

УДК 577.12

НОРКИНА Е.В., студентка Фармацевтической химии (БФУ им. И Канта), ВАН Е.Ю., к.т.н., доцент (БФУ им. И Канта)
Научный руководитель ВАН Е.Ю., к.т.н., доцент (БФУ им. И. Канта)
г. Калининград

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ХИТОЗАНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ

В настоящее время в фармакологической практике активно развивается применение интраназального пути введения лекарственных препаратов, которые «упакованы» в так называемый «носитель». Количество применяемых и потенциальных носителей достаточно велико; среди них — различные носители на полимерной основе (поли(молочная-ко-гликолевая кислота) (PLGA), гели *in situ*, наночастицы хитозана, наночастицы альгината и др.), липидные носители, металлы и т.д. [1].

Хитозан является природным линейным полисахаридом, катионным гидрофильным полимером. Хитозан получают путем предварительной очистки с последующим деацетилированием щелочью из природного полимера хитина. Хитин является вторым по распространенности природным полимером после целлюлозы; он входит в состав панцирей многих низших животных, особенно членистоногих (таких как креветки, крабы и насекомые). Этот полимер также существует в клеточных стенках низших растений, таких как бактерии, водоросли и грибы (см. рис. 1).

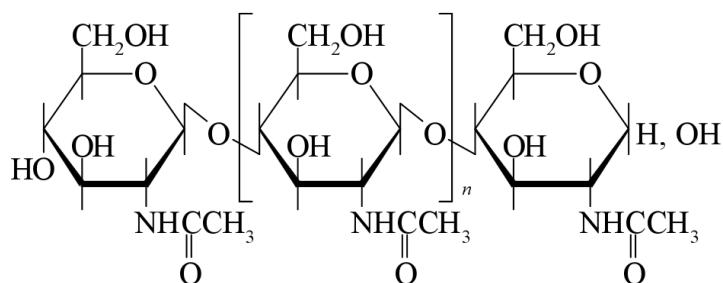


Рисунок 1. Структура хитина
(поли-N-ацетил-D-глюкозо-2-амин, мономерные единицы - N-ацетилглюкозамин, связанные β -(1,4)-гликозидными связями)

Хитозан состоит из случайно распределенных β -(1,4)-связанных звеньев *d*-глюкозамина (деацетилированного) и N-ацетил-*d*-глюкозамина (ацетилированного) [2] (см. рис. 2).

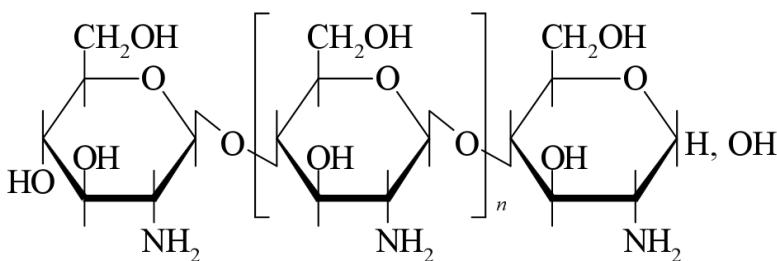


Рисунок 2. Структура хитозана
(остатки 2-амино-2-дезокси-β-D-глюкопиранозы, соединенные β-(1→4)-гликозидными связями)

Благодаря ряду свойств хитозана (таких как биосовместимость, нетоксичность, биодеградируемость, мукоадгезивные свойства, способность усиливать абсорбцию и др.) обеспечивается его перспективное направление в фармакологической практике [2], [3].

Хитозан содержит свободные аминогруппы и гидроксогруппы, которые могут участвовать в нескольких химических реакциях, включая карбоксилирование, подщелачивание, этерификацию, гидроксилирование и ацетилирование, образуя при этом производные хитозана, которые находят применение в биомедицинской области.

В данном обзоре хитозан выступает как физиологически приемлемый носитель; в свою очередь, в качестве лекарственного вещества, обладающего потенциальным биологическим действием, выступает аминокислота. Выбор аминокислоты в качестве активного компонента сделан потому, что аминокислоты участвуют в передаче нервных импульсов — как в ЦНС, так и на периферии. Одни из них выполняют функцию возбуждающих *нейромедиаторов* (биологически активных веществ, которые выделяются из аксонов, отростков нервных клеток, и воздействуют на следующую клетку) (глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота), другие — тормозных нейромедиаторов (гамма-аминомасляная кислота, глицин). В качестве аминокислот в данной работе были взяты глицин, L-глутаминовая кислота, L-гистидин и цистеин.

Для получения хитозана, модифицированного глицином, был проведен следующий синтез: к суспензии глицина (0,15 г) в ацетонитриле (2-3 мл) при перемешивании магнитной мешалкой добавили диизопропилкарбодиимид (DIC) (0,252 г) (молярное соотношение глицина и DIC равно 1:1) и далее к суспензии добавили хитозан (0,15 г) (схема превращения приведена на рис. 3, уравнение реакции — на рис. 4). После выдержки в течение двух часов полученную суспензию выпаривали на водяной бане. Полученный продукт проанализировали на ИК-спектрофотометре (DIC (диизопропилкарбодиимид) в данном случае выступал в качестве активатора для образования интермедиата с глицином по COOH группе, который далее вступал в реакцию с хитозаном) [4], [5].



