

УДК 547.918:547.551:543.42

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ МОНОАММОНИЙНОЙ СОЛИ С ЭТАЦИЗИН ГИДРОХЛОРИДОМ*

© *Х.А. Юлдашев, Р.С. Эсанов, В.В. Узбеков, Х.Т. Сайдуллаева, М.Б. Гафуров, Ю.И. Ощепкова***,
Ш.И. Салихов

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,
ул. Мирзо Улуғбека, 83, Ташкент, 100125 (Республика Узбекистан),
e-mail: josherkova05@rambler.ru*

Проблема эффективной и безопасной терапии нарушений сердечного ритма требует создания новых антиаритмических препаратов с низкой токсичностью. Кластратирование лекарственных веществ циклодекстринами или растительными гликозидами является перспективным методом снижения их побочных эффектов и повышения растворимости.

Целью настоящих исследований является комплексообразование этацизин гидрохлорида с тритерпеновыми гликозидами и изучение физико-химических свойств полученных комплексов.

Получены комплексы глицирризиновой кислоты (ГК) и ее моноаммонийной соли (МАСГК) с этацизин гидрохлоридом (ЭтГХ) в различных молярных соотношениях (2 : 1, 4 : 1, 8 : 1), охарактеризованные некоторыми физико-химическими параметрами. Полученные соединения включены изучены методами УФ- и ИК-спектроскопии. Определено, что молекулярные комплексы ГК и МАСГК с ЭтГХ образуются посредством слабых межмолекулярных взаимодействий, таких как водородная связь, электростатическое и гидрофобное взаимодействие. Супрамолекулярные комплексы природных гликозидов с ЭтГХ имеют одинаковый стехиометрический состав, приблизительно равную константу устойчивости, и отрицательное значение свободной энергии Гиббса подтверждает образование молекулярного комплекса вследствие автоассоциации.

Полученные экспериментальные данные могут послужить и/или дополнить научные данные для создания новых перспективных лекарственных средств с широким терапевтическим действием, направленной доставкой, обладающих синергетическим эффектом и низкой токсичностью.

Ключевые слова: тритерпеновые гликозиды, глицирризиновая кислота, моноаммонийная соль, этацизин гидрохлорида, ИК-спектроскопия, константа устойчивости.

Введение

В XXI в. аритмии стали занимать особое место в структуре сердечно-сосудистой патологии в связи с прогрессирующим увеличением их распространенности среди населения и, соответственно, более частым развитием сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти. В общей популяции наиболее частым нарушением сердечного ритма является синусовая аритмия – она фиксируется в 33.9–34.5% случаев. Из наджелудочковых аритмий на первом месте по распространенности стоит наджелудочковая экстрасистолия,

Юлдашев Хабибулла Абдурасулович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений, e-mail: khabibullay@mail.ru
Эсанов Рахмат Султон угли – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений, e-mail: esanovrahmat28@gmail.com
Узбеков Вячеслав Вадимович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии белков и пептидов, e-mail: via74@yandex.ru

Окончание на С. 250.

которая встречается в общей популяции в 34.9–56.7% случаев, а среди лиц среднего и пожилого возраста – в 88–99% случаев [1, 2]. Фибрилляция предсердий по распространенности занимает второе место после экстрасистолии и выявляется в общей популяции в 1.4–1.5% случаев, а среди пожилого населения ее частота достигает 3–17.8% [3–5]. Из нарушений проводимости наиболее часто в популяции фиксируется блокада правой ножки пучка Гиса; полная блокада регистрируется у 0.5–1.4%

* Данная статья имеет электронный дополнительный материал (приложение), который доступен читателям на сайте журнала. DOI: 10.14258/jcprm.20230411987s

** Автор, с которым следует вести переписку.

населения, а неполная – у 0.6–4.7% [6]. По данным многих авторов, в недалеком будущем ожидается прирост распространенности нарушений ритма и проводимости, что связано со старением населения [7–9], а также с увеличением количества коморбидных пациентов.

Этацизин (3-диэтиламинопропионил-2-(этоксикарбониламино) фенотизино гидрохлорид) (ЭтГХ) – диэтиламиновое производное этмозина. Его антиаритмический эффект связан с блокадой натриевых каналов, что приводит к замедлению проведения возбуждения во всех отделах проводящей системы сердца. Этацизин вызывает отрицательный инотропный эффект, который, однако, не приводит к появлению клинических признаков сердечной недостаточности. Он также оказывает местноанестезирующее и спазмолитическое действие.

Этацизин обладает широким спектром антиаритмического действия. Его применяют не только при желудочковых, но и при предсердных экстрасистолиях и тахикардиях, пароксизмах мерцания предсердий, синдроме ранней реполяризации желудочков. Эффективность препарата показана в клинических исследованиях и при многолетнем применении в широкой медицинской практике [10, 11]. Основным недостатком данного препарата является его высокая токсичность, проявляющаяся при его применении побочными явлениями со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, пошатывание при ходьбе или поворотах головы, небольшая сонливость; в отдельных случаях — диплопия, парез аккомодации), со стороны ЖКТ: тошнота.

Клатратирование лекарственных веществ циклодекстринами или растительными гликозидами является перспективным методом снижения их побочных эффектов и повышения растворимости [12–16]. Так, работы по исследованию поверхностного натяжения и поверхностно-активных свойств водных растворов глицирризиновой кислоты (ГК) и ее солей впервые были изучены в работе [17]. Солюбилизация труднорастворимых в воде кортикостероидов – гидрокортизона и преднизолона в растворе моно аммонийной соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) изучена в работе [18]. Авторами было показано, что растворимость стероидов увеличивается в 100–120 раз, а МАСГК обладает синергетическим действием по отношению к последним.

