



МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ГУМАНИТАРНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «ЮУрГППУ»)

ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВЕННО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
КАФЕДРА ХИМИИ, ЭКОЛОГИИ И МЕТОДИКИ ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ

**Циклодекстрины как молекулярные контейнеры для решения задач
фармакологической химии**

**Выпускная квалификационная работа по направлению
44.03.05 Педагогическое образование (с двумя профилями подготовки)**

Направленность программы бакалавриата

«Биология. Химия»

Форма обучения очная

Проверка на объем заимствований:

75,28 % авторского текста

Работа рекомендована к защите
рекомендована/не рекомендована

«28» 05 2021г.

Зав. кафедрой Химии, экологии и методики
обучения химии

(название кафедры)

Ср Сутягин А.А.

Выполнила:

Студентка группы ОФ-501/068-5-1

Шагиева Элеонора Фаритовна Шагиева

Научный руководитель:

канд. хим. наук, доцент

Ср Сутягин Андрей Александрович

Челябинск

2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ	7
1.1 Клатратные соединения.....	7
1.2 Общая характеристика циклодекстринов.....	12
1.3 Методы получения соединений-включений с циклодекстринами	18
1.4 Комплексы включения циклодекстринов с лекарственными препаратами	24
Выводы по первой главе.....	30
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ	32
2.1 Определение связывания β -циклодекстрином ацетилсалициловой кислоты методом алкалометрии.....	32
2.2 Определение связывания β -циклодекстрином сульфаниламидного препарата методом нитритометрии.....	34
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МОЛЕКУЛЯРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	38
3.1 Исследование комплексов, образованных β -циклодекстрином и ацетилсалициловой кислотой	38
3.2 Исследование комплексов, образованных β -циклодекстрином и сульфаниламидом	39
Выводы по третьей главе	42
ГЛАВА 4. ВНЕДРЕНИЕ ПРОЕКТНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ	43

4.1 Проектно-исследовательская деятельность школьников в условиях реализации ФГОС	43
4.2 Индивидуальное сопровождение проектно-исследовательской деятельности обучающегося.....	45
4.3 Организация исследовательской работы обучающегося для изучения объектов супрамолекулярной химии	47
Выводы по четвёртой главе	51
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	52
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	54
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Методика алкалимитрического титрования.....	59
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Методика титрования методом нитритометрии	60
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 Оценочный лист наставника исследовательского проекта.....	61
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 Результаты представления учащимся проектной работы	67

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос качества и гарантии безопасного применения лекарственных препаратов выступает в качестве одного из важнейших в современной фармакологии. Это связано с ростом разнообразия продукции на рынке лекарственных средств, а также со средой, в которую поступает препарат от момента производства до его непосредственного воздействия в организме человека. Действующее вещество лекарства подвержено воздействию компонентов среды как при хранении, так и внутри организма. При этом важной является задача его защиты от негативного воздействия, а также содействие в точечной доставке лекарства в организме. Интерес также представляет снижение токсического действия препарата для подавления негативного побочного действия.

Одним из способов повышения качества лекарственных препаратов за счет снижения воздействия внешних факторов, обеспечения пролонгированного действия, а также осуществления транспортировки является инкапсуляция лекарства – его помещение в защитную оболочку. В качестве природной молекулы, способной выступать как контейнер для инкапсуляции, могут быть использованы циклодекстрины. Они способны образовывать комплексы с широким спектром молекул лекарственных препаратов, обеспечивая модификации качественных характеристик средств, обладающих лекарственным действием.

Циклодекстрины выступают в качестве уникальных природных объектов в области супрамолекулярной химии, предметом изучения которой являются молекулярные ансамбли, образованные в результате слабых межмолекулярных взаимодействий. Циклодекстрины, представляющие собой циклические олигосахариды, будучи «хозяином» обладают способностью включать в свою полость молекулы иных веществ, именуемых «гостями». Внешняя поверхность молекул циклодекстрина гидрофильна, а внутреннее пространство, размеры

которого соответствуют величине большого количества неорганических и органических соединений, гидрофобно. В итоге эти соединения могут связывать разнообразные вещества от малых молекул газов и неорганических солей до относительно крупных молекул органических красителей и стероидов.

Образование соединений включения изменяет физические и химические свойства молекулы «гостя». Происходит стабилизация соединений, повышается устойчивость к действию света, тепла и кислорода воздуха, увеличивается растворимость труднорастворимых веществ. Инкапсуляция в контейнеры циклодекстринов обеспечивает лекарству повышенную водорастворимость, предохранение от биоразложения, способствует снижению побочных эффектов, повышению длительности терапевтического действия, и, как итог, усилению эффективности фармакологической активности. За последнее время помимо «включения» были достигнуты успешные результаты при ковалентном «привязывании» лекарственных средств к циклодекстрину, что обеспечивает в ряде случаев возможность к созданию новых, более эффективных лекарственных форм за счет пролонгированного и целенаправленного действия. Таким образом, способность циклодекстринов образовывать с обширным спектром соединений молекулярные ансамбли, имеет определённую значимость в области фармацевтики.

Цель работы – изучить способность циклодекстринов связывать некоторые лекарственные препараты.

Задачи, необходимые для достижения поставленной цели:

1. По литературным данным изучить способность циклодекстринов к образованию комплексов включений с лекарственными препаратами и способы получения этих комплексов.

2. Провести изучение возможности связывания β -циклодекстрином лекарственных препаратов ароматического характера

на примере ацетилсалициловой кислоты и стрептоцида методом титриметрического анализа.

3. Сравнить между собой степень связывания β -циклодекстрином молекул ацетилсалициловой кислоты и сульфаниламида.

4. Разработать и осуществить сопровождение проектной деятельности обучающегося, посвящённой получению цеолитов, как представителей супрамолекулярных систем, и изучению их адсорбирующих возможностей.

Объектом исследования являются комплексы включения циклодекстринов.

В качестве предмета исследования выступает способность β -циклодекстрина образовывать клатратные соединения с лекарственными препаратами стрептоцид и аспирин.

Гипотеза исследования: β -циклодекстрин может выступать в качестве молекулярного контейнера для связывания лекарственных препаратов, таких как ацетилсалициловая кислота и стрептоцид. Связывание приведет к изменению реакционной способности препаратов, что может позволить провести определение комплексообразования методом титриметрического анализа.

Практическая значимость работы заключается в определении возможности инкапсуляции лекарственных препаратов для улучшения их фармакологических свойств. Используемый метод анализа возможности комплексообразования может быть использован в лабораторной практике как простой аналитический метод, а также для демонстрации образования соединений включений в рамках учебных предметов вузов и в проектной и научно-исследовательской деятельности школьников.

При выполнении работы использовались следующие методы:

- приготовление контрольных растворов,
- кислотно-основное титрование,
- нитритометрическое титрование.

ГЛАВА 1. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ

1.1 Клатратные соединения

В 1948 г. английский кристаллохимик Г. М. Пауэлл в своей работе «Клатратные соединения» ввёл термин «клатрат» для обозначения соединений β -гидрохинона, имеющего в кристаллическом каркасе полости в виде изометричных клеток, в которых располагаются молекулы-гости.

Клатраты (от лат. *clathratus* – замкнутый, окружённый со всех сторон) – это супрамолекулярные соединения, образующиеся при включении молекул одного вида (называемых гостями), в полости кристаллического каркаса, построенного из молекул другого вида (называемых хозяевами) или в полость одной большой молекулы-хозяина без образования какой-либо специфической химической связи между гостем и хозяином [21].

В 1949 г. немецкий химик В. Шленк ввёл термин «соединения включения» для обозначения канальных соединений мочевины и тиомочевины.

Первое время термин «клатрат» применялся только для клеточных соединений включения. В настоящее время наряду с термином «соединения включения» он используется независимо от формы полости и указывает на то, что между гостем и хозяином нет никаких специфических химических взаимодействий [34].

Проводя исследования структуры соединений гидрохинона с летучими компонентами (такими, как сернистый газ, хлороводород, бромоводород, аргон и ксенон), Герберт Пауэлл заметил, что они изоструктурны и состоят из существенно различных подсистем. Относительно жёсткой каркасной подсистемы из молекул гидрохинона, связанных между собой водородными связями (он назвал их молекулами-хозяевами) с полостями молекулярного размера, в которых и располагаются молекулы гостей. Последние в идеале могут быть

координационно насыщенными и не связаны с каркасом никакими силами, кроме слабых ван-дер-ваальсовых. Однако комплементарность (пространственное соответствие) гостевой и хозяйской подсистем приводит к тому, что клатратное соединение становится термодинамически более устойчивым, чем смесь из компонентов гостя и хозяина при тех же условиях.

Таким образом, Г. М. Пауэлл обнаружил, обработал и описал принципиально новую, более высокого уровня организацию химической материи. Были обнаружены соединения, в которых между гостевыми и хозяйскими молекулами существует слабое химическое взаимодействие (координато-клатраты), и соединения, в которых это взаимодействие достаточно сильное, однако пространственная комплементарность оказывает существенное влияние на свойства образующихся соединений (клатрато-комплексы, наиболее яркими представителями которых являются соединения солей щелочных металлов с краун-эфирами и криптандами) [6].

Молекулы гостя, в качестве которых чаще всего выступают инертные газы, низшие углеводороды, легкокипящие органические жидкости могут располагаться в полостях каркаса хозяина, в свою очередь построенного, например, из молекул воды (клатратные гидраты, в частности газовые гидраты) или гидрохинона [16].

Классификация клатратов

По форме полости клатраты классифицируются на:

- криптато-клатраты (полость в форме клетки),
- тубулато-клатраты (канальная полость),
- интеркалато-клатраты (слоистые соединения включения).

По характеру взаимодействия гость–хозяин соединения включения классифицируют как

- координато-клатраты (слабое химическое взаимодействие между гостевыми и хозяйскими молекулами),

– клатрато-комплекс (достаточно сильное пространственное взаимодействие между, однако пространственная комплементарность оказывает существенное влияние на свойства образующихся соединений).

По характеру связей в каркасе «хозяина» клатраты делятся на:

1. Решётчатые. Это клатраты, в которых каркас «хозяина» построен из молекул, связанных друг с другом относительно слабой специфической связью (чаще всего водородной). Молекула гостя в полостях такого каркаса окружена несколькими молекулами хозяина (например, шестью в гидрохиноновых и 20-34 в водных клатратах). При растворении или плавлении клатратное соединение данного типа разлагается.

2. Макромолекулярные. В клатратах данного типа каркас полностью построен на основе ковалентных связей, по этой причине в нем невозможно выделить молекулу хозяина и гостя, он как бы представляет собой макромолекулу. Примером таких соединений могут служить клатрасилы, в каркасах которых формульной единицей является диоксид кремния

3. Мономолекулярные. Хозяин этого типа клатратов представлен достаточно крупными молекулами, каждая из которых имеет одну или более полостей, которые предоставляют «место» молекулам-гостям. Особенностью мономолекулярных клатратов является то, что они в отличие от решётчатых и макромолекулярных, которые находятся только в кристаллическом виде, могут существовать в растворе [6].

Существуют различные способы получения клатратов, отличающиеся сложностью. Выбор того или иного метода главным образом зависит от структуры и химической природы как «гостя», так и «хозяина». «Хозяин» способен узнать «гостя» по таким характеристикам как форма, размер, конформация, хиральность, заряд и полярность молекулы. Такой процесс носит название «молекулярное распознавание».

Клатратные соединения могут быть получены в водных и неводных растворах, расплавах, в твердой и газовой фазе. Для того, чтобы клатрат образовался, необходимо выполнение двух условий:

- наличие взаимодействия между молекулами,
- перемещение участвующих в образовании молекул в пространстве [34].

Соблюдение первого условия определяет структуру и стабильность образующегося супрамолекулярного соединения, а второе – возможность образования этого соединения. Образование супрамолекулярных систем является самопроизвольным процессом, протекающим в результате смешения двух растворов, компоненты которых самоорганизуются в комплексы с определенной архитектурой.

