

**Каримов А., Иногамов С.Я.**

## **МОДИФИКАЦИЯ ПОЛИИТАКОНОИЛ ЛУПИНИНА ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ДИКАИНОМ И ЛЕВАМИЗОЛОМ.**

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

E-mail: pharmi@pharmi.uz

**Цель:** Полимеры на основе итаконовой кислоты и её производных в настоящее время находят все большее применение в различных областях народного хозяйства и медицины. Возрастающий интерес к этому классу соединений обусловлен наличием двух карбоксильных групп по которым можно проводить химическое модифицирование биологически активных соединений. Кроме того, использование наличие ионогенных групп в молекуле мономера позволяет при полимеризации воздействовать на макромолекулярные характеристики синтезированных полимеров. Это обстоятельство важно при синтезе водорастворимых полимеров медицинского назначения.

**Цель работы:** Изучение реакции модификации полииитаконоил лупинина с декаином и левамизолом.

**Методы исследования:** Процесс комплексообразования полииитаконоил лупинина (поли-ИТЛ) с лекарственными препаратами дикаин и левамизолом исследовали методом микрокалориметрии. Калометрическое титрование поли-ИТЛ, его низкомолекулярного аналога с лекарственными препаратами проводили в водно-спиртовых растворах (1:1) в специальном ампуле на приборе ДАК-1-1А. Теплоту комплексообразования ( $Q$ ) определяли из соотношения  $Q = Q' - (Q_{л} - Q_{п})$ , где  $Q$  – теплота смешения растворов компонентов;  $Q_{л}$ ,  $Q_{п}$  - теплота разбавления раствора лекарства и полимера, соответственно. Поликомплекс поли-ИТЛ с дикаином, левамизолом представляют собой порошкообразные вещества желтого цвета, хорошо растворимые в воде, диметилформамиде, диметилсульфоксиде и не растворяется в других органических растворителях. Температура плавления поликомплекса поли-ИТЛ с дикаином и левамизолом составляет 566-568 К и 585-587 К, соответственно. Образование поликомплексов также подтверждено ИК-спектрами. Устойчивость полученных поликомплексов в водных средах в зависимости от рН среды изучали методом Шварца, который основан на сравнении значений коэффициента экстинкции исходного лекарства и его комплексов в широком интервале рН.

**Результаты:** Результаты калориметрического титрования поли-ИТЛ, его низкомолекулярного аналога дикаином и левамизолом в водно-спиртовых растворах при температуре 308 К показало, что во всех случаях при смешении растворов реакция протекает экзотермически, причём на кривых титрования присутствует область перегиба, свидетельствующий об образовании комплекса между изучаемыми компонентами, причём с изменением начальной концентрации полимера состав комплекса при заданной температуре остается постоянным. При этом теплота реакции комплексообразования, число активных центров полимера возрастает как с увеличением начальной концентрации полимера, так и температуры реакционной смеси, а константа равновесного комплексообразования уменьшается, что согласуется с литературными данными (таблица 1).

Таблица 1

Кинетические параметры комплексообразования поли-ИТЛ с дикаином и левамизолом.

Название лекарства	Т-ра	Конц. полимера, осн-мол/л	Состав компл.	n	Q кДж/моль	Кр л/моль
Дикаин	303	0,035	1,0 : 0,6	12	1,51	0,27
Дикаин	303	0,070	1,0 : 0,6	16	3,01	0,10
Дикаин	308	0,035	1,0 : 0,8	16	1,88	0,08
Дикаин	308	0,070	1,0 : 0,8	18	6,28	0,05
Левамизол	308	0,035	1,0 : 0,8	16	1,55	0,2

Исследование зависимости коэффициента экстинкции дикаина и его комплекса с поли-ИТЛ показало, что в области низкого значения рН  $< 1$  коэффициент экстинкции комплекса приближается к коэффициенту экстинкции исходного лекарства, что по-видимому связано

частичной десорбции молекул дикаина и левамизола с полимерной матрицы. С другой стороны, в широком интервале рН 1,5-8,0 коэффициент экстинкции комплекса и лекарственных соединений сильно отличаются друг от друга, что свидетельствует об устойчивости синтезированного комплекса в указанном интервале рН.

На основании зависимости кажущейся коэффициента экстинкции от концентрации поликомплекса (дикаин : поли-ИТЛ 2:1) было рассчитано истинное значение коэффициента экстинкции. Зная истинное значение коэффициента экстинкции можно рассчитать долю несвязанных молекул лекарства для соотношения поли-ИТЛ/дикаин = 2/1. Путём построения графической зависимости доли несвязанных молекул лекарства от соотношения полимер/лекарство было определено количество звеньев поли-ИТЛ, связывающих одну молекулу лекарства. Результаты показали, что на 6 звеньев поли-ИТЛ приходится одна молекула лекарственного соединения

**Выводы:** Проведенные калориметрические исследования показали, что поли-ИТЛ способен к образованию комплекса с дикаином и левамизолом. Процесс комплексообразования между этими соединениями сопровождается выделением теплоты и с положительным изменением энтропии.

**Литература:** 1. Слискин А.И., Лапенко В.Л., Арзамасцев А.П., Болгов А.А. Аминоглиуканы в качестве биологически активных компонентов лекарственных средств. /Вестник ВГУ, Серия: Химия, Биология, Фармация, 2005 №2 -С.80. 2. Ландау М.А., Маркович М.Н., Рудзит Э.А. Исследование термодинамики комплексообразования малых молекул с белками методом микрокалориметрии / Ж.физ.химии 1997, т.51 –С. 1495-1497.