Многолетние исследования комплексообразующих свойств природных гликозидов ГК и ее солей посвящены изучению природы межмолекулярных взаимодействий между молекулами «хозяин» и «гость», супрамолекулярной организации, реологии водных и водно-органических растворов, а также исследованию их биологической активности [12–16, 19]. Для получения комплексных соединений гликозидов с различными биологически активными веществами использовались как жидкофазные, так и твердофазные методы [20–23]. Независимо от метода получения, физико-химическими методами (ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурными методами) было показано, что комплексные соединения стабилизируются за счет слабых межмолекулярных взаимодействий [17, 18, 20–23]. Авторами работ показано, что кристаллические структуры моно- и дизамещенных солей ГК ассоциируются в супрамолекулярные ансамбли, в которых образуется система изогнутых каналов объемом до 42% от объема кристалла. При этом для стабилизации супрамолекулярной структуры задействованы также молекулы сольватированных частиц органического растворителя и воды [24, 25]. Квантохимическими расчетами на примере ассоциатов ГК X_n ($n=1-6$) и масс-спектрометрии МАСГК подтверждается участие молекул воды в стабилизации структур и образовании ди- и тримерных ассоциатов [23].

Изучены гидродинамические свойства ГК в водно-спиртовых [26] и МАСГК в водных растворах [22], определена критическая концентрация мицеллообразования (10^{-3} М ГК и 0.2% МАСГК), причем в случае с ГК повышение доли органической фазы способствовало увеличению вязкости раствора. На примере модельных молекул салициловой (СК) и бензойных кислот (БК) показано, что гостевые молекулы стабилизируют супрамолекулярные агрегаты: включаясь в мицеллярные структуры посредством образования водородных связей (СК) и гидрофобных взаимодействий (БК) и изменяют реологию водных растворов [20]. Авторы [27] методом малоуглового рассеивания рентгеновских лучей показали, что агрегаты ГК представляют собой цилиндрические мицеллы с предполагаемым радиусом 1.5 нм и длиной 21 нм при концентрации 10^{-3} М в буферном растворителе с pH 5.

Сайдудлаева Хулкар Тухтамиш кизи – базовый докторант лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений, e-mail: saydullayeva2018@mail.ru
Гафуров Махмуджан Бакиевич – доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений, e-mail: mahmudgafurov@mail.ru
Ощепкова Юлия Игоревна – доктор химических наук, профессор, заместитель директора института по науке, e-mail: joshepkova05@rambler.ru
Салихов Шавкат Исмаилович – заведующий лабораторией химии белков и пептидов, академик, e-mail: joshepkova05@rambler.ru

руют супрамолекулярные агрегаты: включаясь в мицеллярные структуры посредством образования водородных связей (СК) и гидрофобных взаимодействий (БК) и изменяют реологию водных растворов [20]. Авторы [27] методом малоуглового рассеивания рентгеновских лучей показали, что агрегаты ГК представляют собой цилиндрические мицеллы с предполагаемым радиусом 1.5 нм и длиной 21 нм при концентрации 10^{-3} М в буферном растворителе с pH 5.

Приведенные данные позволяют предполагать возможность контролируемого введения необходимого количества и разного класса гостевых молекул в образованные мицеллярные наноструктурные ассоциаты и осуществления отбора наиболее эффективных супрамолекулярных комплексов определенного состава посредством изучения биологической активности.

Цель настоящих исследований – комплексообразование этаизин гидрохлорида с тритерпеновыми гликозидами и изучение физико-химических свойств полученных комплексов.

Экспериментальная часть

Глицирризиновая кислота (ГК) и ее моноаммонийная соль (МАСГК) получены из технической глицирризиновой кислоты по известной методике [19]. Этаизин (3-диэтиламинопропионил-2-(этоксикарбониламино) фенойтиозино гидрохлорид) (ЭтГХ) – фармацевтическая субстанция-порошок (производство НИО-ПИК ГНЦ, Россия).

Получение супрамолекулярного комплекса ГК : ЭтГХ 2 : 1. 0.421 г (0.5 ммоль) ГК растворяли в 50 мл 50%-ного этилового спирта и постепенно при перемешивании добавляли 0.113 г (0.25 ммоль) ЭтГХ. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 6–8 ч при комнатной температуре. Спирт отгоняли на ротационном испарителе, водную часть высушивали лиофильно. Выход: 0.47 г (88%). Т.пл. 190 ± 2 °С.

Аналогично получали комплексы ГК и МАСГК с ЭтГХ в различных молярных соотношениях «хозяин – гость» 2 : 1, 4 : 1 и 8 : 1.

ИК-спектроскопия. ИК-спектры полученных комплексов снимали в диапазоне частот колебаний $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS50 от Thermo Scientific. Образцы снимались в режиме (ATR) НПВО без пробоподготовки в виде порошка.

УФ-спектроскопия. УФ-спектры получали на приборе Shimadzu 1280 (Япония), в диапазоне длин волн от 190 до 1100 нм, толщина кюветы 1×1 см (кварцевая), растворитель: 50% водный раствор этанола.

Определение температуры плавления. Температуру плавления определяли на приборе ПТП ТУ 25-11-1144.