Примером может служить образование катиона металла с краун-эфиром, протекающее в органическом растворителе. В гетерогенных системах образование клатратных комплексов протекает при наличии поверхностной диффузии. В твердых телах также возможно образование соединений включений, но только в том случае, если в твердом теле имеется свободный объем или при пластической деформации этого тела [13].

При синтезе супрамолекулярных комплексов может быть также использован метод замещения одним гостем другого, ранее включенного во внутреннюю полость «хозяина». Возможность такого замещения определяется стабильностью образующегося клатратного соединения. Связывание молекул в супрамолекулярные системы происходит за счет сил межмолекулярного взаимодействия, задающих этой системе определенное стереостроение [7].

Основным условием для образования устойчивого супрамолекулярного комплекса является полное совпадение размеров внутренней полости молекулы «хозяина» и молекулярных размеров

«гостя». В том случае, если размер молекулы гостя больше, чем размер внутренней полости хозяина, то образование комплекса не происходит.

Если же размеры «гостя» слишком малы, то такой комплекс будет очень неустойчив, так как он сможет закрепиться во внутренней полости «хозяина» только при высоком давлении [19].

В ряде случаев важную роль в образовании супрамолекулярных систем играют гидрофобные взаимодействия. Именно благодаря им образуются супрамолекулярные ансамбли циклодекстрина и кукурбитурила. Но чаще всего, межмолекулярные взаимодействия в супрамолекулярной системе, обеспечивающие образование супрамолекулярных систем, являются комбинацией нескольких типов взаимодействий.

Значимость клатратов всё больше набирает обороты в процессах разделения веществ и получения их в достаточно чистом виде. Клатратные соединения находят широкое применение в промышленности для выделения нормальных парафинов из нефтяных фракций, разделения ароматических углеводородов, осушки газов, опреснения воды и другие [11].

Клатраты используются в химическом анализе и для препаративного получения многих чистых веществ и даже для разделения рацематов. Образование клатратов используется в хроматографии, для хранения газов и высокотоксичных веществ, опреснения воды и разделения морских соединений, близких по свойствам, но отличающихся геометрией молекул, например, цис-транс-углеводородов.

Активно исследуется возможность применения клатратов на основе воды и металлоорганических каркасов для аккумуляирования и хранения водорода. В фармацевтической промышленности при производстве новых лекарственных форм широкое распространение получил метод комплексообразования [6].

1.2 Общая характеристика циклодекстринов

Циклодекстрины (от слова «декстроза» – старинного синонима слова «глюкоза»), также именуемые как декстрины Шардингера и декстрины циклоамилазы, впервые были получены в конце XIX в. Антуаном Вильерсом. Французский фармацевт выделил около трёх граммов кристаллоподобного вещества путём переваривания бактериями *Bacillus amylobacter* одного килограмма крахмала и назвал этот продукт «целлюлозином», которому позже было присвоено название «циклодекстрин». Состав данного соединения был определён как $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$. Полученный продукт был невосприимчив к кислотному гидролизу и не проявлял восстановительных свойств [41].

Основоположником химии циклодекстринов является австрийский биохимик Франц Шардингер, опубликовавший в 1903 г. доклад о том, что переваривание крахмала микроорганизмами, выжившими после термической обработки, привело к образованию в небольших количествах двух разных кристаллических продуктов, декстринов α и β (позднее α - и β -циклодекстрины), которые были описаны с учетом их недостаточной восстанавливающей способности и, по-видимому, были идентичны «целлюлозином» А. Вильерсона [38].

Во второй половине 30 гг. XX в. Г. Фрейденберг совместно с коллегами обнаружили, что кристаллические декстрины Ф. Шардингера содержат исключительно α -1,4-глюкозидные связи и построены из остатков мальтозы. Позднее в 1936 г. они высказались о циклическом строении данных веществ [40].

В 1948 г. было установлено, что циклодекстрины обладают способностью образовывать комплексы-включения [41]. В 1953 г. учёными Г. Фрейденбергом, Ф. Крамером и Х. Плинингером был получен патент на использование комплексообразования циклодекстринами, представляющий собой применение данных соединений в производстве

лекарственных препаратов с целью защиты от окисления, повышения растворимости, стабилизации летучих веществ и улучшения иных свойств [39].

В естественной среде образование циклодекстринов происходит путём распада крахмала при участии фермента циклогликозилтрансферазы, источником которого являются бактерии рода *Bacillus*, чаще всего вида *Macerans* и *Circulans* [35].

Крахмал представляет собой смесь двух полимеров: амилозы (построена из линейных или слаборазветвлённых цепочек остатков α -глюкозы,) и амилопектина (образована разветвлёнными цепочками). В ходе ступенчатого гидролиза крахмала на первой стадии образуются декстрины, разложение которых при участии гликозилтрансферазы ведёт к формированию линейных олигосахаридов путём разрыва цепи. Возникший олигосахарид подвергается циклизации, в результате чего возникает циклодекстрин [17].

В промышленности циклодекстрины были получены почти спустя век с момента их обнаружения. В конце XX столетия химическая компания «WackerChemie» стала первым европейским производителем циклодекстринов, и по сей день остаётся единственным предприятием, выпускающим все природные циклодекстрины. Преградой для активного производства декстринов Шардингера являлись следующие факторы: достаточно высокая себестоимость, недостаточность научно подтверждённой информации, а также неоконченные исследования токсичности данных соединений. В начале 1980 гг. в связи с открытием явления молекулярного распознавания и получения данных токсикологических исследований на рынке появились некоторые комплексы включения, в частности в виде лекарственных препаратов [43].

За последние несколько десятилетий были получены и охарактеризованы δ -, ϵ -, ζ -, η -, θ -циклодекстрины, образованные 9-13 остатками глюкопиранозы. Получены сведения о существовании

циклодекстринов, образованных большим количеством остатков глюкозы (до 31). Однако, макроциклы, содержащие в своём составе свыше 13 остатков глюкозы ввиду потери стабильной конформации лишены упорядоченной неполярной полости в структуре молекулы, в результате чего приобретают принципиально отличные физико-химические свойства [28].

Помимо максимально допустимого количества остатков глюкозы в составе структурно упорядоченных молекул циклодекстринов имеется минимальное ограничение. Не менее чем 6 остатков глюкопиранозы должны образовывать молекулу циклодекстрина по причине стерических затруднений [30].

Различают природные циклодекстрины трех типов: α -циклодекстрин, β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин, называемые циклодекстринами первого поколения или иначе родительскими циклодекстринами (рисунок 1). α -, β - и γ -циклодекстрины содержат шесть, семь или восемь глюкопиранозидных единиц соответственно [25].

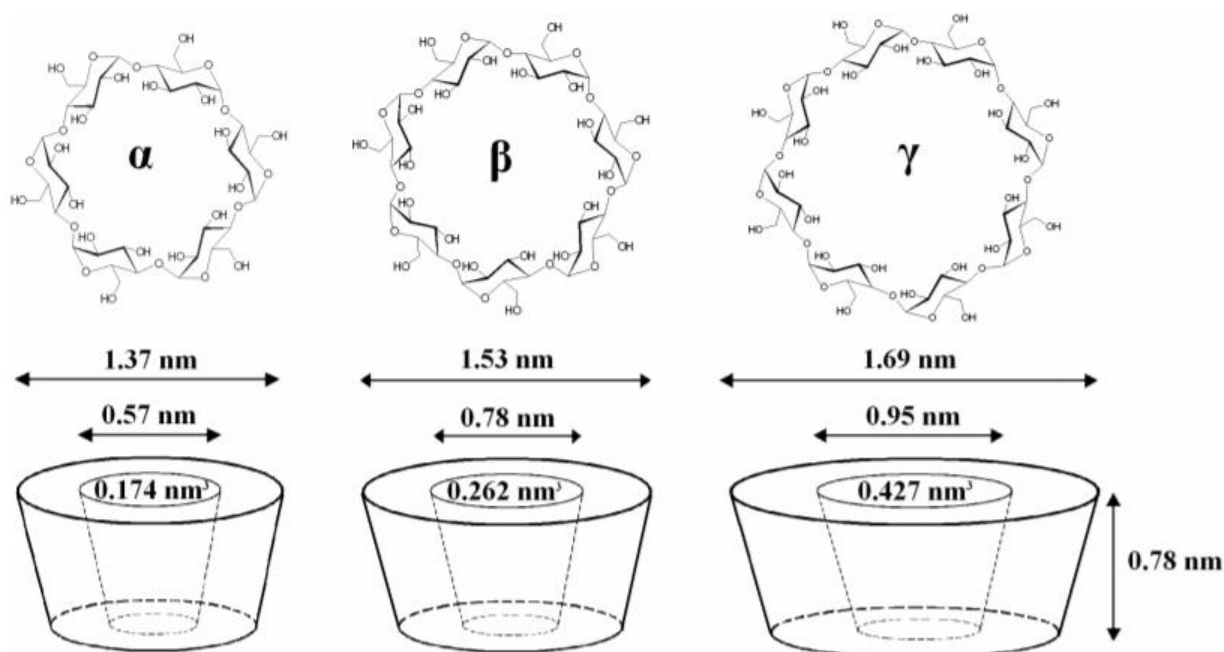


Рисунок 1 – Структура трёх основных циклодекстринов (α , β и γ)

Если подвергнуть кристаллизации разные виды циклодекстринов из соответствующего водного раствора, то образуются кристаллы уникальных форм. Так, α -циклодекстрины дают кристаллы в виде гексагональных пластинок, β -декстрины – моноклинные параллелограммы, при кристаллизации γ -декстрина образуются квадратные призмы. [31].

Самый доступный, относительно дешёвый и, как правило, наиболее эффективный в использовании среди трёх форм – β -циклодекстрин.

Основные свойства этих циклодекстринов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика основных природных циклодекстринов

Параметр	α -циклодекстрин	β -циклодекстрин	γ -циклодекстрин
Число глюкозных остатков в цикле	6	7	8
Молекулярная масса	972	1135	1297
Растворимость в воде (г/100мл) при 20 °С	10,1	1,55	23,2
при 30 °С	16,0	2,25	38,5
при 40 °С	25,6	3,52	63,5
при 25 °С в смесях:			
этанол – вода 50/50 %	0,9	1,3	2,1
ацетон – вода 50/50%	1,9	0,3	0,5
Диаметр полости, Å	$5,0 \pm 0,3$	$6,25 \pm 0,25$	$7,9 \pm 0,4$
Высота тора, Å	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$
Диаметр тора по периферии, Å	$14,6 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,4$	$17,5 \pm 0,4$
Объём внутренней полости, Å ³	174 + 176	262 + 346	472 + 510
Физический объём полости в навеске ЦД (мл): в 1 моле	104	157	256
в 1 г	0,1	0,14	0,2
Частичный молярный объём в растворах, мл·моль ⁻¹	611,4	703,8	801,2

Нативные циклодекстрины представляют собой кристаллические, гомогенные и негигроскопичные вещества, молекулы которых имеют вид торообразных макроколец. Кольцо, составляющее циклодекстрин, фактически представляет собой конический цилиндр, имеющий очертания бублика или усеченного конуса в форме венка [38]. Полость молекулы

выстлана атомами водорода и гликозидными кислородными мостиками. Неподелённые электронные пары кислородных мостиков направлены внутрь полости, создавая тем самым в этом пространстве высокую концентрацию электронов [27].

Рентгеновские структуры дают представление о том, что в молекуле циклодекстрина вторичные гидроксильные группы (C_2 и C_3) расположены на более широком краю кольца, а первичные гидроксильные группы (C_6) на другом краю – более узком (рисунок 2). Также установлено, что неполярные атомы водорода C_3 и C_5 и эфироподобные атомы кислорода находятся внутри торообразной молекулы.



Рисунок 2 – Схематичное изображение строения циклодекстрина

Ввиду такого строения внешняя сторона молекулы приобретает гидрофильные свойства, что обуславливает её растворимость в воде. Неполярная полость, образующая гидрофобную матрицу, в свою очередь описывается как «микрорегетерогенная среда» [30].

