

РАЗРАБОТКА АКТИВНОГО КЛАТРАТА 3-(2 –ФЕНИЛЭТИЛ)-2-ТИОКСО-1,3 ТИАЗОЛИДИН-4-ОНА С В –ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Докладчик: Земляной Руслан Александрович, аспирант

**Доклад подготовили:
Еримбетов К.Т., д.б.н., научный руководитель**

ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Актуальность исследований

Для медицинского и ветеринарного применения весьма перспективным видятся производные роданина. Они относятся к органическим соединениям, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина. На основе производных роданинов при должном изучении их физико-химических, фармакологических, фармацевтических свойств можно будет разработать новые фармакологические средства. Из класса роданинов к фармацевтическим приемлемым соединениям можно отнести 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-он.

При этом актуальным для данного соединения является улучшение биофармацевтических свойств (растворимость и биологическая доступность) в связи с его неудовлетворительными физико-химическими характеристиками, в частности практически нерастворимостью в водной среде. В целом, это может обусловить снижение общего фармакологического и физиологического действия соединения. В связи с этим одним из решений изменения физико-химических свойств является разработка на основе производного роданина решётчатого клатрата с β -циклодекстрином в виде супрамолекулярного соединения.

Цель исследования

Создание нового супрамолекулярного комплекса производного роданина 3-(2 – фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином с улучшенными характеристиками растворимости и биодоступности, а также выявления особенности его действия на антиоксидантный статус, резистентность организма, рост и развитие кроликов

Материалы и методы исследований

1. Клатратный комплекс β -циклодекстрина с 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-оном были получены твёрдофазным методом синтеза на шаровой планетарной мельнице Активатор 2S с материалом помольных стаканов из корунда и шаров из оксида циркония. Измерение размера полученных частиц проведено на приборе Zetasizer Nano ZS. Анализ наработанных β -циклодекстрина с 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-оном при их разных соотношениях был проведен методами УФ спектроскопий. Измерения оптической плотности проводили относительно буферного раствора с pH=7,4 на длине волны 262 и 298 нм.

2. Исследования биодоступности производного роданина и его клатратного комплекса с β -циклодекстрином провели в 2 этапа на 5 собаках. На 1-м этапе собакам однократно перорально вводили производное роданина в капсулах в дозе 30 мг/кг массы тела. На 2-м этапе через 2 недели после 1-го («отмывки организма от препарата») тем же собакам однократно перорально вводили клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным роданина в капсулах в дозе 30 мг/кг массы тела. Кровь отбирали через интервалы времени: 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 и 24 часа после введения. Количественное определение препарата в плазме крови крыс проводили методом ВЭЖХ.

3. Эксперимент проведен на 18 кроликах породы Советская Шиншилла в период от 6- до 18 - недельного возраста. Было сформировано 3 группы по 6 кроликов. Животным 1-й группы вводили суспензию β -циклодекстрина в крахмальном геле; 2-й группы - клатратный комплекс производного роданина с β -циклодекстрином в дозе 10 мг/кг; 3-й группы - клатратный комплекс производного роданина с β -циклодекстрином в дозе 20 мг/кг.

Материалы и методы исследований

1. Неспецифическую резистентность организма подопытных кроликов оценивали на основе определения бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) и лизоцимной активности сыворотки крови (ЛАСК)
2. Антиоксидантный статус организма кроликов оценивали на основе определения концентрации малонового диальдегида и активности ферментативного звена антиоксидантной системы супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах

Характеристика 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она

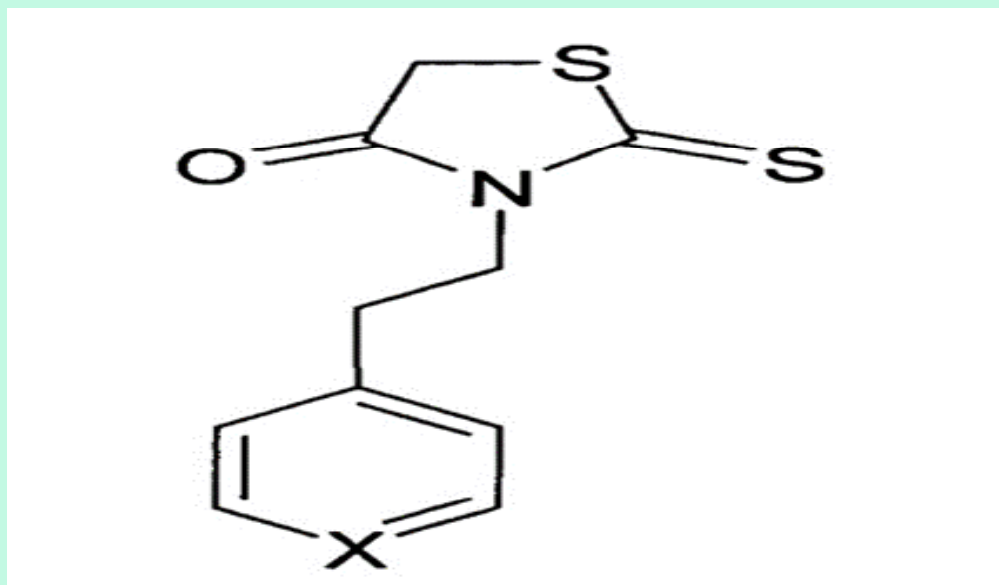
Соединение представляет собой кристаллический порошок желтого цвета, без запаха или со слабым характерным запахом хрена.