Определение стехиометрического состава. Изомолярные серии компонентов готовили в фосфатном буфере $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{--NaH}_2\text{PO}_4$ в концентрации 10^{-4} или $5 \cdot 10^{-4}$ М при pH 7.2, которые смешивали в антибатных соотношениях (от 1 : 9 до 9 : 1) при неизменном общем объеме. Смесь выдерживали в течение 40 мин при постоянной температуре и перемешивании.

Для определения констант устойчивости комплексов (K_S), было проведено 5 независимых измерений (данные представлены в виде средней величины и ошибки средней). Расчет K_S проводили по формуле на основе изомолярных кривых согласно методу [27].

Для комплексов состава 2 : 1 расчет K_S выполнен на основе рассмотрения отношения раствора комплекса к разбавлению, используя формулу (1):

$$K_S = \frac{(c_1 \sqrt[3]{\Delta A_2}) - c_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})(\Delta A_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - \Delta A_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})^2}{4(\Delta A_1 c_1 - \Delta A_2 c_2)^3} \quad (1)$$

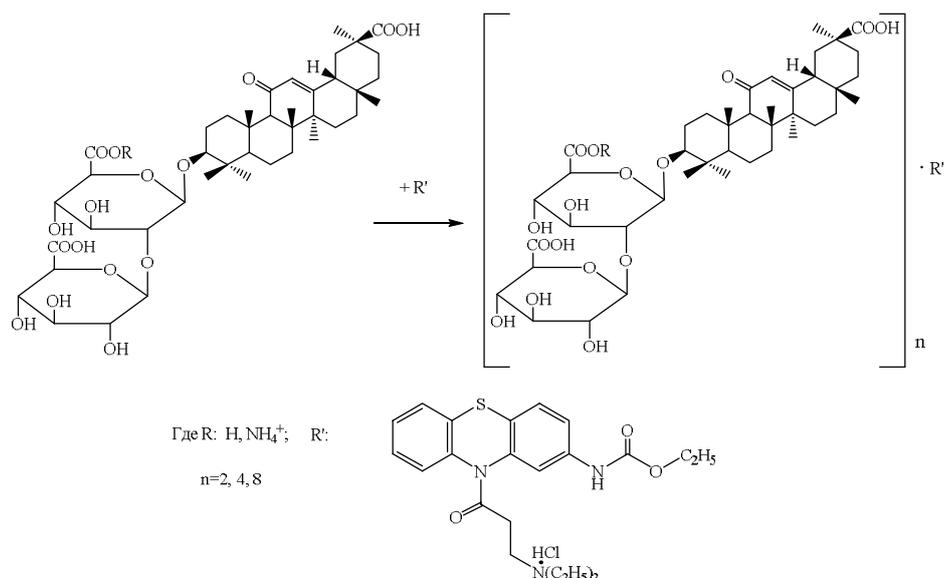
где c_1 – общая концентрация веществ, М; c_2 – общая концентрация после разбавления, М; ΔA_1 и ΔA_2 – соответствующие изменения оптической плотности до и после разбавления.

Свободная энергия Гиббса ΔG для процессов комплексообразования была рассчитана по формуле (2):

$$\Delta G = - 2.3RT \lg K_S \quad (2)$$

Обсуждение результатов

Синтез комплексов ГК, МАСГК с ЭтГХ осуществляли в среде 50% водного спирта по следующей схеме:



Полученные комплексы были охарактеризованы некоторыми физико-химическими параметрами (табл. 1), структуры изучены методами УФ- и ИК-спектроскопии.

В электронных спектрах молекул «гость-хозяин» в УФ-области наблюдается гипсохромный сдвиг, соответствующий электронным переходам ($n \rightarrow \pi^*$) не разделенных пар электронов в сравнении с исходными компонентами (254 нм) [13].

В ИК-спектре ГК в области 3389 см^{-1} наблюдаются валентные колебания гидроксильных групп (ОН) в виде широкой полосы поглощения, а поглощения группы CH_3 и CH_2 в областях при $2973, 2936, 2875 \text{ см}^{-1}$. В области 1713 см^{-1} наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний карбонила (C=O) карбоксильной группы ГК. Частота валентных колебаний карбонильной группы у атома C_{11} молекулы ГК наблюдается при 1651 см^{-1} в виде интенсивных полос. Валентные колебания карбоксилатных групп (COO^-) наблюдаются с средней интенсивностью в области 1615 см^{-1} , а деформационные колебания CH_3, CH_2 – при $1453, 1431 \text{ см}^{-1}$. Интенсивные полосы при 1039 см^{-1} относятся к валентным колебаниям C-O-C и C-OH связей, в области 981 см^{-1} наблюдаются деформационные колебания группы =CH. Основное различие в спектрах МАСГК и ГК состоит в деформационных колебаниях при $(\text{NH}_4^+)=1387 \text{ см}^{-1}$ (табл. 2).

В ИК-спектре ЭтГХ частоты колебаний NH группы проявляются в виде широкого плеча в области 3304 см^{-1} . При $2979, 2933 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются частоты валентных колебаний групп $\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3$, а в области $1717, 1671 \text{ см}^{-1}$ – частоты валентных колебаний карбонильной группы. При 1364 см^{-1} проявляются частоты деформационных колебаний группы NH. Частоты валентных колебаний группы C-S-C проявляются при 661 см^{-1} . Кроме того, при $759, 692 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются деформационные колебания СН-групп ароматического кольца.