Циклодекстрины обладают способностью образовывать комплексы включения. Проникновение и расположение органического субстрата внутри макроциклической полости реализуется в соответствии с

принципами структурной и энергетической комплементарности и включает в себя следующие этапы:

- изменение конформации циклодекстрина;
- высвобождение молекул воды, изначально располагавшихся в полости циклодекстрина;
- непосредственное проникновение гостя в полость хозяина и образование комплексов за счет не валентных взаимодействий (ван-дер-ваальсовы, гидрофобные, электростатические и стерики взаимодействия, водородное связывание, перенос заряда, стерические эффекты) [19].

Благодаря оригинальным свойствам и физико-химическим свойствам циклодекстрины обладают рядом преимуществ в системе доставки лекарств:

1. Молекулы циклодекстринов обладают потенциальными реакционными сайтами для разнообразной химической модификации.
2. Циклодекстрины с различными объемами полости способны инкапсулировать гостевые молекулы различных размеров.
3. Природные циклодекстрины относятся к биосовместимым и биоразлагаемым веществам.
4. Циклодекстрины и их производные способны многократно увеличивать растворимость трудно растворимых в воде препаратов и повышать их биодоступность.
5. Комплексообразование с циклодекстринами предотвращает раздражающее действие препаратов на слизистые, снижает токсичность, маскирует неприятный вкус и запах, что важно при разработке лекарственных форм для детей.
6. Варьирование различных циклодекстринов и их модифицированных производных, а также их комбинирование с другими носителями в системах доставки лекарств позволяют регулировать скорость и степень высвобождения препаратов.

7. Лекарственные средства, включенные в комплексы с циклодекстринами и их производными, устойчивы к воздействию деструктивных факторов (окислению, ферментативному расщеплению, избыточной гигроскопичности твердых субстанций, улетучиванию и т.д.), что многократно повышает их стабильность и увеличивает гарантийные сроки хранения [13].

Внимание фармацевтических компаний к комплексам циклодекстринов постоянно растёт. В связи с этим в последнее время, эти соединения выступают в качестве наиболее пристально изучаемых объектов в химии. Исследования комплексов включений циклодекстринов принесли определённые плоды, так, например, были обнаружены эффекты повышения растворимости органических молекул в составе комплексов с циклодекстринами, увеличение их стабильности в среде физиологических жидкостей и при хранении, а также наблюдалось улучшение вкусовых качеств, усиление фармакологической активности, снижение побочных эффектов и тому подобное [35].

1.3 Методы получения соединений-включений с циклодекстринами

Существуют различные способы синтеза соединений включений циклодекстринов. От выбора того или иного метода будут зависеть свойства полученного продукта, такие как растворимость, вязкость, а также стабильность комплекса. В фармакологии отдают предпочтение определённому методу в зависимости от того, для каких целей предполагается использовать препарат, а также от планируемой отпускной цены. Кроме того, сам метод должен отвечать масштабам синтеза (производство в лаборатории или промышленности), а также требуемым параметрам [12].

Все способы синтеза похожи друг друга, единственное отличие – последовательное уменьшение используемого количества воды. Вода играет особую роль при образовании комплексов, поскольку, являясь

движущей силой для включения гидрофобного гостя в гидрофобную полость циклодекстринов, она представляет собой среду для растворения как циклодекстрина, так и «гостя». В ряде случаев наличие воды служит для поддержания целостности комплекса. Вода присутствует в кристаллах комплекса и может участвовать в образовании водородных связей между гидроксилами соседних молекул циклодекстрина, образуя клетку, в которую заключен «гость».

Комплексы включения получают с использованием различных термомеханических техник. Клатраты могут быть образованы при смешивании веществ в различных состояниях: кристаллическом, в суспензиях или растворах. В роли среды для осуществления реакции комплексообразования обычно выступает вода, помимо неё также допускается использование смеси с различными растворителями неводной природы [22].

Для получения комплексов включений используется основное молярное соотношение циклодекстрина и гостя в реакционной смеси, составляющее 1 : 1. Базовое соотношение может быть иным, что зависит как от размеров молекул «гостя», так и от типа циклодекстрина [13].

Метод сорастирования

Данный метод может быть использован при производстве комплексов включений на базе лаборатории. Суть данного способа состоит в процессе перетиравания смеси циклодекстрина с веществом «гостя» (в ступке с использованием пестика) с добавлением минимальных количеств воды. Продолжительность вымешивания определяется свойствами используемого субстрата. По завершении реакции комплексообразования смесь высушивают без использования какой-то обработки или же промывают небольшим количеством воды, после чего отфильтровывают или центрифугируют. Готовый и высушенный в эксикаторе порошок просеивают через сита и хранят в плотно закупоренной таре [37].

Метод сублимации

Подобный способ является модификацией метода сорастирания. Метод сублимации применяется в промышленности для производства комплексов включения с термонеустойчивыми соединениями. На начальном этапе готовят смесь циклодекстрина и вещества «гостя», к которой в последующем добавляют небольшое количество буферной смеси. Раствор «хозяина» и «гостя» увлажняется, а затем его перетирают до состояния гомогенной суспензии, которую замораживают и лиофилизируют [23].

Полученный препарат комплекса включения просеивают, упаковывают в герметичную тару и хранят при температуре 20-25 °С. Главный недостаток данного способа – вынужденное использование больших количеств как воды, так и циклодекстрина [33].

Метод соосаждения

В условиях лаборатории в основном используют именно этот метод. Обязательным условием использования этого способа является то, что комплекс β -циклодекстрина с «гостем» должен обладать меньшей растворимостью по сравнению с исходным веществом «гостя», для растворения которого используется вода. В том случае, если «гость» нерастворим в воде, используют органические растворители. При этом, перед процессом комплексообразования происходит экстракция в водный раствор циклодекстрина. И в том, и в другом случае получившийся осадок высушивают посредством нагревания, лиофилизации или распылительной сушки. Полученный продукт хранят при температуре 25 °С и относительной влажности воздуха 40-50 %. Если в качестве субстрата будет выступать термоустойчивое вещество, наличие β -циклодекстрина в растворе составит до 20 % [36].

Подобный метод даёт возможность получить достаточно чистый продукт в кристаллическом виде. Негативной стороной данного метода является тот факт, что при использовании органических растворителей

может наблюдаться снижение степени включения целевого вещества в состав комплексов, а также наличие трудности с производством препарата в больших масштабах на производстве. Также возникает значительная проблема, связанная с обработкой и утилизацией больших объемов остаточных компонентов смеси, однако эта вопрос может быть решён путём организации безотходного производственного процесса с циклическим использованием [5; 26].

Получение клатратов путём смешивания твёрдых циклодекстрина и «гостя».

При использовании твёрдых веществ осуществляют перемешивание и (или) запекание кашиц или паст, содержащих «гость» и «хозяин» с участием небольшого количества воды (рисунок 3). Наличие воды обязательно для получения клатратов со многими «гостями», поскольку сухой β -циклодекстрин, лишённый кристаллической воды, обладает способностью к связыванию только молекул, не превышающих размер ацетона. Время смешивания подбирается экспериментально.

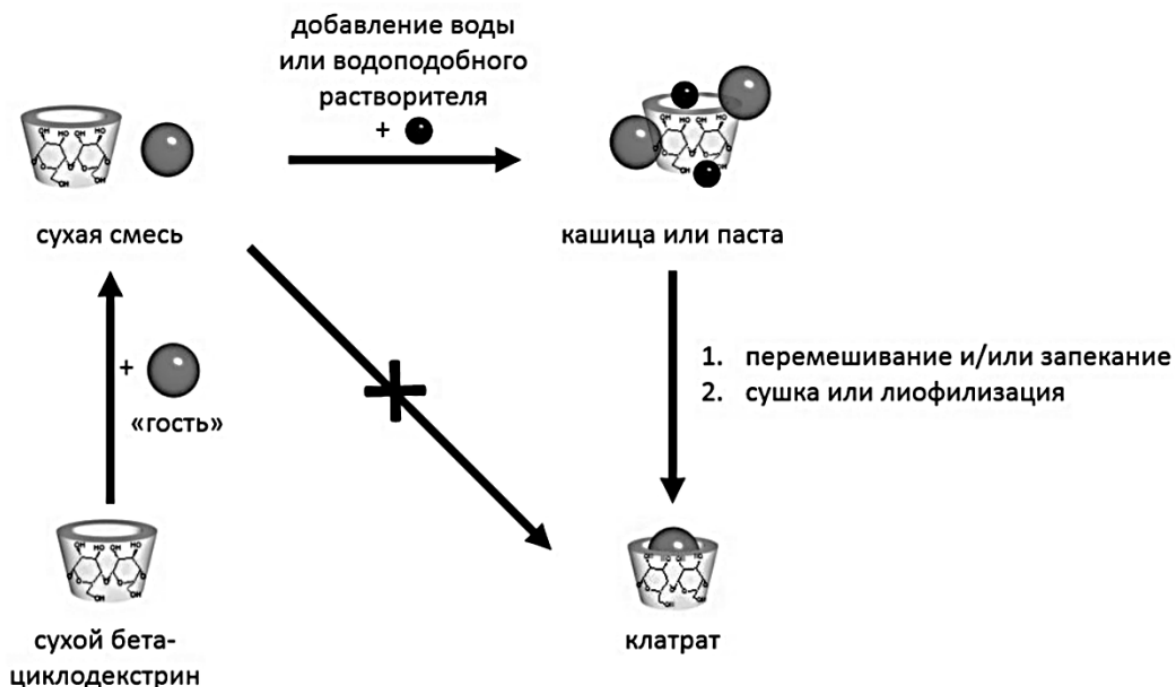


Рисунок 3 – Схема приготовления клатратов β -циклодекстрина с помощью перемешивания и (или) запекания кашиц или паст

Содержание воды в технической массе при перемешивании или запекании кашиц достигает 40-45 %, а при использовании пасты – 20-30 %. Наряду с этим появляется потребность в комбинировании соотношения всех компонентов, поскольку природа «гостя» может оказывать существенное влияние на вязкость продукта. Полученный влажный клатрат может осушаться тем же способами, что и при соосаждении.

Данный способ может быть представлен как модификация метода соосаждения из раствора. Основное отличие состоит в том растворение циклодекстрина происходит не сразу, а постепенно. Однако, процесс образования комплекса по-прежнему происходит в водном растворе. Явным превосходством этого вариант является относительно небольшое количество используемой воды, а недостатком – увеличение времени реакции и необходимость индивидуального подбора условий и соотношений реагентов в случае каждого «гостя» [13].

Метод сухого помола

Используя некоторые субстраты, комплексы включения могут быть получены в ходе совместного перемешивания в условиях нормальной температуры. При смешивании сухих компонентов целевое вещество добавляют к порошку циклодекстрина, перемешивают, а затем перемалывают с течение длительного времени в специальных блендерах.

Следование данному методу при работе с маслами или жидкими веществами оказывается плодотворным. Главным достоинством такого способа получения комплексов включений является то, что вода не добавляется в реакционную смесь, а используется только при промывке готового продукта. Слабыми сторонами подобного метода являются наличие риска спекания смеси при масштабном производстве, недостаточно эффективное перемешивание реагентов, а также необходимость ощутимых затрат времени на обработку продукта [32].

Метод нейтрализации

Подобный метод используется при получении комплексов включений циклодекстрина с ионизирующимися веществами. Целевое вещество при данном способе вносится в раствор циклодекстрина с кислотным или щелочным значением рН (для оснований используется кислая среда, для кислот – щелочная). После тщательного перемешивания раствора рН среды требуется изменить с целью снижения растворимости вещества «гостя». В результате в реакционной смеси начинает образовываться осадок комплекса включения. Путём проведения синтеза таким вариантом был получен комплекс включения терфенадин : β -циклодекстрин с молярным соотношением 1 : 2. Целью данного синтеза стало увеличение биодоступности препарата и усиление его антигистаминного действия [24].

