КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-(ТРИФЛЮОРОАЦЕТИЛ)-ІМІДАЗО[1,2-*a*]ПІРИМІДИНУ В РОЗЧИНАХ, ЩО МІСТЯТЬ РІЗНІ ЦИКЛОДЕКСТРИНИ

Завада О.О., Водолазька Н.О., Журавель І.О., Коваленко С.М.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

***Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна**

Нині данні, які отримані в під час фармацевтичної розробки лікарського засобу, становлять її наукову базу, а також основу для складання специфікацій та вибору стратегії контролю якості препарату на всіх стадіях життєвого циклу. У сучасних біохімічних дослідженнях є актуальним розширення уявлень щодо кислотно-основних перетворень біологічно-активних речовин (БАР) у біологічних системах, для моделювання яких використовують деякі організовані розчини. Слід зазначити, що на сьогодні термін організовані середовища відносять до прозорих, оптично ізотропних розчинів, у яких в об'ємній фазі розчинника присутні нанорозмірні частинки, що утворюють власну псевдофазу. Принципова відмінність організованих середовищ від істинних розчинів полягає в існуванні локального ефекту, обумовленого взаємодією молекул субстратів з наноагрегатами, які утворюють мікрооточення для субстратів. З іншого боку відомо, що у фармації використовують організовані розчини для модифікації фізичних і хімічних властивостей субстратів, які визначають біологічну доступність, активність і стійкість лікарських препаратів. Перспективи підвищення розчинності, активності БАР та створення ліків спрямованої доставки також пов'язані з використанням супрамолекулярних асоціатів.

Основною характеристикою сполуки в організованих розчинах є «уявна» константа кислотно-основної дисоціації, K_a^a, яка визначається за стандартною спектрофотометричною методикою з потенціометричним контролем pH водної фази.

Об'єктом дослідження було обрано синтезовану субстанцію 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину, яка проявляє антикандидозну активність та є перспективною як потенційний протигрибковий засіб, але практично не розчинна у воді. Метою роботи було визначення константи дисоціації 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину у розчинах, що містять супрамолекулярні асоціати − макромолекули циклодекстринів (ЦД).

Для вивчення кислотно-основної рівноваги у розчинах 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину нами розглянуто зміни в УФ-спектрах, які спостерігаються при поступовій зміні pH розчинів 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-a]піримідину. Спектри поглинання водних розчинів 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину в інтервалі кислотності від 3 M HCl до pH = 13 ілюструють протолітичні перетворення сполуки (рис.1). На спектрах поглинання 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину у зазначеному інтервалі кислотності спостерігається ізобестична точка при 238 нм, яка відповідає рівновазі $R+H^+ \leftrightarrow HR^+$, та ізобестична точка при 290 нм, яка відповідає рівновазі $HR^+ + H^+ \leftrightarrow H_2R^{2+}$.

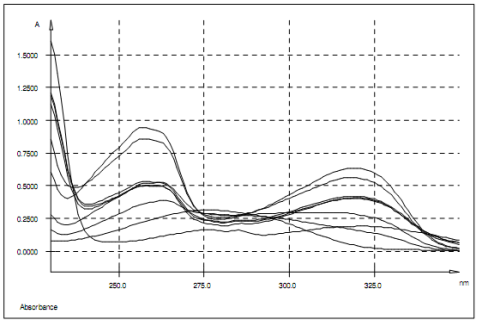

Рис. 1. Спектри поглинання 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-a]піримідину у водних розчинах в інтервалі кислотності від 3 M HCl до pH 13

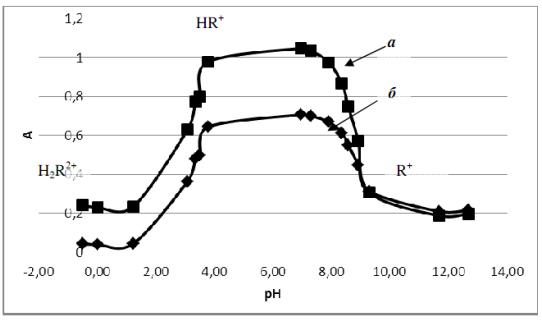

Рис. 2. Залежність поглинання водних розчинів 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-a]піримідину від pH, а – при 257 нм, б – при 319 нм