По изменению частот колебаний основных функциональных групп и их смещению в ИК-спектрах исходных соединений можно судить о том, каковы взаимодействия между молекулами при образовании молекулярных комплексов [28]. В частности, валентные колебания ОН групп ГК в комплексе смещены в высокочастотную область на 45 см^{-1} и наблюдались при 3343 см^{-1} . Кроме того, форма полосы поглощения в виде широкого плеча указывает на наличие ионно-дипольных ($-\text{NH}_3^+ \cdots \text{O}-\text{H}, \text{N}^+ \cdots \text{OH}$) взаимодействий между молекулами (табл. 2).

Таблица 1. Некоторые физико-химические параметры супрамолекулярных комплексов ГК, МАСГК с ЭтГХ

№	R	R'	n	Т.пл., °С	Выход, %	УФ-спектр, λ_{max} , нм (lgε)
1	H	ЭтГХ	2	190±2	88	209 (3.76); 244 (3.66)
2	H	ЭтГХ	4	168±2	90	253 (3.87)
3	H	ЭтГХ	8	195±2	87	253 (3.52)
4	NH ₄ ⁺	ЭтГХ	2	170±3	87	209 (3.5); 246 (3.39)
5	NH ₄ ⁺	ЭтГХ	4	175±3	90	252 (3.61)
6	NH ₄ ⁺	ЭтГХ	8	160±3	88	252 (3.52)

Таблица 2. Характерные частоты функциональных групп в ИК-спектрах ГК, МАСГК, ЭтГХ и их комплексов ГК : ЭтГХ (2 : 1; 4 : 1; 8 : 1) и МАСГК : ЭтГХ (2 : 1; 4 : 1; 8 : 1)

№	Вещество	Основные частоты колебаний в ИК-спектре, см ⁻¹
1	ГК	$\nu(\text{OH})=3389$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2973, 2936, 2875$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1713$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651$, $\nu(\text{COO}^-)=1615$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1453, 1431$, $\delta(\text{CH})=1361, 1325, 1256, 1212$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1166$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1039$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=981$
2	ЭтГХ	$\nu(\text{NH})=3304$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2979, 2933$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1717$, $\nu(\text{C}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1671$, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})=1529$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1464, 1407$, $\delta(\text{NH})=1364$, $\delta(\text{CH})=1351, 1319, 1294, 1222$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1171$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1053$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=990$, $\delta(\text{CH})=759, 692$ (Ar), $\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})=661$
3	ГК : ЭтГХ 2 : 1	$\nu(\text{OH}, \text{NH})=3342$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2931, 2874$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1716$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651$, $\nu(\text{COO}^-)=1603$, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})=1532$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1465, 1455$, $\delta(\text{NH})=1386$, $\delta(\text{CH})=1362, 1326, 1215$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1171$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1041$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=982$, $\delta(\text{CH})=756, 684$ (Ar), $\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})=666$
4	ГК : ЭтГХ 4 : 1	$\nu(\text{OH}, \text{NH})=3373$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2930, 2875$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722, 1698$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1640$, $\nu(\text{COO}^-)=1603$, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})=1532$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1465, 1455$, $\delta(\text{NH})=1386$, $\delta(\text{CH})=1362, 1328, 1214$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1170$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1039$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=981$, $\delta(\text{CH})=753, 684$ (Ar), $\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})=666$
5	ГК : ЭтГХ 8 : 1	$\nu(\text{OH}, \text{NH})=3372$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2929, 2873$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1716$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1640$, $\nu(\text{COO}^-)=1603$, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})=1540$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1465, 1455$, $\delta(\text{NH})=1387$, $\delta(\text{CH})=1362, 1328, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1170$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1039$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=981$, $\delta(\text{CH})=751, 684$ (Ar), $\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})=666$
6	МАСГК	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_4^+)=3209$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2929, 2936, 2876$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1702$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1652$, $\nu(\text{COO}^-)=1590$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1452, 1417$, $\delta(\text{NH}_4^+)=1387$, $\delta(\text{CH})=1363, 1328, 1259, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1167$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=981$
7	МАСГК : ЭтГХ 2 : 1	$\nu(\text{OH}, \text{NH})=3220$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2929, 2873$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1718$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1654$, $\nu(\text{COO}^-)=1594$, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})=1533$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1464, 1413$, $\delta(\text{NH})=1387$, $\delta(\text{CH})=1364, 1325, 1214$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1169$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1040$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=981$, $\delta(\text{CH})=754, 697$ (Ar), $\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})=665$
8	МАСГК : ЭтГХ 4 : 1	$\nu(\text{OH}, \text{NH})=3215$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2927, 2871$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1717$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1654$, $\nu(\text{COO}^-)=1594$, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})=1530$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1452, 1417$, $\delta(\text{NH})=1387$, $\delta(\text{CH})=1363, 1327, 1214$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1169$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1039$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=981$, $\delta(\text{CH})=752, 698$ (Ar), $\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})=665$
9	МАСГК : ЭтГХ 8 : 1	$\nu(\text{OH}, \text{NH})=3215$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2927, 2873$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1701$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1654$, $\nu(\text{COO}^-)=1593$, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})=1531$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1464, 1420$, $\delta(\text{NH})=1388$, $\delta(\text{CH})=1363, 1327, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1168$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{S}-\text{C})=1039$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=980$, $\delta(\text{CH})=750, 697$ (Ar), $\nu(\text{C}-\text{S}-\text{C})=665$

Частоты деформационных колебаний соли четвертичного аммония в молекуле ЭтГХ наблюдаются при 1364 см⁻¹, в комплексе – при 1387 см⁻¹, что свидетельствует о наличии помимо характерных сигналов NH₄⁺, дополнительных электростатических (-COO⁻...⁺N-) взаимодействий в комплексе.