Метод герметичного нагревания

При данном способе компонент «гостя» и циклодекстрин помещают в стеклянный сосуд в отсутствии воды или с очень низким её содержанием. После герметизации сосуд ставится в термостат на 2-3 ч при температуре 100-150 °С. У полученного комплекса включения может наблюдаться частичная кристалличность, однако, его растворимость значительно увеличивается [29].

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее широко используемым способом получения комплексов включений циклодекстринов является метод соосаждения, а также некоторые модификации этого варианта, требующие, например, меньшего участия воды. При использовании данного метода есть возможность в результате получить достаточно чистый продукт, а с негативными сторонами можно, пусть и с определёнными усилиями, но справиться.

1.4 Комплексы включения циклодекстринов с лекарственными препаратами

В современном мире фармакологические компании предлагают всё новые и новые препараты с целью борьбы с тем или иным недугом. Ими ведётся как изготовление новых лекарственных средств, так и улучшение уже существующих веществ, обладающих лечебными свойствами.

Одним из способов модификации лекарственных препаратов является создание комплексных включений с использованием циклодекстринов, в результате чего на свет появляется новый, улучшенный препарат, превосходящий по характеристикам своего предшественника.

Первый выпущенный на рынок фармацевтический продукт на основе β -циклодекстрина был произведен в Японии в 1976 г. одной из крупнейших фармацевтических компаний Ono Pharmaceutical. Данное средство носило название Prostaton ETM и отпускалось в виде таблеток для сублингвального приёма. В этот же период была выдвинута новая медицинской концепция, основанная на контролируемой доставке лекарств с использованием специальных носителей природного или синтетического происхождения, из которых фармакологически активное вещество высвобождается в заданном режиме и необходимых количествах. С тех пор циклодекстрины и их производные, как биосовместимые вспомогательные вещества заняли прочные позиции в создании платформенных технологий доставки лекарств [13].

Комплекс с силибинином

Группа изобретателей, действующих на благо немецкой фармацевтической компании Madaus AG, запатентовали разработку по получению комплекса силибинина с циклодекстрином.

Новые комплексы, включающие силибинин и циклодекстрин, показывают более высокую биологическую активность в сравнении с

одиноким силибинином, что делает их весьма перспективными в лечении различных гепатотоксических состояний.

Силибинин – один из изомеров (точнее, изомер присутствует в нем в значительном количестве), представляющий силимарин (природная композиция биологически активных веществ, содержащихся в плодах расторопши пятнистой и состоящая из семи флаволигнанов) и имеющий формулу:

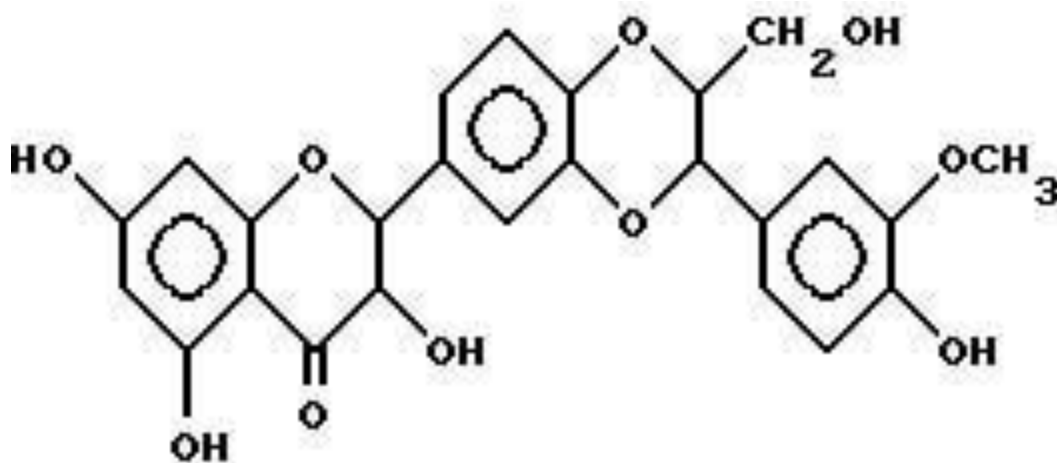


Рисунок 4 – Формула силибинина

Силибинин в сопровождении различных добавок в определенных отношениях проявляет значительную антигепатотоксичную активность с особой активностью при некоторых патологиях.

Было обнаружено, что силибинин, обработанный циклодекстрином (представляющим фракцию, содержащую α -, β - и γ -циклодекстрин и их соответствующие производные – в основном, O-C₁-C₄-алкил- и гидроксигруппированные производные) образует новый комплекс, который в сравнении с изомером силибинина обладает повышенной биологической активностью [46].

Комплекс с пироксикамом

В 2003 г. изобретательнице Андреа Капоки в рамках деятельности итальянской компания Chiesi farmaceutici, специализирующейся на исследованиях, разработке и продаже инновационных препаратов в области респираторной терапии и препаратов специального назначения,

удалось получить соединение включения пироксикама с β -циклодекстрином. В настоящее время данный комплекс как лекарственное средство имеет название «Брексин». Каждая таблетка этого лекарства содержит пироксикам β -циклодекстрин, который эквивалентен 20 мг чистого пироксикама. Данный препарат относится к нестероидным противовоспалительным средствам.

Комплекс включения пироксикама с β -циклодекстрином был получен следующим образом: водный раствор двух компонентов подвергали процессу замораживания с очень высокой скоростью, после чего высушивали. Получаемый продукт отличается улучшенными физико-химическими, технологическими и биофармацевтическими свойствами по сравнению с препаратом в чистом виде.

Пироксикам слабо растворим в воде (0,003 % при pH 5, 37 °C) и проявляет низкую поверхностную смачиваемость (угол контакта с водой 76 °) и имеет прочную кристаллическую решетку.

Поскольку указанная молекула проявляет хорошие характеристики проницаемости через мембраны, ее низкая растворимость является ответственной за медленную скорость растворения в желудочно-кишечных средах, что в свою очередь приводит к низкой абсорбции и замедляет начало действия. Медленное растворение может также обострять местные побочные эффекты, связанные с лекарством (например, раздражение желудка). Эффективный способ преодоления проблем, связанных с низкой растворимостью пироксикама, заключался в приготовлении комплексов включения с циклодекстринами.

Предклинические и клинические исследования показали, что соединение включения пироксикам- β -циклодекстрин (П β CD) характеризуется более быстрой и более эффективной оральной абсорбцией, чем абсорбция одного пироксикама. В частности, биодоступность активного ингредиента в показателях скорости, а также степень абсорбции за первые два часа значительно улучшаются.

Более быстрое начало действия делает П β СД особо эффективным в качестве анальгетика, т.е. для лечения таких заболеваний, как зубная, посттравматическая и головная боли, а также дисменореи.

Успешные результаты, достигнутые при применении циклодекстрина, основываются на том факте, что путем комплексообразования можно получить устойчивую аморфную структуру. Поскольку аморфная форма имеет большую площадь поверхности и ее энергия решетки намного меньше, чем у кристаллов, то и смачиваемость, и растворимость в воде пироксикама возрастают.

Более того, путём исследований раман-спектров было также показано, что пироксикам в соединении включения с β -циклодекстрином предполагает цвиттерионную структуру с положительным и отрицательным зарядами, делокализованными подобно тому, как у гидрата псевдополиморфа (рисунок 5).

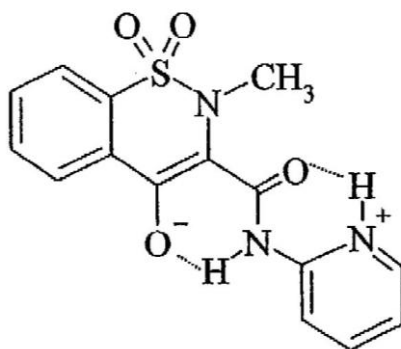


Рисунок 5 – Возможная резонансная форма псевдополиморфа

Данная структура является стабилизированной благодаря химическому взаимодействию с β -циклодекстрином путем электростатических и водородных связей. Дипольный характер цвиттерионной структуры улучшает растворимость и скорость растворения пироксикама и таким образом быстроту его абсорбции.

Технической проблемой при изобретении данного комплекса на тот момент стало получение хороших характеристик таблеток, приготовленных с комплексом, а именно скорости растворения при переходе от лабораторного к промышленному масштабу [45].

Комплекс с карбамазепином

Карбамазепин – противоэпилептическое лекарственное средство и нормотимик из группы производных карбоксиамида. В основном используется в качестве противосудорожного препарата при больших судорожных припадках. Применение карбамазепина осложняется неполным, медленным и переменным всасыванием, а также обширным связыванием с белками и индукцией его собственного метаболизма.

Результатом трудов сотрудника американской фармакологической компании Lundbeck Inc. Джеймса Клойда стало изготовление комплекса включения карбамазепина-циклодекстрина, полученного путём смешивания модифицированного циклодекстрина и карбамазепина в физиологически приемлемой жидкости. Модифицированные циклодекстрины включают 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин и сульфонилциклодекстрины.

Устойчивые комплексы включения карбамазепина с циклодекстринами имеют высокую растворимость в воде по сравнению с препаратом, не включённым в комплекс. Получившееся соединение карбамазепина с циклодекстринов являются полностью биологически доступными, доставляя 100 % дозы в кровоток, что отличает его от твердых пероральных лекарственных форм. Кроме того, комплексы включения можно вводить пациенту, страдающему генерализованными тоническими-клоническими или другими острыми судорогами через периферический, а не пероральный путь. Комплексам включения карбамазепина-циклодекстрина удалось осуществить достаточно неудовлетворенную медицинскую потребность в стабильной инъекционной композиции карбамазепина, которая преодолевает ограничения плохо растворимых и переменным абсорбируемых пероральных вариантов [44].

Эффективность образования комплекса со стрептоцидом

Студентами Гродненского государственного аграрного университета был поставлен эксперимент по изучению возможностей изменения таких свойств стрептоцида как эффективность и продолжительность действия при образовании комплекса с β -циклодекстрином. В ходе исследований было проведено сравнение интенсивности развития кишечной палочки (*Escherichia coli*) при добавлении в питательную среду роста повышающихся концентраций стрептоцида и его комбинации с β -циклодекстрином. В роли контрольной пробы выступала сахароза в эквивалентной концентрации.

Результаты, полученные по итогу эксперимента, указали на то, что взаимодействие циклодекстрина и стрептоцида увеличивает специфическую антибактериальную активность последнего в отношении золотистого стрептококка. Число жизнеспособных клеток *Staphylococcus aureus* при обработке комплексом стрептоцида с β -циклодекстрином, уменьшилось в 3,8 раза по сравнению с количеством клеток, обработанных чистым препаратом. В итоге биодоступность стрептоцида повышается, что позволяет использовать его в меньших, а, следовательно, в более безопасных количествах [8].

Получение синтетического соединения из β -циклодекстрина и ацетилсалициловой кислоты.

Было изучено влияние синтезированного химического соединения из β -циклодекстрина и ацетилсалициловой кислоты на течение воспаления, спровоцированного формалином. Для постановки эксперимента применялось соединение, синтезированное на кафедре органической химии Московского государственного педагогического института путем ковалентного сшивания остатков ацетилсалициловой кислоты с остовом β -циклодекстрина (рисунок 6). Вещество представляет собой желтоватый порошок, умеренно растворимый в воде.

