

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ
Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій
Кафедра промислової фармації

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи

на тему

«Застосування бурштинової кислоти для одержання лікарських препаратів»

Виконала: студентка групи МгЗХФ-19

Спеціальності: 226 Фармація, промислова
фармація

Лисенко Ю.С.

Керівник: к.х.н., доц. Т.А. Пальчевська.

Рецензент: проф. КНУТД О.П.Баула

Київ – 2020

Вступ

Одним з пріоритетних напрямків сучасної фундаментальної і практичної медицини є застосування лікарських засобів на основі бурштинової кислоти та її похідних. Бурштинова кислота (БК) – стратегічно важливий біологічний компонент. За оцінками 2018 року в усьому світі використання бурштинової кислоти становило від 24 000 до 34 000 тонн на рік, і цей показник має тенденцію до зростання приблизно на 10 відсотків у рік. Згідно з результатами маркетингового дослідження ринку агентством Discovery Research Group, світовий ринок бурштинової (янтарної) кислоти у 2013 р. досягнув відмітки у 46,6 тис. тон, а у 2020 році повинен був збільшитися до 92,3 тис. тон.

Актуальність теми

Проведення аналізу фармакотерапевтичної дії лікарських засобів на основі бурштинової кислоти та її похідних актуальне питання. БК та її солі (сукцинати) - внутрішньоклітинні метаболіти, важливі проміжні продукти обміну живих організмів, що приймають активну участь у процесах клітинного дихання. Вміст БК в плазмі крові людини в нормі становить у середньому 0,5 мг/100 мл, вона добре впливає на обмін речовин, підтримує діяльність ендокринної та нервової системи, доставляє кисень тканинам, покращує засвоюваність поживних речовин, нормалізує рівень медіаторів запалення гістаміну і серотоніну, підвищує мікроциркуляцію в органах і тканинах без зміни системної гемодинаміки. Через дефіцит БК в організмі утворюються вільні радикали, що негативно впливає на здоров'я в цілому. Бурштинова кислота та її солі, як продукти обміну речовин, володіють потужною захисною дією і є стимуляторами вироблення імунітету до нових для організму шкідливих речовин.

Розробка методів синтезу бурштинової кислоти та її солей актуальне питання. Промисловий синтез БК майже в усіх країнах заснований на використанні малеїнового ангідриду та малеїнової кислоти шляхом їх гідрування в присутності різних металевих каталізаторів. Науковий і практичний інтерес для

селективного відновлення малеїнового ангідриду представляють роботи вчених по створенню активних гетерогенних каталізаторів, що містять іони металів платинової групи.

Сукцинатовмісні лікарські препарати призначаються з лікувально-профілактичною метою у вигляді замісної, регулюючої і модулюючої терапії в кардіології, неврології, гепатології. Одним із значних досягнень фармакології стало вивчення та впровадження в клінічну практику антиоксидантів із числа похідних 3-оксипіридину. Відомо, що 3-оксипіридин здатний впливати на фізико-хімічні властивості клітинних мембран, а солі 2-етил-6-метил-3-оксипіридину є органічними карбоновими кислотами загальної формули мають анксиолітичну, антидепресійну, антигіпоксичну, антиамнестичну та антиоксидантну активність.

Таким чином, незважаючи на значну зацікавленість вчених та дослідників до зазначеної проблематики протягом останнього часу, деякі аспекти залишаються недостатньо опрацьованими, потребують подальшого дослідження.

Метою дослідження є вивчення фармакологічної дії кислоти бурштинової, її похідних та їх застосування у фармації при різних захворюваннях; дослідження каталітичного способу синтезу бурштинової кислоти.

Об'єкти дослідження: бурштинова кислота, сукцинати, етилметил-гідроксипіридин сукцинат, паладієвий каталізатор на ціолітовмісному носії (Pd/АЦ).

Методи дослідження. Аналіз літературних джерел щодо фарматерапевтичної дії лікарських засобів з бурштиновою кислотою та її похідними. Вивчення активності каталізатора Pd/АЦ в реакції синтезу бурштинової кислоти з малеїнового ангідриду.