Валентные колебания связей C-S-C в ЭтГХ наблюдаются при 661 см⁻¹, причем частота этих колебаний в комплексе частично смещена (666 см⁻¹) в низкочастотную область. Кроме того, тот факт, что некоторые частоты деформационных колебаний СН-групп ароматического кольца в молекуле ЭтГХ смещены в более высокочастотную область на 3–9 см⁻¹ в спектре комплекса, дает основание для предположения о наличии гидрофобного взаимодействия между неполярными частями молекул.

При сравнении ИК-спектров остальных комплексов ГК и МАСГК с ЭтГХ со спектром исходных веществ наблюдались вышеуказанные изменения частот колебаний, соответствующие основным функциональным группам.

В спектрах супрамолекулярных комплексов ГК и МАСГК с ЭтГХ не выявлено каких-либо значимых различий, но принимая во внимание вышеприведенные литературные данные, с большой долей вероятности можно предположить, что такое различие будет выявлено при изучении их биологической активности.

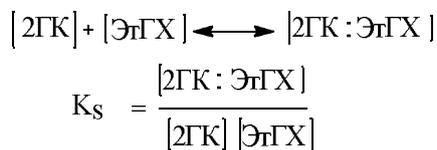
Методом изомольярных серий был изучен стехиометрический состав, определены значения константы устойчивости и свободной энергии Гиббса комплексов ГК и МАСГК с ЭтГХ (методом Остромысленского-Жоба) [29].

Из литературных данных известно, что наличие изобестической точки на кривой поглощения указывает на формирование лишь одного типа комплекса между исходными компонентами [30]. На рисунке 1а приведены кривые изомольярной серии супрамолекулярного комплекса ГК с ЭтГХ, с тремя изобестическими

точками при 248, 262, 314 нм. Из рисунка 1б видно, что показатель изомолярной системы комплекса ГК с ЭтГХ по изменению оптической плотности в соответствии с соотношением компонентов составляет ≈ 2.0 , на основании чего предполагается, что соотношение компонентов в комплексе составляет 2 : 1.

Константа устойчивости и свободная энергия Гиббса данного комплекса составили соответственно $K_S = (5.032 \pm 0.698) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ и $\Delta G = (3.824 \pm 0.839) \times 10^{-4} \text{ Дж/моль}$.

Предположительно в буферном растворе между составляющими (ГК и ЭтГХ) и комплексом устанавливается равновесие следующего вида:



Кривые изомолярных серий УФ-спектров МАСГК с ЭтГХ, получены с одной изобестической точкой при 311 нм (рис. 2а). Как и в случае с ГК, показатель зависимости изменения оптической плотности от соотношения компонентов изомолярной серии комплекса МАСГК с ЭтГХ был равен ≈ 2.0 , а константа устойчивости и свободная энергия Гиббса комплекса – соответственно $K_S = (5.637 \pm 0.544) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ и $\Delta G = (3.832 \pm 0.516) \times 10^{-4} \text{ Дж/моль}$ (рис. 2б).

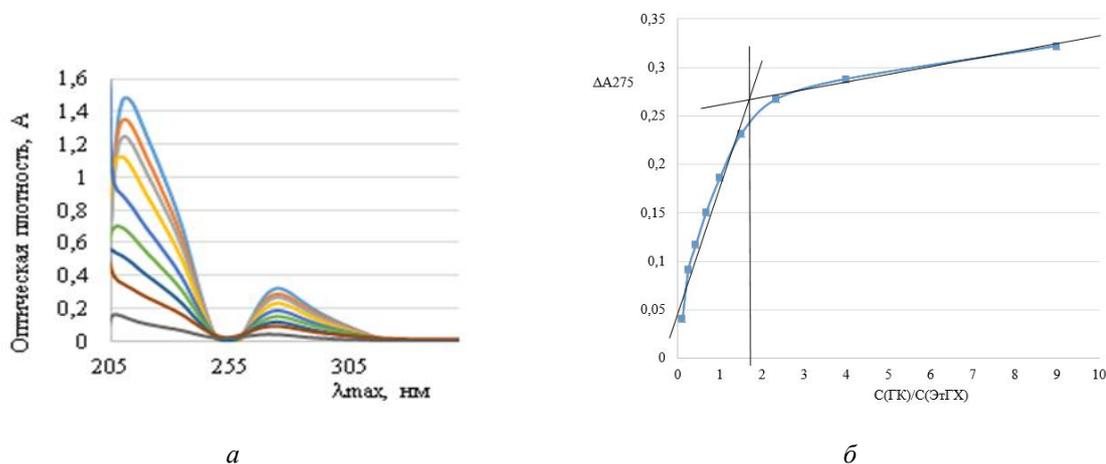


Рис. 1. Кривая поглощения УФ-спектров в изомолярной серии растворов ($C_{\text{ЭтГХ}} = 10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{ГК}} = 10^{-4} \text{ M}$, рН 7.2) (а); График зависимости оптической плотности (ΔA) относительно соотношения изомолярной системы компонентов [$\lambda=275 \text{ нм}$] (б)

