

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ АЗОТСОДЕРЖАЩИЙ ДИМЕТИЛГЛИЦЕРОЛАТ КРЕМНИЯ

Ларченко Е.Ю., Хошина Т.Г., Ларионов Л.П., Боядарев А.Н.
ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Введение

Известен водорастворимый биологически активный циклический диметилглицеролат кремния [1], полученный из диметилдиэтоксисилана и глицерина. Это соединение нетоксично, включено во французскую фармакопею как обладающее рядом интересных терапевтических свойств: стимулирует формирование соединительной ткани, проявляет противовоспалительную, регенерирующую и протекторную активность, способно проникать через кожу и способствует трансдермальной проводимости лекарственных средств.

Известно, что 2-диметилэтанолламин обладает биологической активностью и используется как биологически активная добавка для стимуляции защитных сил организма.

Целью работы являлась модификация диметилглицеролатов кремния путем введения в их структуру фармакофорной азотсодержащей группировки, в частности, диметилэтанолламинной. В результате этой модификации будет достигнут оптимальный гидрофильно-липофильный баланс, повышена пенетрирующая активность в ткани и расширен спектр фармакологической активности диметилглицеролатов кремния.

Материалы и методы

Синтез нового азотсодержащего диметилглицеролата кремния осуществляли путем взаимодействия циклического диметилглицеролата кремния с 2-диметиламиноэтанолом в эквимолярном соотношении исходных веществ при температуре 20–50°C.

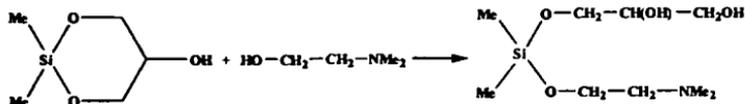
Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре «Bruker DRX-400» (400 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 , стандарт – SiMe_4). Полученный продукт представляет собой бесцветную прозрачную вязкую жидкость с характерным запахом амина.

Фармакологические исследования проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2]. Ранозаживляющую активность полученного продукта изучали на модели термического ожога II-IIIa степени у белых крыс породы Wistar в сравнении с диметилглицеролатами кремния состава $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2)_2 \cdot x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ($0.25 \leq x \leq 0.4$) [3]. Апликации веществ на область поражения осуществляли ежедневно до полного заживления ран.

Результаты и обсуждение

Нами впервые получен новый азотсодержащий диметилглицеролат кремния (схема 1).

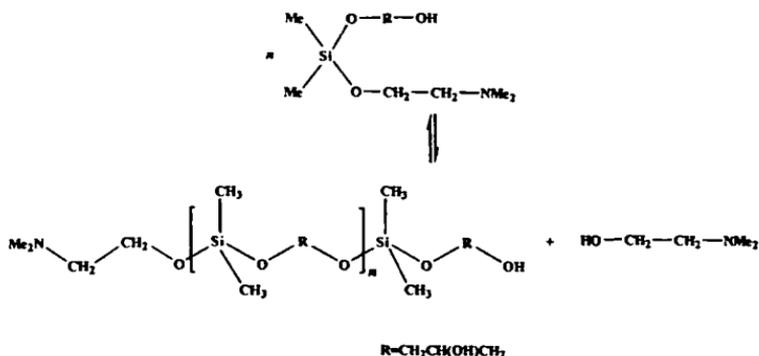
Схема 1



Методом ЯМР ^1H показано, что реакция взаимодействия циклического диметилглицеролата кремния с 2-диметиламиноэтанолом сопровождается раскрытием цикла.

Установлено, что наряду с продуктом присоединения – азотсодержащим диметилглицеролатом кремния – образуется низкомолекулярный продукт полимеризации и остается непрореагировавший амин (схема 2).

Схема 2



Оптимальными условиями, при которых процесс полимеризации сведен к минимуму, является прогрев реакционной массы до 50°C непосредственно после смешения. При этом количественное содержание прореагировавшего 2-диметиламиноэтанола составляет 45–50%.

Установлено, что азотсодержащий диметилглицеролат кремния не токсичен. Результаты испытаний на животных свидетельствуют, что введение диметилэтаноламинной группы в структуру биоактивных диметилглицеролатов кремния заметно усиливает их фармакологическую активность, при этом сроки ранозаживления сокращаются на ~ 10% по сравнению с диметилглицеролатами кремния с улучшением поведенческих реакций и морфоструктурных показателей кожи.