Отримані результати та їх практичне значення.

Відповідно до міжнародної системи класифікації лікарських засобів, бурштинова кислота та її солі входять в групу N07X, що впливають на нервову систему.

Згідно Державного реєстру лікарських препаратів, за кодом АТХ N07XX, зареєстровано 30 лікарських препаратів, серед яких відсотковий вміст лікарських форм складає: розчин для ін'єкцій - 46,6 %, таблетки - 33,4%, капсули -10%, сироп -3.3%, краплі оральні 3.3% та концентрат для розчину для інфузій 3.3%.

За країною виробником список лікарських препаратів на вітчизняному ринку становить такий відсотковий вміст: Україна – 60%, Пакистан – 6.6%, Іспанія – 10%, Республіка Білорусь – 6.6%, Вірменія – 6.6%, Румунія – 3.3%, Угорщина – 3.3% та Російська Федерація – 3.3%.

В дипломній роботі проаналізовані реакції всіх стадій циклу трикарбонових кислот – циклу Кребса. Бурштинова кислота (бутандіова кислота, етан-1,2-дикарбонова кислота) – продукт п'ятої і субстрат шостої стадії, постійно утворюється в організмі й окислюється в цитратному циклі з утворенням великої кількості енергії, що запасається у формі АТФ. Цикл Кребса – це ключовий етап дихання всіх клітин, що використовують кисень, центр перетину безлічі метаболічних шляхів в організмі.

Бурштинова кислота може бути синтезована в результаті багатьох хімічних реакцій із акрилової кислоти, акролеїну, етену, етіну; шляхом окислення природної сировини (вугілля, сланці, торф, різні нафтові фракції) або таких органічних сполук, як оцтовий альдегід, фурфурол, бутиролактон, шляхом відновлення малеїнової або фумарової кислоти, а також БК може бути вироблена з натуральної сировини - при переробці бурштину.

Промисловий синтез БК майже в усіх країнах заснований на реакціях каталітичного відновлення малеїнового ангідриду або фумарової кислоти. Багато наукових публікацій, патентів присвячено дослідженню активності

гетерогенізованих паладієвих каталізаторів в реакції гідрування малеїнового ангідриду, але враховуючи, що БК є стратегічно важливим біологічним компонентом, приготування нових високоефективних каталізаторів для створення оптимальних умов синтезу БК в світі не припиняється.

Нами було проведено дослідження активності синтезованого в Інституті фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського НАН України паладієвого каталізатора на основі носія, що містить ціоліт, (Pd/АЦ) в реакції рідиннофазного гідрування малеїнового ангідриду (МА) з метою одержання бурштинової кислоти.

Дослідження активності синтезованого паладієвого каталізатора в реакції гідрування малеїнового ангідриду проводили в установці підвищеного тиску при 80-90°C під тиском водню 20 - 80 атм протягом 5 годин. В якості розчинника застосовували дистильовану воду, етанол і ацетон. Ступінь перетворення малеїнового ангідриду визначали спектрофотометричним методом досліджуваних розчинів до та після реакції на спектрофотометрі «Specord UV VIS» фірми "Analytik Jena AG", Німеччина, за зменшенням смуги поглинання при 2010 нм, що характеризує вміст малеїнової кислоти.

Згідно дослідженню було встановлено, що каталітична активність Pd/АЦ в реакції гідрування малеїнового ангідриду досить висока; степінь перетворення МА в воді становив 93%, в етанолі – 96% та в ацетоні 99%; бурштинова кислота - основний продукт; вихід БК, в залежності від природи розчинника, відповідно складав 88%, 85% та 98%. Тобто, найбільш ефективним розчинником для синтезу БК в присутності каталізатора Pd/АЦ є ацетон.

