., Содиков А.С. Сил. «Абу Али ибн Сино». – 1999. – 303 б.
8. Baltina L.A. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine // Current Medicinal Chemistry. – 2003. – Vol. 10. – P. 155–171.
9. Pinel J., Weiss F., Henkensand M.V. Grouzard. Essential drugs. Practical guidelines. – 77 p.
10. World Health Organization, Radix Glycyrrizae // Monographs on Selected Medicinal Plants. – Geneva, 1999. – Vol. 1. – P. 183–194.

Заключение

Таким образом, на основе полученных данных можно сделать следующие заключения:

- впервые были получены супрамолекулярные комплексы с различными противотуберкулезными препаратами в различных молярных соотношениях;
- изучены физико-химические свойства и химическая структура полученных комплексных соединений, а также природа связей, участвующих в образовании комплексов, обсуждены на основе данных УФ- и ИК-спектроскопии;
- следующим этапом исследования является изучение специфической противотуберкулезной активности полученных соединений для выявления наиболее активных комплексов.