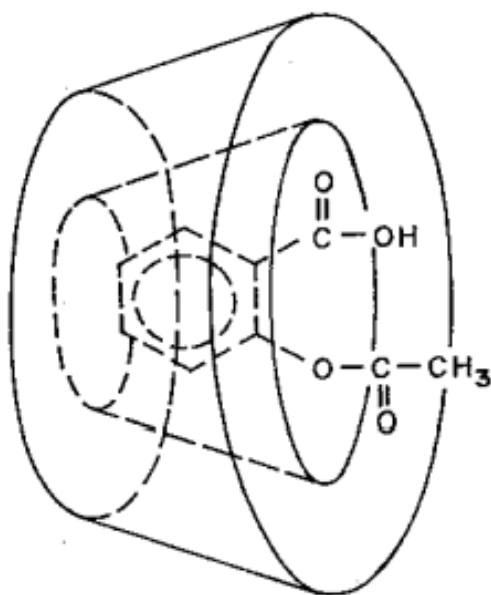


Рисунок 6 – Комплекс β -циклодекстрина с ацетилсалициловой кислотой

В ходе исследования было установлено, что новое синтезированное соединение из β -циклодекстрина и ацетилсалициловой кислоты обладает выраженной противовоспалительной активностью [14].

Таким образом, связывание циклодекстринами лекарственных средств, как правило, ведёт к появлению улучшенной модификации препарата. Это повышает уровень растворимости и способствует увеличению биодоступности.

Однако, существуют данные, что многие препараты либо не в состоянии образовывать комплексы с циклодекстринами, либо это слияние не ведёт к заметным улучшениям. Также, определённые циклодекстрины имеют ограничения по использованию в фармацевтике.

Выводы по первой главе

Циклодекстрины являются активно изучаемыми и широко применяемыми объектами супрамолекулярной химии. Ввиду особого строения молекул, а именно наличия внутренней гидрофильной поверхности и сквозной гидрофобной полости, эти соединения способны

образовывать клатраты с большим количеством как неорганических, так и органических молекул.

Существуют различные методы по получению соединений-включений, в которых роль «хозяина» отводится циклодекстринам. Выбор того или иного способа синтеза зависит от требуемых конечных свойств препарата. Каждый из возможных вариантов имеет собственные как положительные, так и негативные стороны.

Наиболее эффективным и часто используемым природным циклодекстрином является β -циклодекстрин. Особое практическое значение имеют комплексы-включения, образованные β -циклодекстрином и лекарственными препаратами. В результате такого взаимодействия «доставка» лечающего средства становится наиболее легкодоступной и эффективной. Существуют данные по успешному совершенствованию некоторых лекарственных препаратов, среди которых присутствует стрептоцид и ацетилсалициловая кислота.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ

Для проведения исследований возможности связывания лекарственных препаратов циклодекстрином был использован коммерческий продукт β -циклодекстрин фирмы «Merck», предварительно высушенный в вакуум-эксикаторе над фосфорным ангидридом в течение 2 недель.

2.1 Определение связывания β -циклодекстрином ацетилсалициловой кислоты методом алкалометрии

В качестве одного из объектов исследования – лекарственных препаратов, импортируемых в полость циклодекстрина, выбрана ацетилсалициловая кислота (аспирин).

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) – лекарственный препарат, действующий как противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее и антиагрегационное средство. Лечение ацетилсалициловой кислотой выступает как эталон в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза. Данное соединение плохо растворяется в воде, легко растворимо в спирте, растворимо в хлороформе, эфире, а также в растворах едких и углекислых щелочей [10].

Существенным недостатком данного препарата является неселективность его действия: инактивируя тромбоциты, препарат одновременно отрицательно влияет на синтез веществ – протекторов желудка, печени, почек, костного мозга. Одним из последствий длительного приема аспирина выступает язва желудка. «Желудочная токсичность» выступает как причина необходимости фармакологических модификаций данного лекарственного препарата. В качестве приемов

снижения негативного действия используют создание растворимых форм препарата, форм с контролируемым высвобождением за счет создания покрытий, покрытых форм, а также использования комбинированных препаратов аспирина с антацидами, например, гидроокись магния. Считается, что препараты, защищенные кишечнорастворимой оболочкой или комбинированные с гидроокисью магния, менее гастротоксичны из-за ослабления прямого раздражающего действия кислоты на слизистую желудка. Можно предположить, что молекула циклодекстрина, включая в свою полость молекулу ацетилсалициловой кислоты за счет ароматического фрагмента, будет также способствовать снижению раздражающего действия данного препарата.

Для проведения эксперимента по связыванию ацетилсалициловой кислоты циклодекстрином взят препарат «Аспирин», отпускаемый в виде таблеток белого цвета для перорального применения. Масса действующего вещества составляет 500 мг. Для количественного определения связывания использовали метод алкалометрического титрования.

Метод алкалометрии заключается в непосредственном титровании раствора кислоты щелочью, в результате которого происходит кислотно-основное взаимодействие, сопровождающееся связыванием протонов кислоты эквивалентным количеством гидроксид-анионов щелочи (рисунок 7) [4].

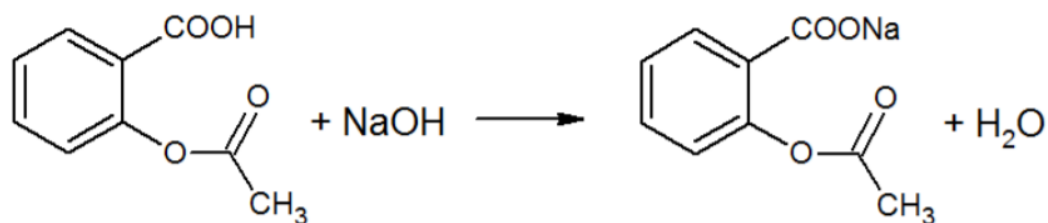


Рисунок 7 – Уравнение реакции, протекающей в ходе титрования

Лекарственный препарат, предварительно переведенный в порошкообразное состояние путем растирания, растворяли в спирте при температуре не выше 10° для предотвращения гидролиза

ацетилсалициловой кислоты. Точку эквивалентности устанавливали с помощью внутреннего индикатора – фенолфталеина. При анализе использовали методику, описанную в приложении 1.

Количественное определение препарата осуществлялось в двух пробах: контрольной – в чистом препарате, и опытной – с добавлением порошка циклодекстрина на этапе растворения субстанции в мольном соотношении с препаратом 1 : 1,1.

С целью включения ацетилсалициловой кислоты в полость молекулы циклодекстрина навеску лекарственного препарата, равную 0,3 г (1,66 ммоль) аналогичную контрольной пробе, растворяли в 10 мл нейтрализованного этилового спирта и добавляли 1,680 г (1,48 ммоль) β -циклодекстрина. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную спиртовую суспензию отфильтровывали и в фильтрате определяли количественное содержание ацетилсалициловой кислоты ацидиметрическим методом.

2.2 Определение связывания β -циклодекстрином сульфаниламидного препарата методом нитритометрии

Сульфаниламиды – группа лекарственных препаратов, используемых в качестве противомикробного средства. Данные вещества в химическом отношении представляют собой производные амида сульфаниловой кислоты. Отличительной чертой данных соединений является способность к бактериостатическому действию, что выражается в способствовании задержке роста и делению чувствительных к ним микроорганизмов [18].

Для проведения исследования был выбран препарат «Стрептоцид белый», отпускаемый в виде белого мелкокристаллического порошка для наружного применения с целью лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых чувствительными к данному препарату

бактериями. Содержание действующего вещества в препарате составляет 2 г. Соединение мало растворимо в воде, легко растворимо в кипящей воде и разбавленной соляной кислоте, а также в растворах едких щелочей и ацетоне, трудно растворимо в спирте, практически не растворимо в эфире и хлороформе.

Одним из недостатков сульфаниламидных препаратов является их плохая растворимость в воде. Решение этой проблемы достигается модификацией атома азота электроноакцепторными заместителями с переводом соединений в водорастворимые натриевые соли. В то же время, можно ожидать, что включение препарата в полость циклодекстрина также будет способствовать повышению водорастворимости.

Для количественного определения связывания стрептоцида с циклодекстрином применяли метод нитритометрии, используемый на практике для количественного определения сульфаниламидных препаратов, молекулы которых содержат свободную ароматическую аминогруппу. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения (рисунок 8).

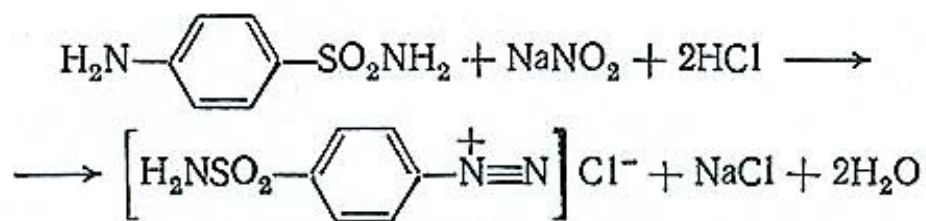


Рисунок 8 – Уравнение реакции, протекающей в ходе титрования

В качестве титранта используют 0,1 М раствор нитрита натрия. Титрование проводят в присутствии бромид калия при температуре не выше 18-20 °С. Бромистый калий выступает в роли катализатора процесса диазотирования, а охлаждение реакционной смеси в свою очередь способствует снижению потерь азотистой кислоты и препятствует разложению соли диазония.

Точку эквивалентности определяют посредством внешнего индикатора – йодкрахмальной бумаги: избыточная капля титранта реагирует с иодидом калия йодкрахмальной бумаги в кислой среде с образованием молекулярного йода, вследствие чего происходит посинение индикаторной бумаги согласно уравнению 1.



Как и в случае изучения связывания аспирина анализ проводился в двух пробах: контрольной – определение количественного содержания действующего вещества в чистом препарате, и опытной – с добавлением циклодекстрина. Эксперимент был поставлен тремя способами, отличие которых состояло в объёме используемой воды.

В первом случае количественное определение осуществлялось строго по методике, описанной в приложении 2. Данный вариант подразумевает использование около 70 мл воды, 1/7 часть которой расходуется на растворение лекарственного средства. При анализе опытной пробы был использован раствор циклодекстрина, что обуславливает присутствие дополнительного количества воды.

Особенность второго варианта заключалась в использовании воды только с целью растворения стрептоцида, однако в случае с опытной пробой также использовался раствор циклодекстрина.

Согласно третьему способу при анализе контрольной пробы лекарственное средство растворяли не в воде, а в 96 %-ном растворе этилового спирта. Для связывания стрептоцида и циклодекстрина в свою очередь использовался тот же метод, что и при анализе образования комплекса с ацетилсалициловой кислотой, который полностью исключает использование воды.

Для проведения анализа 0,25 г (1,45 ммоль) навески лекарственного препарата растворяли в 10 мл спирта в стакане объёмом 50 мл, после чего добавляют 1,953 г β-циклодекстрина (1,72 ммоль). Таким образом, мольные соотношения сульфаниламид : циклодекстрин составили 1 : 1,2.

Суспензию перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 2 часов, отфильтровывали, в фильтрате определяли количественное содержание стрептоцида путём добавления соляной кислоты и бромида калия, титруя охлаждённую смесь раствором нитрита натрия до появления аналитического сигнала.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МОЛЕКУЛЯРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ходе постановки эксперимента было проведено исследование возможности связывания β -циклодекстрином двух лекарственных препаратов: «Аспирин» (действующее вещество – ацетилсалициловая кислота) и «Стрептоцид белый» (действующее вещество – сульфаниламид).

Получение соединения включения проводили в спиртовой суспензии «циклодекстрин – лекарственный препарат» с двухчасовым перемешиванием при комнатной температуре с последующим отделением циклодекстриновой составляющей путем фильтрования. В фильтрате определялось остаточное количество лекарственного средства, по которому определялось его количество, связавшееся с циклодекстрином. Параллельно проводились контрольные определения количественного содержания действующего вещества в лекарственных препаратах в идентичных условиях в отсутствие циклодекстрина.

3.1 Исследование комплексов, образованных β -циклодекстрином и ацетилсалициловой кислотой

Определение количественного содержания ацетилсалициловой кислоты в лекарственном препарате «Аспирин» проводили методом ацидиметрического титриметрического анализа. Результаты определения приведены на рисунке 9.