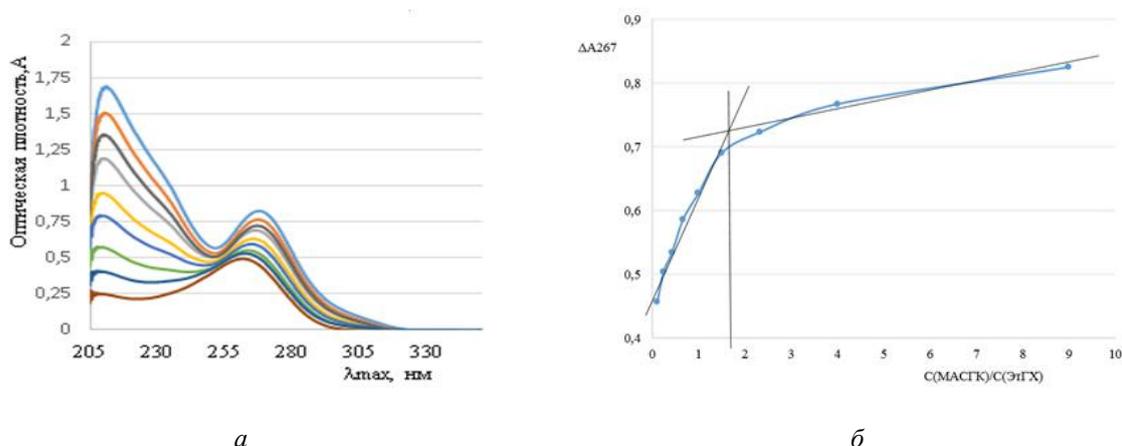


Рис. 2. Кривая поглощения УФ-спектров в изомолярной серии растворов ($C_{\text{ЭтГХ}}=10^{-4} \text{ M}$, $C_{\text{МАСГК}}=10^{-4} \text{ M}$, рН 7.2) (а); График зависимости оптической плотности (ΔA) относительно соотношения изомолярной системы компонентов [$\lambda=267 \text{ нм}$] (б)

Выводы

Комплексы ГК и МАСГК с ЭтГХ образуются посредством слабых межмолекулярных взаимодействий, таких как водородная связь, электростатическое и гидрофобное взаимодействие и др. Супрамолекулярные комплексы природных гликозидов с ЭтГХ имеют одинаковый стехиометрический состав и приблизительно равную константу устойчивости, отрицательное значение свободной энергии Гиббса подтверждает образование молекулярного комплекса в следствии автоассоциации.

Полученные экспериментальные данные могут послужить и/или дополнить научные данные для создания новых перспективных лекарственных средств с широким терапевтическим действием, направленной доставкой, обладающих синергетическим эффектом и низкой токсичностью.

Список литературы

1. Conen D., Adam M., Roche F., Barthelemy J.C. et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors // *Circulation*. 2012. Vol. 126. Pp. 2302–2308. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112300.
2. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) // *Сибирское медицинское обозрение*. 2016. №3. С. 5–16.
3. Пелиновская Л.И., Демко И.В., Мандрикова О.М., Глизер Р.Н. Частота и характер поражения коронарных артерий у больных с фибрилляцией предсердий // *Сибирское медицинское обозрение*. 2013. №4. С. 60–62.
4. Murakoshi N., Aonuma K. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia // *Circ. J.* 2013. Vol. 77. Pp. 2419–2431. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1129.
5. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. №13(3). С. 403–408.
6. Bussink E., Holst A.G., Jespersen L., Deckers J.W., Jensen G.B., Prescott E. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. Pp. 138–146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs291.
7. Jensen P.N., Gronroos N.N., Chen L.Y., Folsom A.R., de Filippi C., Heckbert S.R., Alonso A. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. Pp. 5315–5338. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.056.
8. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я., Шульмин А.В. Частота гетерогенных аритмий в популяции взрослого населения Заполярья // *Сибирское медицинское обозрение*. 2015. №4. С. 52–56.
9. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я., Шульмин А.В. Частота нарушений проводимости сердца в популяции взрослого населения Заполярья // *Сибирское медицинское обозрение*. 2015. №3. С. 74–78.
10. Малахов В.И., Голицын С.П., Соколов С.Ф., Сметнев А.С. Электрофизиологические механизмы антиаритмического действия этацизина // *Бюллетень ВКНЦ*. 1987. №3. С. 112–116.
11. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментознорезистентных аритмий // *Российский кардиологический журнал*. 2001. №2. С. 68–75.
12. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // *Вестник РАН*. 2007. Т. 77. №10. С. 867–874.
13. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск, 2007. 311 с.
14. Polyakov N.E., Leshina T.V. Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy // *Open Conf. Proc. J.* 2011. Vol. 2. Pp. 64–72. DOI: 10.2174/2210289201102010064.
15. Hostettmann K., Marston A. Saponins. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. 548 p. DOI: 10.1017/CBO9780511565113.
16. Sasaki Y., Mizutani K., Kasai R., Tanaka O. Solubilizing properties of glycyrrhizin and its derivatives solubilization of saikosaponin-a, the saponin of *bupleuri radix* // *Chem. Pharm. Bull.* 1988. Vol. 36. Pp. 3491–3495.
17. Gilbert R.J., James K.C. Preparation and surface-active properties of glycyrrhizic acid and its salts // *J. Pharm. Pharmacol.* 1964. Vol. 16. Pp. 394–399. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1964.tb07481.x.
18. Красова Т.Г., Башура Г.С., Муравев И.А. Исследования солюбилизации гидрокортизона и преднизолонa в водных растворах глицирама // *Фармация*. 1978. Т. 27. №5. С. 32–35.
19. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р. и др. Способ получения глицирризиновой кислоты из Глицирама. Фармакологические свойства // *Химико-фармацевтический журнал*. 2001. Т. 35. №1. С. 38–41.
20. Юлдашев Х.А., Мухамедиев М.Г., Далимов Д.Н. и др. Синтез молекулярных комплексов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с бензойной и салициловой кислотами и исследование вязкости их водных растворов // *Химия и химическая технология*. 2011. №1. С. 24–26.
21. Matchanov A.D., Esanov R.S., Renkawitz T. et al. Synthesis, Structure–Property Evaluation and Biological Assessment of Supramolecular Assemblies of Bioactive Glass with Glycyrrhizic Acid and Its Monoammonium Salt // *Materials*. 2022. Vol. 15. P. 4197. DOI: 10.3390/ma15124197.

