

В последние годы большой интерес вызывает класс соединений – роданины.

Роданины - это группа органических соединений, которые содержат остатки роданина (4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина).

Данные научной литературы свидетельствуют, что для роданинов характерна множественность проявляемого биологического действия, и они являются перспективными молекулами для разработки на их основе лекарственных средств и биологических активных добавок к пище.

Одним из перспективных молекул из класса роданинов является 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он

Цель исследования: создание и изучение клатратного комплекса β-циклодекстрина с 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном с улучшенными физико-химическими свойствами и биодоступной формой

Материалы и методы:

Исследования проведены на базе ООО «НИЦ «ПАМ». 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.

Исследования фармакокинетики 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она и его клатратного комплекса с β-циклодекстрином провели в 2 этапа на 5 собаках (самцы, масса тела 10-12 кг).



На 1-м этапе собакам однократно перорально вводили 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он 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 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном в капсулах в дозе 30 мг/кг массы тела.

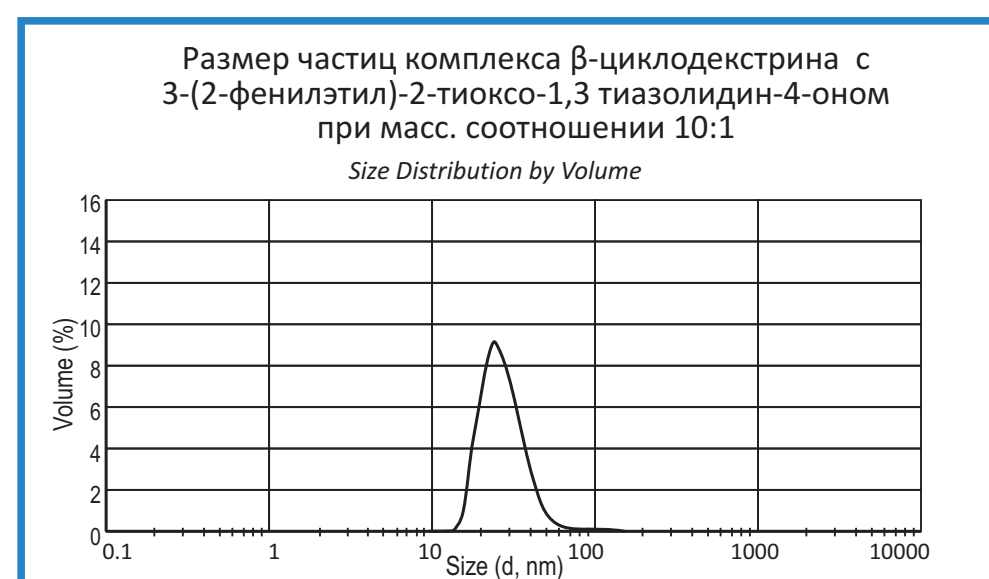
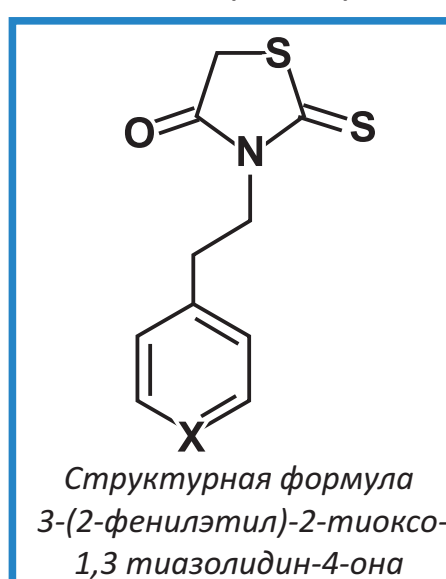
Взятие крови осуществляли шприцом из подкожной вены голени собак. Кровь собирали в полипропиленовые пробирки, содержащие 100 мкл 5% Na2-ЭДТА, через интервалы времени: 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 и 24 часа после введения. Плазму крови отделяли центрифугированием при 5000 об/мин. в течение 20 мин. Образцы плазмы замораживали и хранили до анализа при температуре – 70°C.