Анализ результатов показывает, что масса ацетилсалициловой кислоты после взаимодействия с циклодекстрином составила 183,8 мг, что в 1,4 раз меньше, по сравнению с начальным значением массы действующего вещества в лекарственном препарате. Таким образом, связыванию подверглись 75,69 мг (0,43 ммоль) лекарственного препарата, что составляет 29 % от начального количества. Мольные соотношения

циклодекстрин : ацетилсалициловая кислота при связывании составили 7 : 2.

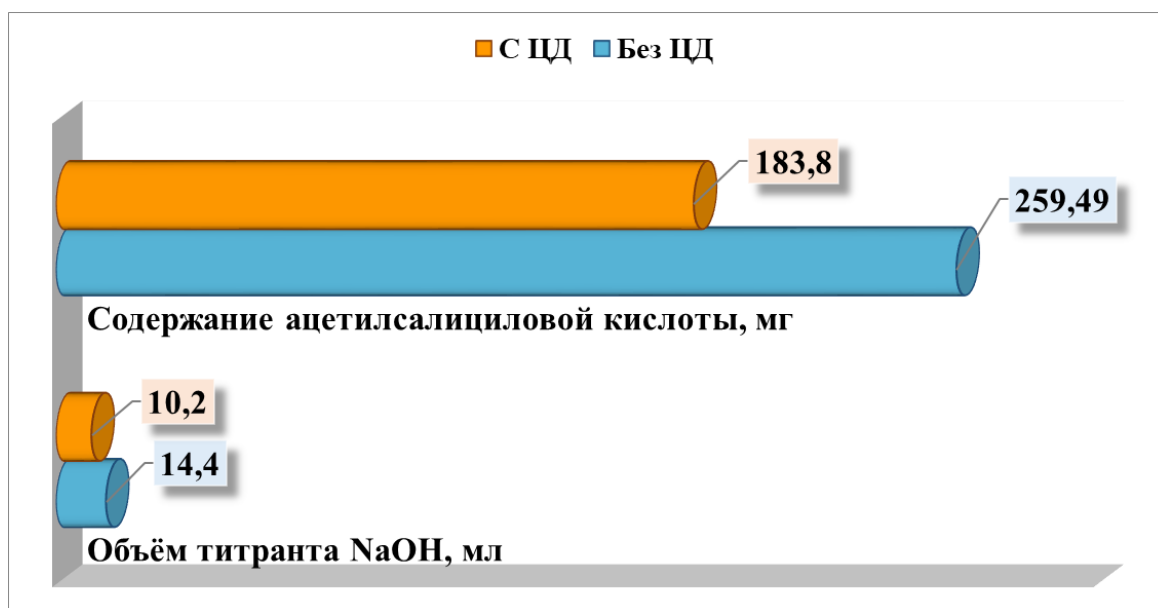


Рисунок 9 – Результаты количественного определения ацетилсалициловой кислоты

3.2 Исследование комплексов, образованных β -циклодекстрином и сульфаниламидом

Определение количественного содержания сульфаниламида в лекарственном препарате «Стрептоцид белый» проводили методом нитритометрического титриметрического анализа. Анализ возможности связывания стрептоцида с β -циклодекстрином проводили трёхкратно при изменяющемся количестве воды в системе.

В первом случае анализ связывания проведён согласно стандартной методике определения сульфаниламида, при которой определение проводилось из водного раствора лекарственного препарата, а для связывания использовался водный раствор циклодекстрина. Результаты титрования контрольного раствора и раствора после связывания практически полностью совпадали (рисунок 10), что говорит об отсутствии связывания.

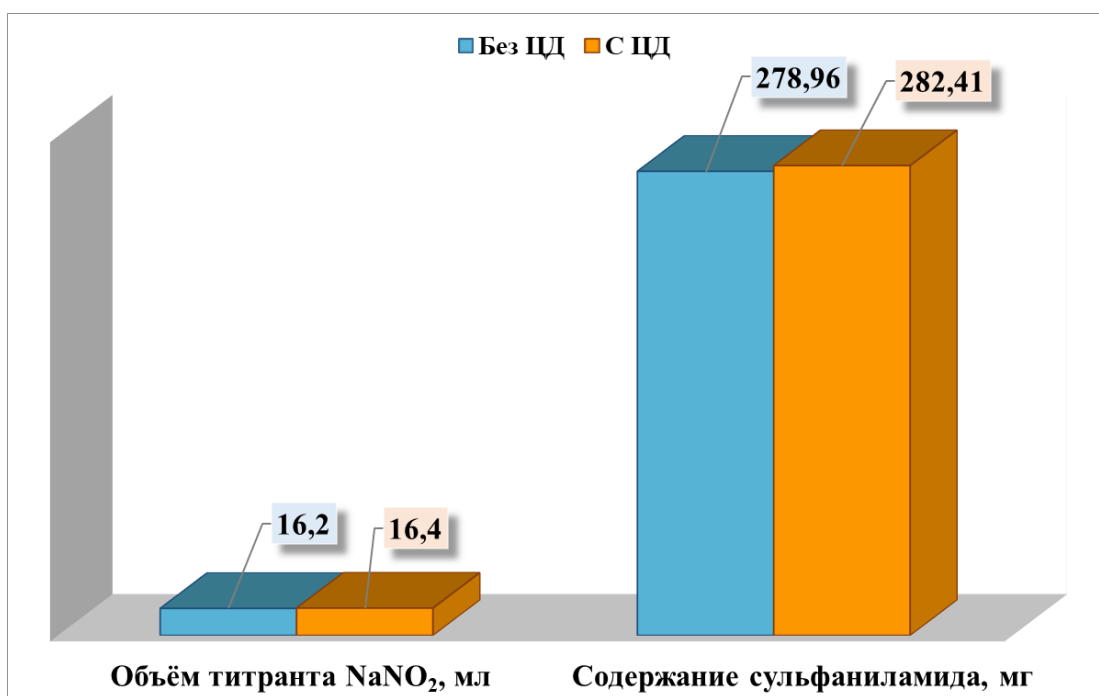


Рисунок 10 – Результаты количественного определения сульфаниламида при связывании в водном растворе

Во втором случае количество используемой воды было снижено в 1,5 раза, и определение проводилось из концентрированного водного раствора сульфаниламида с прибавлением концентрированного раствора циклодекстрина. Результаты титриметрического анализа (рисунок 11) показывают, что в данном случае в содержание сульфаниламида уменьшается примерно на 6 %.

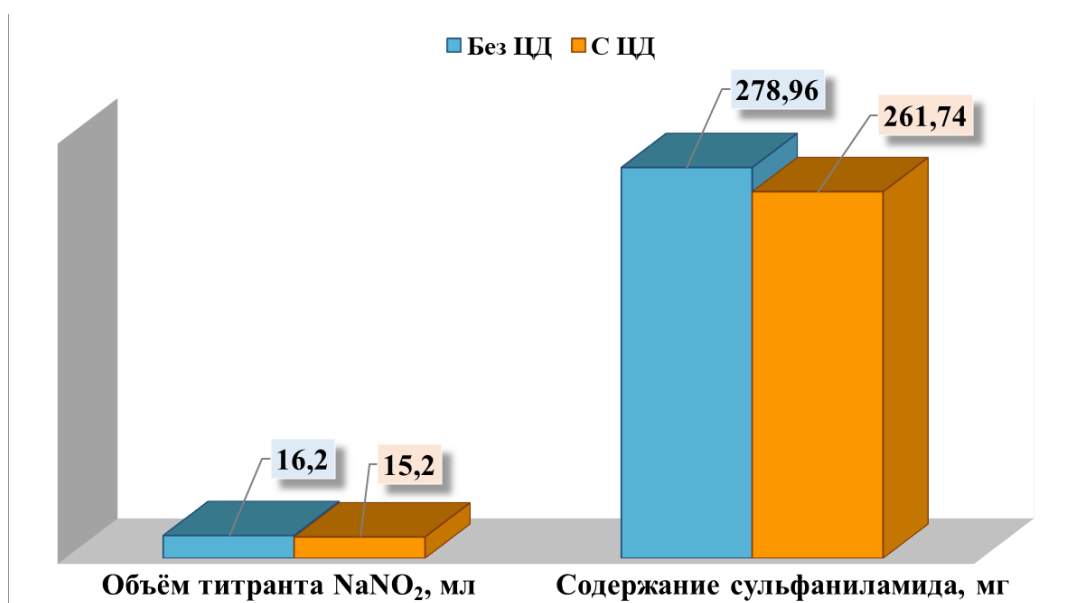


Рисунок 11 – Результаты количественного определения сульфаниламида из концентрированного водного раствора

Таким образом, было сделано предположение о том, что присутствие воды может негативно влиять на связывание лекарственного препарата. В связи с этим, проведена попытка связывания в неводной среде, при которой к спиртовой суспензии стрептоцида прибавлялся сухой β -циклодекстрин. После перемешивания суспензии в течении двух часов и отделения твердой фазы в растворе определялось содержание сульфаниламида. Результаты определения представлены на рисунке 12.

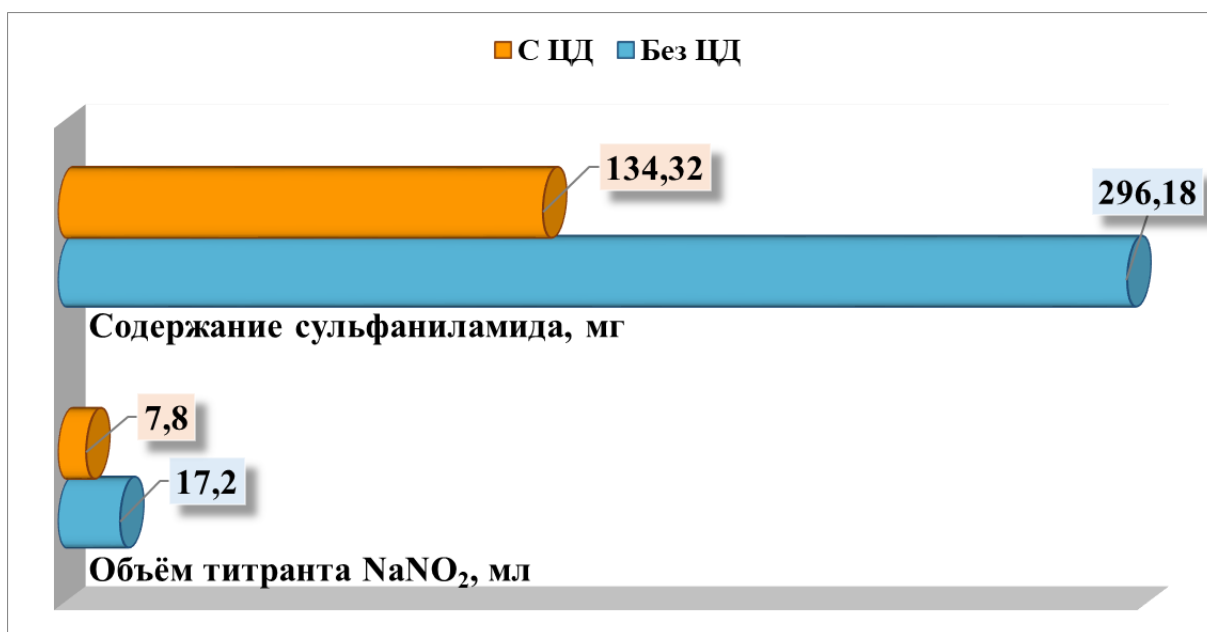


Рисунок 12 – Результаты количественного определения сульфаниламида в спиртовом растворе

Анализ результатов показал, что содержание сульфаниламида после взаимодействия с циклодекстрином составило 134,32 мг, что в 2,2 раза ниже по сравнению с начальным значением. Таким образом, связыванию подверглись 161,86 мг (0,94 ммоль) сульфаниламида, что составляет 45% от начального количества. Мольные соотношения циклодекстрин : сульфаниламид составили примерно 9 : 5. Таким образом, степень связывания β -циклодекстрином сульфаниламида в 1,5 раза выше, чем связывание ацетилсалициловой кислоты.