имеет следующее структурную и эмпирическую формулу и молекулярную массу:

Эмпирическая формула: $C_{11}H_{11}NOS_2$

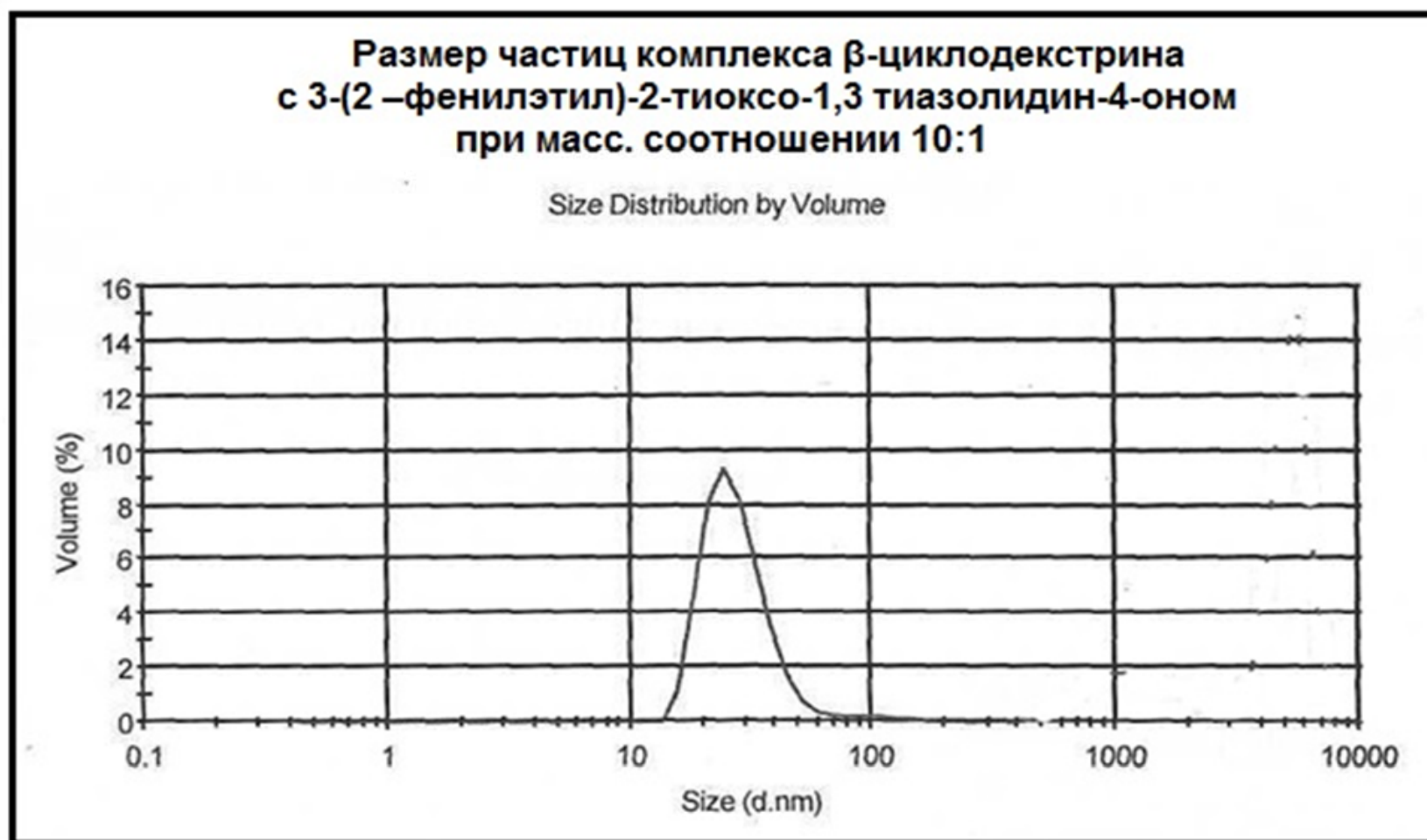
Молекулярная масса: 237,3

Структурная формула:



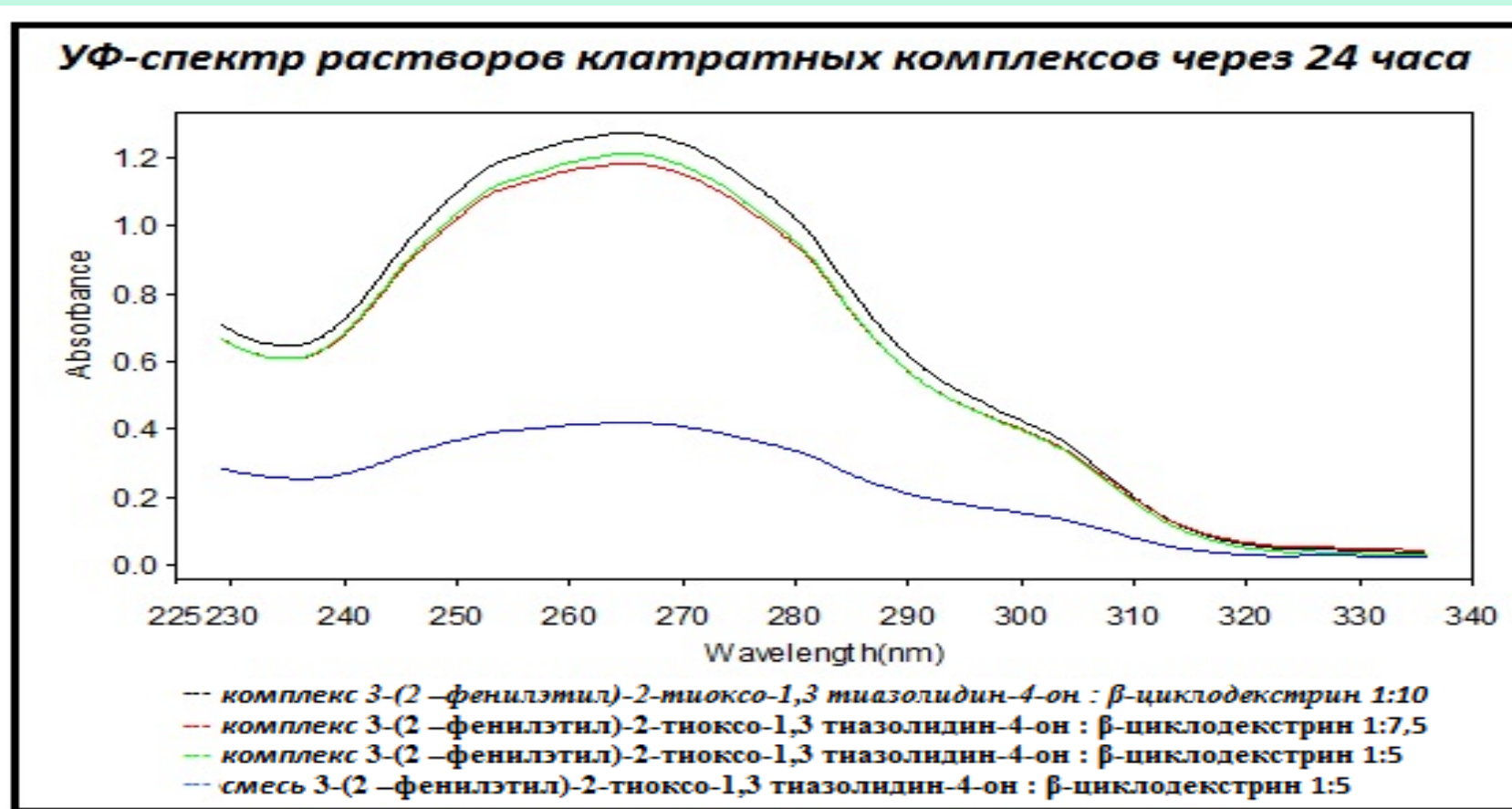
Результаты исследований

Получены новые клатратные комплексы 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином при масс. соотношении от 1:5 до 1:10. Полученные клатратные комплексы имели кристаллическую форму в виде наночастиц со средним размером частиц 40,5 нм