Таким образом, впервые получен новый азотсодержащий диметилглицеролат кремния; найдены оптимальные условия его получения; определен состав продукта. Показано, что синтезированный продукт нетоксичен, проявляет выраженную ранозаживляющую активность и может быть рекомендован для дальнейшего углубленного изучения с целью использования как в качестве самостоятельного средства топического применения, так и в качестве основы различных фармацевтических композиций.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума РАН (программа № 12-П-3-1030)

Список литературы:

1. Pat. 2160293 FR, A61K. Gueyne J., Duffaut I. Pharmacologically active, water-soluble organosilicon compounds. Chem. Abstrs., 1974, №80.
2. Р.У. Хабриев. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, РФ, Медицина, Москва, 2005, 832 с.
3. Пат. 2415144 РФ, С07F 7/18. Бурда В.Д., Бойко А.А., Волков А.А. и др. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина, проявляющее транскукозную активность, и фармацевтическая композиция на его основе. БИ, 2010, №22.

Pharmacologically active nitrogen-containing silicon glycerolate

Larchenko E.Yu.^{1*}, Khonina T.G.¹, Lartnov L.P.², Bondarev A.N.³

¹ I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ²Ural State Medical Academy, ³Urals Federal University, Ekaterinburg

The new modified nitrogen-containing silicon glycerolate was synthesized. The experimental results showed, that obtained product is nontoxic, displayed high wound healing activity and could be recommended for further preclinical and clinical testings.

Keywords: modified nitrogen-containing silicon glycerolates, contain of product, wound healing activity.

ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИМЕРОВ

Легких А.В., Каминская Л.А., Ронь Г.И.
ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России

Лекарственные средства в стоматологии применяют в качестве лечебных препаратов местного противовоспалительного, противовирусного, антибактериального действия или для заместительной терапии при снижении (отсутствии) слювазии. Эффективность лечебного препарата во многом зависит от степени адгезии к пораженному участку тканей полости рта, т.е. от времени воздействия. Препараты заместительной терапии направлены на восстановление гомеостаза полости рта и должны иметь физико-химические свойства, близкие к слюне. Целесообразно для изготовления таких средств в качестве основы использовать водорастворимые полимеры, которые способны создавать коллоидно-дисперсную систему, моделирующую жидкокристаллическое строение слюны.

Цель работы: составить обзор современных полимерных материалов природного происхождения, используемых для производства лечебных и профилактических препаратов стоматологического назначения.

Задачи

Ознакомиться с требованиями, которые предъявляют к используемым в медицине полимерам и материалам на их основе. На основании литературных данных выбрать оптимальное полимерное соединение для постановки для собственных научных исследований. Провести исследования ротовой жидкости на фоне применения раствора, содержащего избранную полимерную основу.

Обсуждение результатов

Анализ литературных данных позволяет выделить три основных полимерных материала, которые используются при изготовлении лекарственных препаратов, в том числе и стоматологического назначения. Это производные полисахаридов - целлюлозы, альгинатов (альгиновых кислот), хитозанов.

Данные соединения отвечают медико-биологическим и фармацевтическим требованиям к их физико-химическим свойствам: не имеют запаха, способны выдерживать тепловую (в том числе автоклавирование) стерилизацию, отличаются повышенной химической стойкостью в биологических средах организма, обеспечивают стабильность состава жидких медицинских препаратов, находящихся в контакте с полимерным материалом, при их изготовлении требуется (или не требуется) минимальное содержание низкомолекулярных примесей, стабилизаторов, катализаторов и других технологических добавок.

Они выдерживают контроль и по биологическим показателям: не претерпевают существенных изменений под действием внешних факторов, не подвергаются химической модификации под действием веществ, входящих в состав живого организма, лекарственных препаратов, не травмируют живую ткань, не вызывают отклонения в системе метаболизма, не вызывают денатурацию белков и ферментов, не изменяют свертывающую систему крови, не выделяют токсичных и канцерогенных веществ.

Отвечают требованиям санитарно - химических исследований полимеров, применяемых в медицинских целях: не представляют токсикологической опасности (гистологические, морфологические исследования изменений в тканях), не вовлекают