22. Яковичин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н. Супрамолекулярные комплексы моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (Глицирама) с L-аргенином и глицином // Ученые записки национального университета им В.И. Вернадского. 2014. Т. 27(66). №4. С. 131–137.
23. Борисенко С.Н., Лекарь А.В., Милов А.А. и др. Масс-спектрометрия и квантохимическое исследование процессов самоассоциации молекул глицирризиновой кислоты // Химия растительного сырья. 2013. №2. С. 85–92. DOI: 10.14258/jcprm.2016031175.
24. Tykarska E., Gdaniec M. Toward Better Understanding of Isomorphism of Glycyrrhizic Acid and Its Mono- and Di-basic Salts // Cryst. Growth Des. 2013. Vol. 13. Pp. 1301–1308. DOI: 10.1021/cg301768h.
25. Tykarska E., Sobiak S., Gdaniec M. Supramolecular Organization of Neutral and Ionic Forms of Pharmaceutically Relevant Glycyrrhizic Acid - Amphiphile Self-Assembly and Inclusion of Small Drug Molecules // Crystal Growth & Design. 2012. Vol. 12. Pp. 2133–2137. DOI: 10.1021/cg300160c.
26. Романко Т.В., Муринов Ю.И. Некоторые особенности течения разбавленных растворов глицирризиновой кислоты // Журнал физической химии. 2001. Т. 75. №9. С. 1601–1604.
27. Бабко А.К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах. Киев, 1955. 328 с.
28. Roy B., Saha A., Esterrani A., Nand A.K. Time sensitive, temperature and pH responsive photoluminescence behavior of a melamine containing bicomponent hydrogel // Soft Matter. 2010. Vol. 6. Pp. 3337–3345. DOI: 10.1039/C0SM00036A.
29. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л., 1986. 432 с.
30. Яковичин Л.А. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с биологически активными веществами: получение, химико-фармацевтические свойства и биологическая активность: дисс. ... докт. хим. наук. Севастополь, 2018. 351 с.

Поступила в редакцию 10 октября 2022 г.

После переработки 15 ноября 2022 г.

Принята к публикации 29 августа 2023 г.

Для цитирования: Юлдашев Х.А., Эсанов Р.С., Узбеков В.В., Сайдуллаева Х.Т., Гафуров М.Б., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли с этацизин гидрохлоридом // Химия растительного сырья. 2023. №4. С. 249–257. DOI: 10.14258/jcprm.20230411987.

*Yuldashev Kh.A., Esanov R.S., Uzbekov V.V., Saydullaeva Kh.T., Gafurov M.B., Oshchepkova Yu.I.**, Salikhov Sh.I.
SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF GLYCYRRHIZIC ACID AND ITS MONOAMMONIUM SALT WITH ETHACISIN HYDROCHLORIDE

Institute of Bioorganic Chemistry. acad. A.S. Sadykov Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, ul. Mirzo Ulugbeka, 83, Tashkent, 100125 (Republic of Uzbekistan), e-mail: joshepkova05@rambler.ru

The problem of effective and safe therapy of cardiac arrhythmias requires the creation of new antiarrhythmic drugs with low toxicity. Clathration of medicinal substances with cyclodextrins or plant glycosides is a promising method for reducing their side effects and increasing their solubility.

The aim of this research is the complex formation of ethacizin hydrochloride with triterpene glycosides and the study of physicochemical properties of the resulting complexes.

Complexes of glycyrrhizic acid (GA) and its monoammonium salt (MASGA) with ethacizine hydrochloride (EtHQ) in various molar ratios (2 : 1, 4 : 1, 8 : 1) characterized by certain physicochemical parameters have been obtained. The resulting inclusion compounds were studied by UV and IR spectroscopy. It has been determined that molecular complexes of GA and MASGA with EtHQ are formed through weak intermolecular interactions, such as hydrogen bonding, electrostatic and hydrophobic interactions. Supramolecular complexes of natural glycosides with EtHQ have the same stoichiometric composition, approximately equal to the stability constant, and the negative value of the Gibbs free energy confirms the formation of a molecular complex as a result of autoassociation.

The obtained experimental data can serve and/or supplement scientific data for the creation of new promising drugs with a broad therapeutic effect, targeted delivery, synergistic effect and low toxicity.

Keywords: triterpene glycosides, glycyrrhizic acid, monoammonium salt, ethacizin hydrochloride, IR spectroscopy, stability constant.

* Corresponding author.