Отсюда следует, что связывание сульфаниламидных препаратов β -циклодекстрином может происходить только в безводной среде, при этом, степень связывания превышает данное значение для

ацетилсалициловой кислоты. Данный факт можно объяснить малой устойчивостью комплексов с циклодекстрином в водной среде. Молекулы воды способны вымывать из полости молекулы «гостя», разрушая комплексы включения.

Выводы по третьей главе

Таким образом, показана возможность связывания ацетилсалициловой кислоты и сульфаниламида молекулами β -циклодекстрина. При использовании мольных соотношений β -циклодекстрин : действующее вещество, близким 1 : 1, происходит включение около 30 % ацетилсалициловой кислоты и около 45 % сульфаниламида.

Определено, что мольные соотношения β -циклодекстрин : действующее вещество при объединении составляют 7 : 2 при связывании ацетилсалициловой кислоты и 9 : 5 в случае с сульфаниламидом.

Показано, что при связывании сульфаниламидных препаратов большое влияние на процесс оказывает присутствие воды: образование комплекса эффективно протекает только в безводных средах, что может быть связано с малой устойчивостью соединений включений в водной среде.

Степень связывания β -циклодекстрином сульфаниламида в 1,5 раза превосходит степень связывания ацетилсалициловой кислоты.

ГЛАВА 4. ВНЕДРЕНИЕ ПРОЕКТНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ

4.1 Проектно-исследовательская деятельность школьников в условиях реализации ФГОС

В ходе реализации процесса обучения ученик и учитель находятся в состоянии постоянного взаимодействия, которое в конечном итоге приобретает систематизированный, обыденный характер. Результатом такого контакта для обучающегося, как правило, становится получение типизированных знаний, не выходящих за рамки учебной программы. По причине использования лишь такой модели передачи информации, у учащихся зачастую возникают трудности с развитием творческого мышления и отсутствие способности к нахождению неординарных путей решения задач повышенного уровня сложности. В связи с этим внедрение элементов исследовательской деятельности позволяет педагогу организовать процесс обучения как познавательную деятельность, направленную на самостоятельное достижение обучающимися поставленных перед ними целей.

Среди главенствующих задач современной школы наравне с обеспечением обучающихся высоким уровнем образования выделяют многогранное развитие их мышления и приобретение умений по самостоятельному получению знаний. Проектная деятельность в свою очередь предоставляет обоим субъектам образовательного процесса неограниченные возможности для реализации данной задачи. Отличительной чертой проектной деятельности является ее активизирующее влияние на развитие творческой направленности личности и обеспечение оригинального характера освоения окружающей действительности [2].

В рамках реализации Федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС) проектно-исследовательская

деятельность представляет собой форму внеурочной деятельности, нацеленную на разработку и проведение собственного исследования. При организации подобной работы выделяют следующие ключевые пункты: постановка целей и задач, поиск действующих методик опыта, анализ необходимых ресурсов, планирование хода исследования, прогнозирование результатов и оценка реализуемости эксперимента [42].

Перед проектно-исследовательской деятельностью образовательный стандарт ставит в первую очередь следующую цель – всестороннее развитие личности в системе образования через формирование универсальных учебных действий (УУД), поскольку при постановке исследования формируются все их виды: личностные, регулятивные, познавательные, коммуникативные.

Перед проектно-исследовательской деятельностью стоят следующие задачи:

1. Овладение навыками планирования (школьник обязан быть способным четко устанавливать цели, выполнять ключевые операции по достижению поставленной цели, сосредоточиваться на достижении цели на протяжении всего периода выполнения работы).

2. Приобретение умений по сбору и обработке данных, а также по нахождению и анализу необходимых материалов (школьник обязан обладать способностью находить подходящие данные и грамотно их применять).

3. Развитие навыка анализа (креативность и критическое мышление).

4. Совершенствование навыка составления и оформления письменного отчета (школьник обязан уметь определять план работы, использовать четко подобранную информацию, оформлять сноски, уметь оформлять библиографические источники).

5. Формирование позитивного отношения к работе (школьник обязан выражать инициативу, интерес, стремиться реализовать проект в установленный планом и графиком работы срок) [3].

Проектно-исследовательская работа обеспечивает ряд значимых благоприятных условий для познавательной деятельности: повышение мотивирования обучающихся при решении проблемных вопросов; развитие творческих способностей; формирование чувства ответственности за организацию собственного процесса обучения; совершенствование коммуникативных навыков при совместной работе педагога и учащегося.

Проектно-исследовательскую деятельность можно сопоставить с методом достижения дидактической цели путём анализа и проработки проблемной задачи, которая обязана завершиться конкретным практическим итогом, подвергнутым анализу и оформлению.

4.2 Индивидуальное сопровождение проектно-исследовательской деятельности обучающегося

При индивидуальном сопровождении проекта учащегося обязательны контроль и регулирование по ряду направлений:

1. Способы выполнения обучающимся поставленных задач (быстрота и качество исполнения, целесообразность выбранных методов решения, следование намеченному плану и соответствие предполагаемому конечному результату).

2. Трудности, возникающие в процессе работы, предпосылки и пути их разрешения.

3. Умение учащегося действовать самостоятельно (целенаправленность и эффективность его действий).

4. Самоанализ обучающегося (способность к оценке собственной деятельности, выстраивание траектории дальнейшего образовательного пути с учётом полученного опыта).

Реализация проектно-исследовательской деятельности осуществляется путём выполнения пяти основных этапов, на каждом из которых выполняются конкретные задачи, необходимые для успешной постановки исследования. На протяжении всего периода осуществления

исследовательской деятельности обучающийся получает соответствующую поддержку от наставника в виде необходимых консультаций на каждой стадии процесса.

Первый этап – организационный. Данный этап посвящен выявлению интересов, знаний и умений учащегося. В процессе беседы осуществляется совместный выбор направления и темы исследовательского проекта, постановка цели и задач, выдвижение гипотезы и предположения о возможном результате работы. Наставник также проводит ознакомление со структурой проекта, осуществляет мотивацию обучающегося.

В качестве второго этапа выступает планирование. Итогом данной стадии становится разработанный план действий. Педагог предоставляет учащемуся список источников, рекомендуемых к использованию в работе, осуществляет корректировку работы обучающегося, ведёт консультации по теоретическим вопросам и составлению методик эксперимента (проверка доступности и достоверности, выбранных учеником методов). Учащийся приступает к практическому выполнению работы только после утверждения наставником методик эксперимента, подготовки реактивов и оборудования, требуемых для эксперимента.

Третий этап – выполнение проекта подразумевает выполнение лабораторного эксперимента с последующей обработкой полученных результатов. Педагог на протяжении всего этапа оказывает содействие в анализе информации и осуществляет строгий контроль за выполнением опыта (соблюдение техники безопасности при работе с реактивами и лабораторной посудой). Главной целью наставника на этом рабочем отрезке становится создание благоприятной образовательной обстановки для овладения обучающимся практическими навыками при работе в химической лаборатории [9].

Четвертый этап – представление полученных результатов работы. На протяжении этого времени ведётся обсуждение с обучающимся итогов, достигнутых в ходе работы над исследовательским проектом. В качестве

конечного продукта выступает подготовленный учеником доклад для защиты собственной работы. Предварительно педагог предоставляет выбор формы отчёта (сообщение перед одноклассниками в рамках школьной научной конференции, устный или стендовый доклад в рамках внешкольных мероприятий) и консультирует учащегося относительно структуры выступления и требований, предъявляемых к его оформлению. В процессе подготовки текста наставник корректирует деятельность ученика (указывает на допущенные ошибки, подсказывает способы их исправления, даёт ответы на возникающие вопросы).

Заключительный этап – этап оценки результатов. Педагог осуществляет оценку деятельности учащегося на протяжении всей работы над исследовательским проектом. Оценивается качество анализа теоретической информации, постановки эксперимента, качество отчета, мотивация школьника на дальнейшие открытия. Кроме того, учитель отмечает личные качества обучающегося: развитие чувства ответственности, умение подходить к выполнению работы осмысленно, способность к самостоятельному планированию деятельности и самоконтролю [15]. По итогу данного этапа педагогом заполняется оценочный лист наставника согласно таблице 3.1.

4.3 Организация исследовательской работы обучающегося для изучения объектов супрамолекулярной химии

Развитие супрамолекулярной химии, интересом которой являются удивительные по строению молекулярные ансамбли, набирает обороты. В свою очередь супрамолекулярные структуры выступают в качестве основы многих современных технологий, в связи с чем становятся значительным объектом внимания.

В школьном курсе для учащихся предусмотрено знакомство лишь с некоторыми широко встречающимися в природе наноструктурами. К ним относятся витамин В₁₂, ферменты, молекула ДНК, хлорофилл и другие.

Однако, учебная программа не включает в себя изучение отдельного блока теоретического материала по супрамолекулярной химии. По этой причине ознакомление с аспектами данной дисциплины возможно проводить лишь в рамках внеурочной деятельности. А поскольку, школьники лучше усваивают информацию в том случае, если изучили её самостоятельно, особой эффективностью будет обладать проектно-исследовательская деятельность.

В период прохождения производственной педагогической практики на базе МБОУ «СОШ №121 г. Челябинска» было осуществлено индивидуальное сопровождение проектно-исследовательской деятельности учащегося химико-биологического 10 класса, посвящённый получению цеолитов и изучение их адсорбирующих возможностей. Цеолиты в свою очередь являются представителями объектов супрамолекулярной химии. Эти структуры наделены оригинальными качествами, представляют собой микропористые кристаллические вещества. Благодаря кристалличности цеолиты обладают механической и химической стабильностью, имеют одинаковый и контролируемый размер пор, каналов, полостей. Подобное свойство определяет их применение в качестве молекулярных сит, адсорбентов, детергентов [4].

На начальном этапе работы над исследованием был составлен индивидуальный план (таблица 2), согласно которому велась совместная деятельность с обучающимся на протяжении пяти недель.

Таблица 2 – План индивидуальной работы с обучающимся в рамках проектно-исследовательской деятельности

Период	Вид работы	Осуществляемая деятельность	Форма работы
1	2	3	4
1 неделя	Выбор направления исследования, реферативная работа	Определение тематики исследовательской работы. Поиск научных статей в области изучения цеолитов, их получении и применении. Постановка цели, задач исследования, выдвижение гипотезы. Отбор и анализ учебных пособий по выбранной теме.	Индивидуальная, консультация наставника

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
2 неделя	Выбор методов исследования, отбор требуемых методик	Изучение способов получения синтетического цеолита, поиск методики для определения жёсткости воды. Составление списка необходимых реактивов и лабораторной посуды.	Индивидуальная, консультация наставника
3 неделя	Постановка эксперимента	Осуществление синтеза искусственных цеолитов из каолиновой глины. Определение общей, кальциевой и магниевой жёсткости водопроводной и снеговой воды методом комплексонометрии.	Совместная работа с наставником на базе лаборатории ЕТФ
4 неделя	Анализ и обсуждение результатов исследования	Расчёт концентрации ионов кальция и магния в воде согласно формулам. Определение эффективности использования цеолитов для очистки воды путём сравнения полученных значений.	Индивидуальная, консультация наставника
5 неделя	Подготовка отчёта по исследованию	Подведение итогов проектно-исследовательской деятельности. Выбор формы защиты работы и разработка соответствующего доклада.	Индивидуальная, консультация наставника

В результате был составлен примерный паспорт проекта.

1. Название проекта: «Получение искусственных цеолитов и использование их для очистки воды».

2. Актуальность. Практическая значимость данного исследования продиктована существованием широкого спектра областей, активно использующих объекты супрамолекулярной химии для решения тех или иных задач. Постановка подобного эксперимента демонстрирует физико-химические качества одного из представителей данной науки – цеолитов, представляющих особый интерес.

3. Цель исследования – применение цеолитов в качестве одного из методов очистки воды.

Для реализации заданной цели были поставлены и выполнены следующие задачи:

– дать общую характеристику минералам-цеолитам и определить их области применения;

– рассмотреть, используя литературные источники, понятие жёсткости воды, её классификацию;

– поставить эксперимент по получению цеолитов и доказать, что они являются эффективным средством в борьбе с жёсткостью воды;

– провести сравнительный анализ полученных результатов.