Бурштинова кислота та сукцинати як лікарські засоби можуть застосовуватися в монотерапії, а також в поєднанні з іншими препаратами. Найбільша кількість лікарських засобів це комбіновані системи, що складаються з допоміжних речовин, які доповнюють, потенціюють дію активних фармацевтичних інгредієнтів, а також покращують переносимість ЛЗ.

У сучасній фармакології використовуються препарати з фіксованою комбінацією, для яких характерно явище синергізму дії двох і більше різних активних речовин. Позитивні ефекти, які спостерігаються при одночасному надходженні в організм компонентів комбінованих препаратів, можуть мати принципове значення для посилення їх терапевтичної дії та поліпшення переносимості хворими.

Препарати, які мають в своєму складі сукцинати здатні компенсувати метаболічний ацидоз, їх застосування супроводжується збільшенням споживання кисню та активацією процесів аеробного окиснення; вони мають антигіпоксичну та антиоксидантну дію, надаючи позитивний ефект на аеробні процеси в клітині, зменшуючи продукцію вільних радикалів і відновлюючи клітинний імунітет підвищуючи їх енергетичний потенціал. Згідно державному реєстру лікарських засобів України у 2020 році серед репрезентованих препаратів є ЛЗ, що містять натрію сукцинат: це сучасні антибіотики (левоміцетин) та глюкокортикостероїди (метипред, солу-метипред, солу-кортеф).

Широкий спектр фармакологічної дії має сукцинатовмісний препарат етилметилгідроксипіридин сукцинат (ЕМГПС), який відноситься до класу 3-оксипіридинів. ЕМГПС входить до Переліку життєво необхідних і найважливіших лікарських препаратів (ЖНВЛП); чинить антигіпоксичну, стресозахисну, ноотропну, протисудомну дії. Препарат підвищує стійкість організму до впливу різних пошкоджуючих факторів на киснезалежні патологічні стани (шок, гіпоксія, ішемія, порушення мозкового кровообігу, алкогольне сп'яніння).

В медичній практиці ЕМГПС застосовується як індивідуальна речовина, а також у вигляді комбінованих препаратів на основі ЕМГПС у світовій фармацевтичній промисловості випускаються в різних лікарських формах (капсули, таблетки, розчини для ін'єкцій). Згідно державного реєстру лікарських засобів у 2020 році, зареєстровано 6 фірм-виробників, які випускають готову субстанцію у вигляді порошку ЕМГПС під різними торговельними назвами (ТН):

Етилметилгідроксипіридину сукцинат (4, з них країни-виробники: 3 - Україна, 1 - Росія), Армадін (Україна) та Мексиван ХЛ (Китай). 10 фірм - виробників випускають лікарські засоби з лікарською формою - розчини для ін'єкцій з діючою речовиною етилметилгідроксипіридину сукцинат під такими ТН: Лодиксем; Нейротоп ФЛ (Вірменія); Елфунат (Румунія); Дінар; Мекс-здоров'я; Замексен; Венокор; Мексикор®; Тіамекс; Нікомекс (8 ТН належить Україні)

В усіх інструкціях для медичного застосуванні препаратів на основі ЕМГПС відмічається суттєвий вплив на нервову систему людини завдяки їх антиоксидантним та антигіпоксантичним властивостям. Так, Лодиксикам має функцію потужної енергетичної дії; Нейротоп ФЛ, Елфунат, Дінар являються інгібіторами вільнорадикальних процесів, нормалізують метаболізм; Венокор та Мексикор поліпшують обмінні процеси, крім того препарат Мексикор викликає посилення компенсаторної активності аеробного гліколізу і сприяє зниженню ступеня пригнічення окисних процесів в циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту АТФ, креатинфосфату і активацією енергосинтезуючих функцій мітохондрій, стабілізацію клітинних мембран.

Висновки

Бурштинова кислота та її похідні – мають широке застосування в фармації, як продукти обміну речовин, володіють потужною захисною дією, є стимуляторами вироблення імунітету до нових для організму шкідливих речовин. БК, що входить до складу лікарських засобів можна назвати природним антибіотиком і анальгетиком, унікальність кислоти полягає в тому, що вона накопичується тільки в тих місцях, де потрібна, минаючи здорові тканини і клітини. В лікарських препаратах бурштинова кислота застосовується в якості активної речовини як метаболічний засіб, що поліпшує метаболізм і енергозабезпечення тканин, зменшує гіпоксію тканин.