Результаты исследований

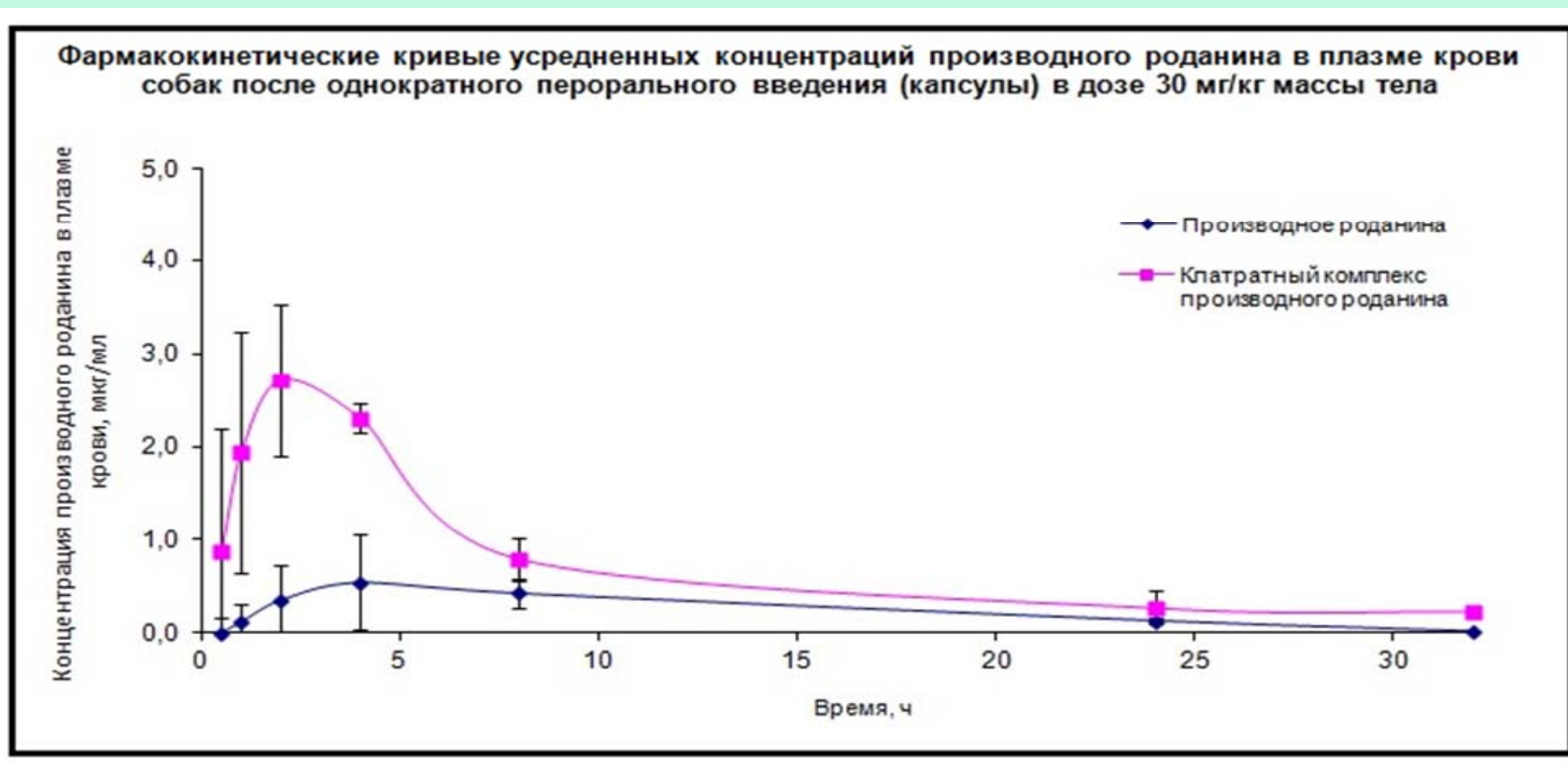
В УФ-спектрах растворов клатратных комплексов, выдержанных в течение 24 часов при $37\pm 1^\circ\text{C}$ отмечено значительное снижение интенсивности «максимумов», что свидетельствует о высокой степени его связывания в клатратных комплексах. Равновесная концентрация (24 ч) при растворении клатратных комплексов в соотношениях 1:5, 1:7,5 и 1:10 составила около 0,03 мг/мл, их смеси 1:5 (без клатрирования – 0,014 мг/мл)