Рисунок 3. Схема получения хитозана, модифицированного глицином

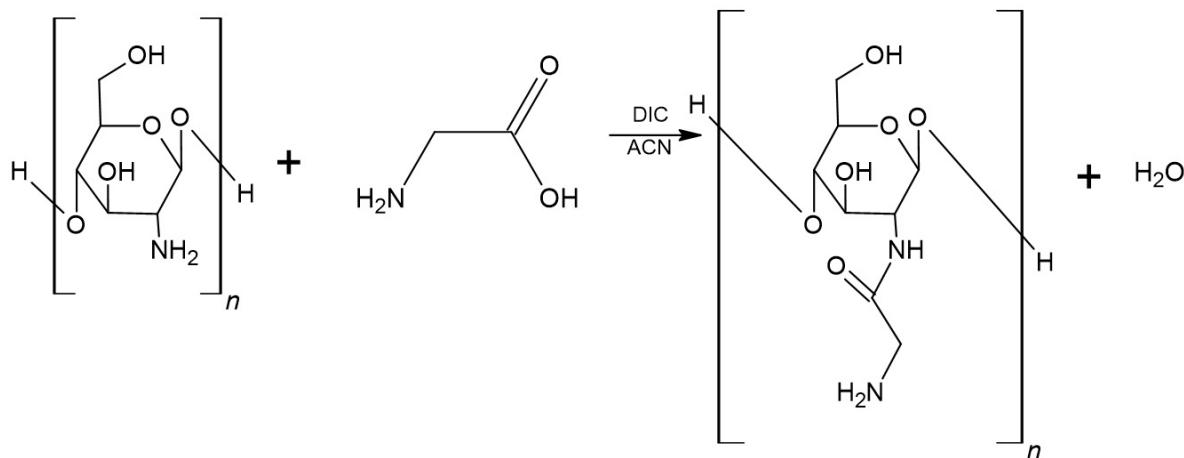


Рисунок 4. Уравнение реакции получения хитозана, модифицированного глицином

Полученный хитозан, модифицированный глицином, был исследован при помощи инфракрасной спектроскопии. Данные по ИК-спектру представлены на рис. 5.

File Location:PC-AGILENT-3\SQLEXPRESS\VAIMDB_Public(000)\Public Results\Hitozan+glicin_2022-11-22T11-05-47.a2r

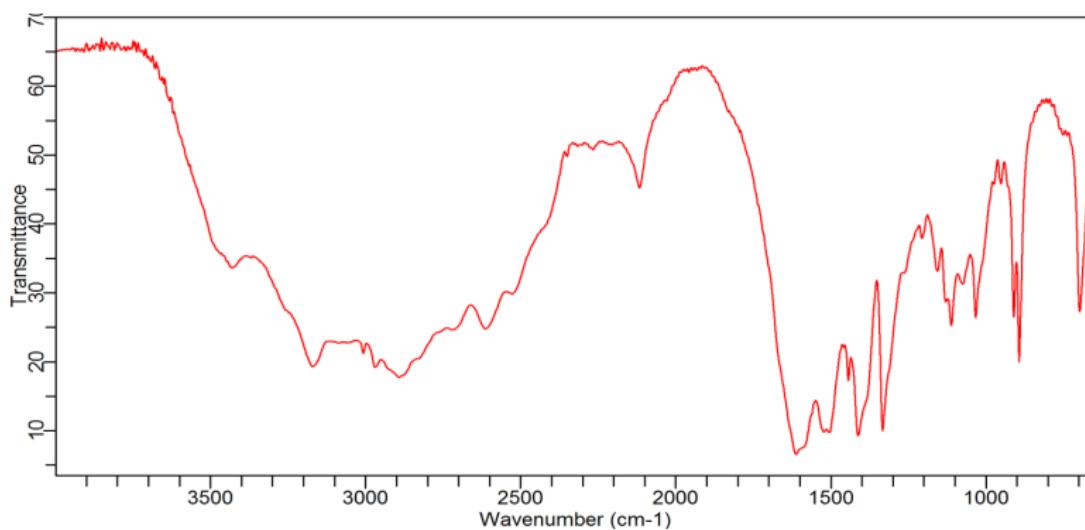


Рисунок 5. ИК-спектр хитозана, модифицированного глицином

На данном спектре (см. рис. 5) видно наличие полос поглощения, характерных для амидной группы (1750-1800 см⁻¹). Судя по отсутствию характерных полос поглощения исходных компонентов (хитозана и глицина), нами сделан вывод о получении целевого комплекса хитозан-содержащей субстанции с глицином.

В рамках аналитического обзора было освещено применение хитозана и хитозана, модифицированного аминокислотами в направленной доставке лекарств, а также представлены возможные методы получения модифицированного глицином хитозана. Исходя из ряда проведенных превращений хитозана с различными аминокислотами (глицин, глутаминовая кислота) в различных растворителях (ацетонитрил, ацетон) нами также сделан вывод о возможности применения данной схемы для получения амидной группы для ковалентной сшивки носителя (хитозана) с аминокислотой.

Список литературы:

1. Наносистемы для доставки лекарств из носа в мозг / Яхкинд М.И., Таранцева К.Р // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. 2012. № 29. С. 293–300.
2. Zhiyu, J. Application of Intranasal Administration in the Delivery of Antidepressant Active Ingredients// Zhiyu J., Yu H., Danshen Z., Zhongqiu L., Yongshuai J.// Pharmaceutics. - 2022. - 14(10).

3. Showkeen, M. Chitosan Nanoparticles: A Versatile Platform for Biomedical Applications// Showkeen M., G.A. Rather, A.Patrício, Z. Haq, A.A.Sheikh// Materials. – Р.1-28.
4. Способ получения соединения хитозан-аргинин / Шенда Бейкер, Уильям П. Висманн, Шеннон Райан, обупл. 24.01.2007.
5. Тиомеры хитозана с привитыми аминокислотами и N-ацилированные: конструирование/ Фернанда Г.Л. Медейрос Борсалы, Айседора К. Карвалью, Герман С. Мансур – 10.2017.