Количественное определение 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она в плазме крови крыс проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при помощи хроматографа Waters с УФ детектором.

Результаты исследований:

В результате проведенных исследований получены новые клатратные комплексы β-циклодекстрина с 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном при масс. соотношении: 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он : β-циклодекстрин от 1:5 до 1:10.

Полученные клатратные комплексы имели кристаллическую форму в виде наночастиц размером менее 100 нм.

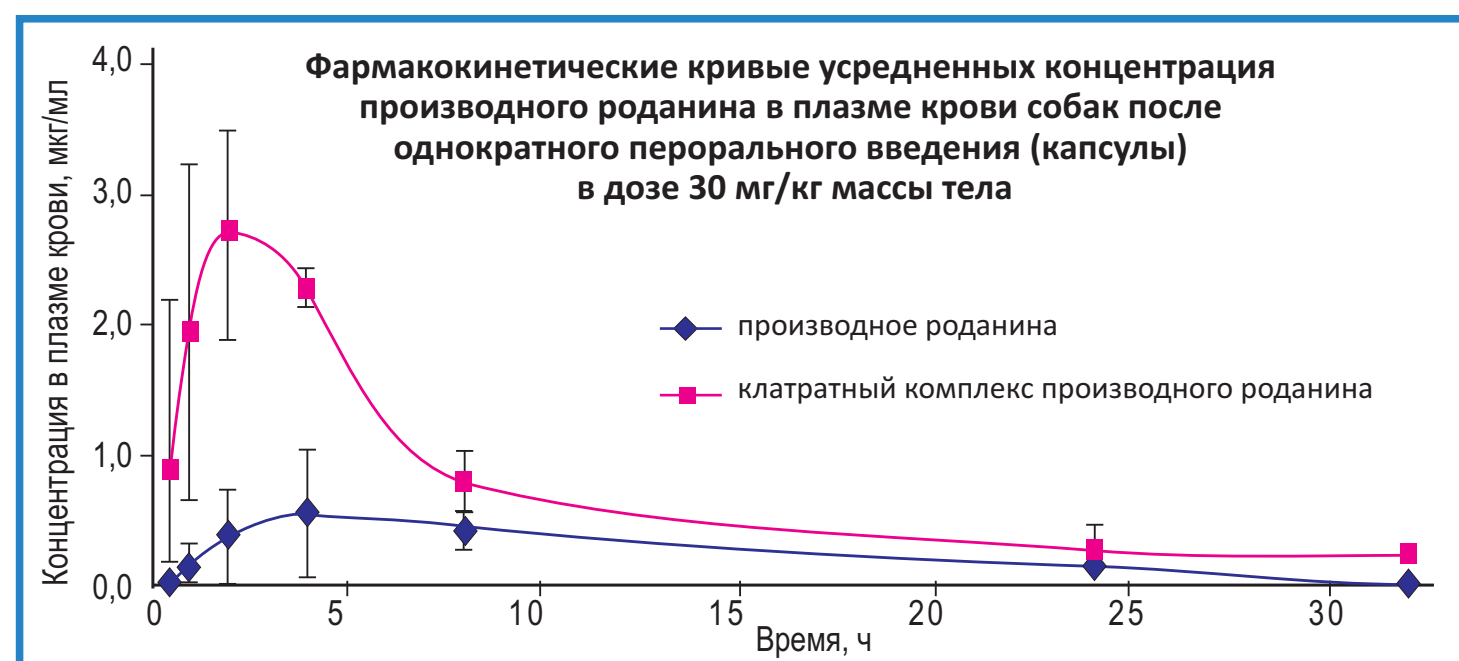
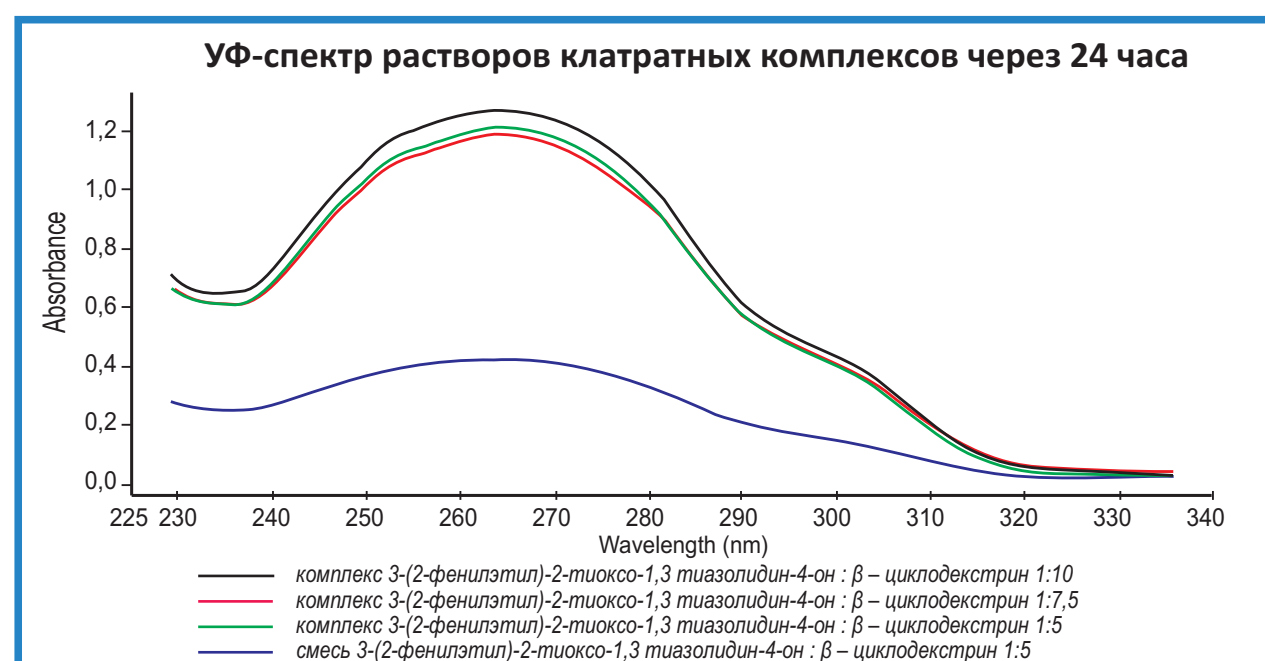


В УФ-спектрах растворов клатратных комплексов 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином, выдержанных в течение 24 часов при 37±1°C отмечено значительное снижение интенсивности «максимумов», что свидетельствует о высокой степени его связывания в клатратных комплексах.

Равновесная концентрация (24 ч) при растворении клатратных комплексов 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином 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.

В ходе проведения исследований была разработана методика количественного анализа 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она методом ВЭЖХ в плазме крови. Для 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она (Патент РФ №2521390, 2522449) калибровочная кривая была линейна в диапазоне 1- 4000 нг/мл, описывалась уравнением $y = 3,977 + 30,343 X$, коэффициент достоверности аппроксимации составил $R^2 = 0,999$. Нижний предел количественного обнаружения – до 10 нг/мл. тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином, выдержанных в течение 24 часов при 37±1°C отмечено значительное снижение интенсивности «максимумов», что свидетельствует о высокой степени его связывания в клатратных комплексах.

При изучении фармакокинетики клатратного комплекса на собаках при его пероральном введении было установлено, что композиция 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.



Показано, что наиболее перспективным для дальнейшей разработки препарата оказался клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином с массовым соотношением 1:5