Дослідження каталітичної активності Pd/АЦ в синтезі бурштинової кислоти шляхом гідрування малеїнового ангідриду в водних та органічних розчинниках показало, що основним продуктом є бурштинова кислота; максимальна степінь перетворення малеїнового ангідриду становить 99% в ацетонових розчинах. Тобто синтезований паладієвий каталізатор (Pd/АЦ) на основі носія, що містить ціоліт, проявляє високу активність в синтезі БК і може бути запропонований для промислового застосування.

Введення сукцинатів в лікарські засоби активує ферментативні процеси циклу Кребса, сприяє збільшенню стимулюючої фармакологічної дії і тим самим покращує переносимість хворими побічних процесів лікарських засобів. ЕМГПС – інгібітор вільнорадикальних процесів - мембранопротектор, що має антигіпоксичну, стресопротекторну, ноотропну, протиепілептичну та анксиолітичну дію. Доведено, що ЕМГПС робить позитивний вплив на стан пацієнтів з ішемією головного мозку за рахунок підвищення синтезу АТФ, антиоксидантної, антигіпоксичної, ноотропної дії та ін.

Застосування та розробка нових лікарських засобів на основі ЕМГПС, що забезпечують загальний системний вплив на нервову систему організму завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній та нейротропній активності являється актуальним напрямом в фармацевтичній практиці.

Таким чином в дипломній роботі розглянуті найважливіші лікарські засоби, що діють на метаболізм та нервову систему людини, наведені відомості про фармакологічну дію лікарських засобів з бурштиновою кислотою та її солями, а також фармацевтичні препарати з фіксованою комбінацією. Особлива увага приділена лікарським засобам на основі етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Враховуючи корисні унікальні властивості бурштинової кислоти та сукцинатовмісних лікарських засобів, можна передбачити їх ефективне застосування сьогодні під час всесвітньої пандемії у боротьбі з коронавірусом COVID-19.

Дипломна магістерська робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків до кожного розділу, загальних висновків, переліку джерел посилання (43 найменувань) та додатка. Загальний обсяг магістерської роботи 65 сторінок комп'ютерного тексту (без додатка). Додаток 1 на 12 стор, 13 рис., 2 табл.

Апробація результатів дослідження.

Участь у міжнародних конференціях: The 5th International scientific and practical conference “Science, society, education: topical issues and development prospects” (April 12-14, 2020) SPC “Sci-conf.com.ua”, Kharkiv, Ukraine. 2020.

The 9th International scientific and practical conference “Scientific achievements of modern society” (April 28-30, 2020) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2020.

Публікації: Основні результати дипломної магістерської роботи представлені в наукових статтях в матеріалах міжнародних науково-практичних конференціях:

1. **Лисенко Ю. С.**, Пальчевська Т. А. Лікарські засоби на основі етилметилгидроксипіридину сукцинат / The 9th International scientific and practical conference “Scientific achievements of modern society” (April 28-30, 2020) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2020. 1175 p. Pp.160-166. URL:[http:// SPC Sci-conf.com.ua](http://SPC_Sci-conf.com.ua).
2. Пальчевська Т. А., **Лисенко Ю. С.**, Гула Л. Д., Ражик А. В. Застосування бурштинової кислоти та натрію сукцинату у фармації / The 5th International scientific and practical conference “Science, society, education: topical issues and development prospects” (April 12-14, 2020) SPC “Sci-conf.com.ua”, Kharkiv, Ukraine. 2020. 886 p. Pp. 683-687 ISBN 978-92-9472-193-8

Ключові слова: *бурштинова кислота, каталізатор Pd/АЦ, сукцинати, етилметилгидроксипіридин сукцинат.*