References

1. Conen D., Adam M., Roche F., Barthelemy J.C. et al. *Circulation*, 2012, vol. 126, pp. 2302–2308. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112300.
2. Zatonskaya Ye.V., Matyushin G.V., Gogolashvili N.G., Novgoroldtseva N.Ya. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*, 2016, no. 3, pp. 5–16. (in Russ.).
3. Pelinovskaya L.I., Demko I.V., Mandrikova O.M., Glizer R.N. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*, 2013, no. 4, pp. 60–62. (in Russ.).
4. Murakoshi N., Aonuma K. *Circ. J.*, 2013, vol. 77, pp. 2419–2431. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1129.
5. Zatonskaya Ye.V., Matyushin G.V., Gogolashvili N.G. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2017, no. 13(3), pp. 403–408. (in Russ.).
6. Bussink E., Holst A.G., Jespersen L., Deckers J.W., Jensen G.B., Prescott E. *Eur. Heart J.*, 2013, vol. 34, pp. 138–146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs291.
7. Jensen P.N., Gronroos N.N., Chen L.Y., Folsom A.R., de Filippi C., Heckbert S.R., Alonso A. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, pp. 5315–5338. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.056.
8. Zatonskaya Ye.V., Matyushin G.V., Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ya., Shul'min A.V. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*, 2015, no. 4, pp. 52–56. (in Russ.).
9. Zatonskaya Ye.V., Matyushin G.V., Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ya., Shul'min A.V. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*, 2015, no. 3, pp. 74–78. (in Russ.).
10. Malakhov V.I., Golitsyn S.P., Sokolov S.F., Smetnev A.S. *Byulleten' VKNTs*, 1987, no. 3, pp. 112–116. (in Russ.).
11. Tsaregorodtsev D.A. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2001, no. 2, pp. 68–75. (in Russ.).
12. Tolstikova T.G., Tolstikov A.G., Tolstikov G.A. *Vestnik RAN*, 2007, vol. 77, no. 10, pp. 867–874. (in Russ.).
13. Tolstikov G.A., Baltina L.A., Grankina V.P., Kondratenko R.M., Tolstikova T.G. *Solodka bioraznoobraziye, khimiya, primeneniye v meditsine*. [Licorice biodiversity, chemistry, medicinal uses]. Novosibirsk, 2007, 311 p. (in Russ.).
14. Polyakov N.E., Leshina T.V. *Open Conf. Proc. J.*, 2011, vol. 2, pp. 64–72. DOI: 10.2174/2210289201102010064.
15. Hostettmann K., Marston A. *Saponins*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995, 548 p. DOI: 10.1017/CBO9780511565113.
16. Sasaki Y., Mizutani K., Kasai R., Tanaka O. *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, vol. 36, pp. 3491–3495.
17. Gilbert R.J., James K.C. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, vol. 16, pp. 394–399. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1964.tb07481.x.
18. Krasova T.G., Bashura G.S., Muravev I.A. *Farmatsiya*, 1978, vol. 27, no. 5, pp. 32–35. (in Russ.).
19. Baltina L.A., Kondratenko R.M., Mustafina S.R. i dr. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2001, vol. 35, no. 1, pp. 38–41. (in Russ.).
20. Yuldashev Kh.A., Mukhamediyev M.G., Dalimov D.N. i dr. *Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2011, no. 1, pp. 24–26. (in Russ.).
21. Matchanov A.D., Esanov R.S., Renkawitz T. et al. *Materials*, 2022, vol. 15, p. 4197. DOI: 10.3390/ma15124197.
22. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh Ye.N. *Uchenyye zapiski natsional'nogo universiteta im V.I. Vernadskogo*, 2014, vol. 27(66), no. 4, pp. 131–137. (in Russ.).
23. Borisenko S.N., Lekar' A.V., Milov A.A. i dr. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2013, no. 2, pp. 85–92. DOI: 10.14258/jcprm.2016031175. (in Russ.).
24. Tykarska E., Gdaniec M. *Cryst. Growth Des.*, 2013, vol. 13, pp. 1301–1308. DOI: 10.1021/cg301768h.
25. Tykarska E., Sobiak S., Gdaniec M. *Crystal Growth & Design*, 2012, vol. 12, pp. 2133–2137. DOI: 10.1021/cg300160c.
26. Romanko T.V., Murinov Yu.I. *Zhurnal fizicheskoy khimii*, 2001, vol. 75, no. 9, pp. 1601–1604. (in Russ.).
27. Babko A.K. *Fiziko-khimicheskiy analiz kompleksnykh soedineniy v rastvorakh*. [Physicochemical analysis of complex compounds in solutions]. Kiev, 1955, 328 p. (in Russ.).
28. Roy B., Saha A., Esterrani A., Nandi A.K. *Soft Matter*, 2010, vol. 6, pp. 3337–3345. DOI: 10.1039/C0SM00036A.
29. Bulatov M.I., Kalinkin I.P. *Prakticheskoye rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza*. [Practical guide to photometric methods of analysis]. Leningrad, 1986, 432 p. (in Russ.).
30. Yakovishin L.A. *Molekulyarnyye komplekсы triterpenovykh glikozidov s biologicheskimi aktivnymi veshchestvami: polucheniye, khimiko-farmatsevticheskiye svoystva i biologicheskaya aktivnost': diss. ... dokt. khim. nauk*. [Molecular complexes of triterpene glycosides with biologically active substances: preparation, chemical-pharmaceutical properties and biological activity: dissertation. ... doc. chem. Sci.]. Sevastopol', 2018, 351 p. (in Russ.).

Received October 10, 2022

Revised November 15, 2022

Accepted August 29, 2023

For citing: Yuldashev Kh.A., Esanov R.S., Uzbekov V.V., Saydullaeva Kh.T., Gafurov M.B., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2023, no. 4, pp. 249–257. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20230411987.