Залежність поглинання від варіювання кислотності розчинів представлена на рисунку 2. Характер одержаної залежності вказує на те, що у розчині в області pH від –0.5 до 13 ма-

ють місце дві рівноваги $R \leftrightarrow HR^{+} \leftrightarrow H_2R^{2+}$. При дослідженні впливу кислотності розчинів на спектральні характеристики 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину у розчинах, що містять макромолекули *β*-ЦД та 2-гідроксипропіл-*γ*-ЦД, встановлено, що у зазначеній області pH, так само як і у водних розчинах, мають місце дві рівноваги: $R \leftrightarrow HR^{+} \leftrightarrow H_2R^{2+}$. На підставі цього було розраховано константи дисоціації 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину у воді та розчинах, що містять макромолекули ЦД (таблиця 1). Вплив мікрооточенння на кислотно-основні властивості речовини проявляється у відмінності значень pK_a^a від pK_a^w; мірою цієї різниці є ефект середовища $\Delta pK_a^a = pK_a^a - pK_a^w$, який обумовлено як сольватаційною складовою, так і електростатичною.

Таблиця 1

Значення $pK_a^a \pm 0.05$ 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину у водних розчинах та з добавками циклодекстринів, іонна сила дорівнює 0.05 моль/л, 20°C

Система	pK_{a1}^a	ΔpK_{a1}^a	pK_{a2}^a	ΔpK_{a2}^a	K_{a2} / K_{a1}
вода	8.93		3.02		8.13×10^5
β-ЦД (8×10^{-3} моль/л)	9.01	0.08	2.91	–0.11	12.6×10^5
2-гідроксипропіл-*γ*-ЦД (3×10^{-3} моль/л)	9.64	0.71	3.67	0.65	9.33×10^5

Значення pK_{a1}^a та pK_{a2}^a, що характеризують ступінчасту рівновагу, змінюються різним чином при уведенні *β*-ЦД та 2-гідроксипропіл-*γ*-ЦД у водний розчин, який містить БАР. Така поведінка досліджуваної речовини у розчинах з добавками ЦД, пов’язана з різними фізико-хімічними характеристиками обраних макромолекул, а саме діаметром внутрішньої порожнини, який у *β*-ЦД дорівнює 7.8 Å, а у 2-гідроксипропіл-*γ*-ЦД складає 9.5 Å. Адже відомо, що утворення супрамолекулярних асоціатів відбувається за механізмом молекулярного розпізнавання, в основі якого є геометричне (просторово-конфігураційна) відповідність компонентів. Підвищення значення pK_{a1}^a на 0.08 од. та пониження pK_{a2}^a на –0.11 од. у розчинах *β*-ЦД, порівняно з такими у воді свідчать про незначне зв'язування 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину гептаамілозною ЦД.

При уведенні 2-гідроксипропіл-*γ*-ЦД у водний розчин БАР спостерігається підвищення значення pK_{a1}^a на 0.71 од. та підвищення значення pK_{a2}^a на 0.65 од. порівняно з такими у воді, що свідчить про переважне зв'язування і додаткову стабілізацію нейтральної форми та форми монокатіону 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину гептаамілозною порожниною ЦД. Зв'язування сполучених форм 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину та зсув рівноваги приводить до диференціювання кислотної сили ступінчастої дисоціації БАР, відмінності спостерігаються для величини K_{a2} / K_{a1}, яка у воді складає 8.13×10^5, а у розчинах з добавкою *β*-ЦД та 2-гідроксипропіл-*γ*-ЦД збільшується до 12.6×10^5 та 9.33×10^5 відповідно. Зв’язування двох форм 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину у розчинах з добавками 2-гідроксипропіл-*γ*-ЦД веде до зсуву кислотно-основної рівноваги і зміни констант дисоціації у порівнянні з водою. Спостерігається стабілізація нейтральної форми та форми монокатіону БАР.

Таким чином, у ході виконаної роботи визначено константи дисоціації 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у розчинах, що містять циклодекстрини різної будови. Одержана інформація у подальшому може бути використана для фармацевтичної розробки лікарської форми – водні розчини.