Результаты исследований

1. Разработана методика количественного анализа 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она методом ВЭЖХ в плазме крови. Для производного роданина калибровочная кривая была линейна в диапазоне 1- 4000 нг/мл, описывалась уравнением $y = 3,977 + 30,343 \times X$, коэффициент достоверности аппроксимации составил 0,999. Нижний предел количественного обнаружения - до 10 нг/мл

2. Установлено, что клатратный комплекс 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β – циклодекстрином в соотношениях 1:5 по уровню биодоступности превышает 6,6 раза аналогичное значение исходного соединения



Результаты исследований

Рост и развитие кроликов при 69-суточном введении клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Группы		
	контроль	1-я опытная	2-я опытная
Предварительный период (до введения - в течение 14 суток)			
Масса тела в начале, г	1180 $\pm$ 94,8	1177 $\pm$ 89,7	1212 $\pm$ 86,6
Масса тела в конце, г	1448 $\pm$ 83,5	1392 $\pm$ 72,1	1466 $\pm$ 48,3
Прирост массы тела, г	268 $\pm$ 40,0	216 $\pm$ 48,5	253 $\pm$ 55,8
Среднесуточный прирост массы тела, г	19,1 $\pm$ 2,86	15,4 $\pm$ 3,47	18,1 $\pm$ 3,90
Основной период (через 69 суток после введения препарата)			
Масса тела в начале, г	1448 $\pm$ 83,5	1392 $\pm$ 72,1	1466 $\pm$ 48,3
Масса тела в конце, г	2887 $\pm$ 81,9	3122 $\pm$ 105,7	3068 $\pm$ 78,8
Абсолютный прирост массы тела, г	1439 $\pm$ 88,6	1730 $\pm$ 107,1*	1602 $\pm$ 84,1*
Среднесуточный прирост массы тела, г	20,8 $\pm$ 1,26	25,1 $\pm$ 1,55*	23,2 $\pm$ 1,20*

Примечание: в табл.: * $P < 0,05$ по U-тесту при сравнении с контролем

Результаты исследований

Эффективность использования корма кроликами при 69-суточном введении клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Группы		
	контроль	1-я опытная	2-я опытная
Основной период (через 69 суток после введения препарата)			
Потреблено корма на 1 голову, кг	$10,45 \pm 1,05$	$8,46 \pm 1,52$	$9,37 \pm 0,83$
Расход корма на единицу прироста, кг	$7,26 \pm 0,97$	$4,89 \pm 0,72^*$	$5,85 \pm 0,88^{**}$
Расход обменной энергии на единицу прироста, МДж	$66,54 \pm 9,93$	$43,32 \pm 6,92^*$	$51,82 \pm 8,84^{**}$
Расход протеина на единицу прироста, кг	$1,11 \pm 0,15$	$0,72 \pm 0,11^*$	$0,88 \pm 0,12^{**}$

Примечание: в табл.: * $P < 0,01$; ** $P < 0,03$ по U-тесту при сравнении с контролем

Результаты исследований

Показатели неспецифической резистентности организма кроликов при 75-суточном введении клатратного комплекса 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Группы		
	1-я контроль	2-я опытная	3-я опытная
БАСК, %	48,57 $\pm$ 3,50	61,90 $\pm$ 3,01**	61,91 $\pm$ 4,76*
ЛАСК, мкг/мл	47,52 $\pm$ 0,75	53,50 $\pm$ 1,52***	53,07 $\pm$ 0,99***

Примечание: в табл.: * $P < 0,05$ ** $P < 0,03$; *** $P < 0,01$ по U-тесту при сравнении с контролем

Результаты исследований

Показатели антиоксидантного статуса организма кроликов при 75-суточном введении клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином в дозах 10 и 20 мг/кг массы тела ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Группы		
	1-я контроль	2-я опытная	3-я опытная
СОД, Ед/г Нь	48,4 $\pm$ 4,70	68,3 $\pm$ 6,17*	65,8 $\pm$ 5,34*
Каталаза, пкат/эритроцит	43,2 $\pm$ 2,54	52,0 $\pm$ 2,11*	58,80 $\pm$ 3,91*
МДА, мкмоль/л	12,72 $\pm$ 1,32	13,81 $\pm$ 1,50	12,79 $\pm$ 0,63

Примечание: в табл.: * $P < 0,05$ по U-тесту при сравнении с контролем

Заключение

Впервые установлено, что введение кроликам Советская Шиншилла разработанного нового клатратного комплекса 3-(2 –фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она с β -циклодекстрином способствует повышению активности ферментативного звена антиоксидантной системы, неспецифической резистентности организма, роста и развития животных

Благодарю за внимание!