Объект исследования: искусственный цеолит.

Предмет исследования: искусственный цеолит как средство борьбы с жёсткостью воды.

4. Выбор методик эксперимента и определение необходимых реактивов и оборудования.

Для проведения анализа был использован титриметрический метод.

Обеспечивающие средства: косметическая каолиновая глина, диоксид кремния, порошок древесной муки, 0,1 М раствор гидроксида натрия, 0,05 Н раствор трилона Б, водопроводная и снеговая вода, индикатор хромовый тёмно-синий, фарфоровые чашки в количестве 6 шт., ступка с пестиком, химический стакан на 250 мл, коническая колба на 250 мл, бюретка, штатив, зажим.

5. Продукт проекта: научно-исследовательская работа, доклад и презентация для защиты.

6. Форма представления проекта: устная защита

По окончании проектно-исследовательской деятельности обучающийся успешно справился с выполнением исследовательской работы, цель эксперимента была достигнута, задачи выполнены. В завершении учеником под руководством наставника были подготовлены соответствующие материалы для представления собственных трудов в дальнейшем на различных конкурсных мероприятиях научного характера.

В марте 2021 г. работа была представлена на городской научно-практической конференции «Человек на Земле» (приложение 4).

Выводы по четвёртой главе

Проектно-исследовательская деятельность – уникальная форма работы, дающая возможность школьникам выйти за рамки учебной программы и овладеть новыми навыками. Внедрение подобной деятельности в процесс обучения химии позволяет обучающимся реализовать собственные творческие способности, приобрести дополнительные знания в области химии, что значительно повышает интерес к изучаемому предмету. Выполнение исследования также способствует формированию чувства ответственности и самостоятельности при осуществлении работы, вызывающей неподдельный интерес у ученика.

Разработка проекта проводится согласно заранее определённым этапам, что обеспечивает слаженную и чёткую работу. На каждой стадии выполнения учащийся получает от наставника необходимую помощь как в теоретическом, так и практическом аспектах.

В рамках педагогической практики в образовательной организации было осуществлено наставничество обучающегося при выполнении проекта «Получение искусственных цеолитов и использование их для очистки воды». Изучение данной темы содействует формированию знаний в области возможностей супрамолекулярной химии, что в свою очередь способствует повышению уровня эрудиции учащихся профильного класса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении работы выполнен литературный анализ источников, связанных с вопросами строения циклодекстринов, образования соединений включений и их использования для инкапсуляции лекарственных препаратов. Установлено, что молекула циклодекстрина обладает уникальным строением и свойствами, обуславливающими применение этих соединений в различных сферах деятельности человека. Направленная инкапсуляция лекарственных средств циклодекстринами для улучшения фармакологического действия препаратов является одним из популярных направлений современной фармацевтической химии и супрамолекулярной химии. Применение в данном направлении обусловлено как структурными возможностями молекулы, так и безопасностью в использовании, высокой биологической совместимостью, легкостью биоразложения и выведения из организма продуктов распада.

В рамках работы проведено исследование возможности связывания β -циклодекстрином действующих веществ лекарственных препаратов «Аспирин» и «Стрептоцид белый».

По результатам работы можно сделать ряд выводов:

1. Анализ литературного материала показал, что инкапсуляция лекарственных препаратов молекулами циклодекстрина приводит к направленному улучшению их фармакологических характеристик, таких как устойчивость к действию внешних факторов, водорастворимость, возможности точечной доставки и пролонгированного действия;

2. Результаты титриметрического анализа показывают, что β -циклодекстрин может выступать в качестве молекулярного контейнера для связывания ацетилсалициловой кислоты и сульфаниламида. При использовании мольных соотношений β -циклодекстрин : действующее вещество, близким 1 : 1, происходит связывание около 30 % ацетилсалициловой кислоты и около 45 % сульфаниламида.

3. При связывании сульфаниламидных препаратов большое влияние на процесс оказывает присутствие воды: комплексообразование эффективно протекает только в безводных средах, что может быть связано с малой устойчивостью соединений включений в водной среде.

4. Степень связывания β -циклодекстрином сульфаниамида в 1,5 раза превосходит степень связывания ацетилсалициловой кислоты.

5. В рамках работы проведено сопровождение проектно-исследовательской деятельности обучающегося, связанное с применением супрамолекулярных систем как эффективных абсорбентов, на примере цеолитов. Выполненный проект удостоен III места на городской конференции «Человек на Земле».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аверков О. В. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиции доказательной медицины? / О. В. Аверков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №2. – С. 61-68.
2. Ахметов М. А. Проектный метод обучения / М. А. Ахметов // Химия в школе. – 2012. – №3. – С. 13-15.
3. Брославская Т.Л. Организация учебно-исследовательской и проектной деятельности обучающихся в условиях реализации ФГОС ООО / Т. А. Брославская // Молодой ученый. – 2015. – № 21. – С. 5–6.
4. Бушуев Ю. Г. Цеолиты. Компьютерное моделирование цеолитных материалов / Ю. Г. Бушуев. – Иваново : Ивановский государственный химико-технологический университет, 2011. – 104 с. – ISBN 978-5-9616-0420-7.
5. Воронин А. В. Количественный анализ лекарственных средств органической природы : учебно-методическое пособие для студентов фармацевтического факультета / А. В. Воронин, А. М. Ивановская, А.Н. Серякова. – Самара : Изд-во ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, 2018. – 88 с.
6. Галиуллина Л. Ф. Принципы и системы адресной доставки лекарственных средств : учебное пособие / Л. Ф. Галиуллина. – Казань : Изд-во Казанского университета, 2021. – 172 с.
7. Гатиатулин А. К. Твердофазное замещение «гостя» в безводных клатратах бета-циклодекстрина : дис.... канд. хим. наук : 02. 00. 04. / Аскар Камилевич Гатиатулин ; Казанский Федеральный Университет. – Казань, 2014. – 114 с.
8. Дядин Ю. А. Супрамолекулярная химия : Клатратные соединения / Ю.А. Дядин // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 2. – С. 26–29.

9. Егорова В. З. Методические рекомендации по организации исследовательской деятельности учащихся / В. З. Егорова, Н. В. Степанова // Инфоурок. – 2016. – URL: <https://infourok.ru/metodicheskie-rekomendacii-po-organizacii-proektnoy-i-issledovatel'skoy-deyatelnosti-obuchayushih-sya-1095181.html> (дата обращения 20.03.2021).

10. История циклодекстринов // Файловый архив studfile. – 2015. – URL: <https://studfile.net/preview/4514548/page:5/> (дата обращения 17.03.2021).

11. Капустин М. А. Методы получения наноконплексов биологически активных веществ с циклическими олигосахаридами, анализ их физико-химических свойств и использование в пищевом производстве / А.М. Бондарук, Т.Н. Головач, М.А. Капустин, В.П. Курченко, А.С. Чубарова, В.Г. Цыганков // Труды БГУ. – 2016. – № 1. – С. 73–100.

12. Лузина П. А. Изменение фармакодинамики стрептоцида белого при взаимодействии с β -циклодекстрином / В. В. Матвейкова, П. А. Лузина // Сборник научных статей по материалам XVIII Международной студенческой научной конференции / ред. В. В. Пешко. – Гродно, 2017. – С. 122-123.

13. Лучиц Т. В. Циклодекстрины как контейнеры для направленной доставки лекарственных средств / Т. В. Лучиц // Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. – 2017. – №1. – С. 147-157.

14. Маркачев А.Е. Применение метода проектов в школьной практике / А. Е. Маркачев, Т. А. Боровских, Г. М. Чернобильская // Химия в школе. – 2007. – № 2. – С. 34-36.

15. Машковский М. Д. Лекарственные средства : справочник лекарственных средств / М. Д. Машковский. – 16-е изд. – Москва : Изд-во Новая волна, 2019. – 1216 с. – ISBN 978-5-7864-0303-0.

16. Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения : учебно-методическое пособие / И. И. Кулакова,

Г. В. Лисичкин, Р. Ю. Яковлев, Н. Г. Селезнёв. – Рязань : ОТСиОП, 2018. – 104 с.

17. Неудачина Л. К. Применение макроциклических соединений в анализе : учебное пособие / Л. К. Неудачина, Ю. С. Петрова – Екатеринбург : Издательство Уральского университета, 2018. – 118 с. – ISBN 978-5-7996-2314-2.

18. Никитин Н.А. Циклодекстрины и их комплексы включения (обзор литературы) / Н.А. Никитин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 7. – С. 223–226.

19. Новая парентеральная композиция карбамазепина // Федеральный институт промышленной собственности. – 2012. – URL: <https://new.fips.ru/registers-doc> (дата обращения 15.02.2021).

20. Пироксикам-циклодекстриновый комплекс // Патентный поиск findpatent. – 2013. – URL: <https://findpatent.ru/patent/203/2034544.html> (дата обращения 13.02.2021).

21. Получение комплексов циклодекстринов с биологически активными веществами / Л. А Иванова, Д. Г. Шипарева, С. А. Скрылева, И. С Тихонова // Пищевая промышленность. – 2011. – №10. – С. 67-69.

22. Природные циклические олигосахариды циклодекстрины в системах доставки лекарств / Е. К. Алёхин, Р. К. Андресон, Н. Г. Усанов, П. Ю. Фёдорова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 6. – С. 125–131.

23. Противовоспалительная активность нового синтетического соединения из β -циклодекстрина и ацетилсалициловой кислоты / Т. А. Баталова, В. А. Доровских, А. А. Сергиевич, М. Л. Пластинин, М. К. Грачев, Г. И. Курочкина, С. А. Лысенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 105-107.

24. Сергеева И. С. Как организовать проектную деятельность учащихся : практическое пособие для работников образовательных учреждений / И.С. Сергеева – Москва : АРКТИ, 2004. – 54 с.

25. Способ получения комплекса силибинина с циклодекстрином // Национальная электронная библиотека. – 1998. – URL: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002108109_19980410_C1_RU/ (дата обращения 13.02.2021).

26. Стив Дж. В. Супрамолекулярная химия в 2 т. Т. 1 / Дж. В. Стив, Дж. Л. Этвуд. – Москва : Академкнига, 2007. – 34 с.

27. Терехова И. В. Комплексообразование циклодекстринов с некоторыми биологически активными соединениями в водных растворах : автореф. дис.... канд. хим. наук : 02. 00. 04. / Ирина Владимировна Терехова ; ИХР РАН. – Иваново, 2013. – 38 с.

28. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных средств / К. В. Алексеев, Н. В. Тихонова, Е. В. Блинская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – №4. – С. 43-47.

29. Толкач Н. Г. Ветеринарная фармакология / Н. Г. Толкач, И. А. Ятусевич, А. И. Ятусевич, В. В. Петров. – Минск : ИВЦ Минфина, 2008. – 685 с.

30. Фегтле Ф. Химия комплексов «гость-хозяин». Синтез, структуры / Ф. Фегтле, Э. Вебер. – Москва : Мир, 1988. – 511 с. – ISBN 5-03-001185-4.

31. Химическая структура, свойства и фармацевтический анализ сульфаниламидных препаратов : уч.-метод. пособие / ред. О. А. Мельникова. — Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2016. — 144 с.

32. Химическая энциклопедия. В 5 т. Т. 2. Клатраты / ред. Н. С. Зефиоров. — Москва : Большая Российская энциклопедия, 1990. — С. 403-404. – ISBN 5-85270-035-5.

33. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор) / С. А. Кедик, А. В. Панов, В. С. Тюкова, М. С. Золотарёва // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 68-75.

34. Циклодекстрины и комплексы включения на их основе / Л. И. Войно, Л. А. Иванова, Д. Г. Шипарева // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – № 11. – С. 94-95.
35. Das S. K. Cyclodextrins – the molecular container / S. K. Das [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 1694–1720.
36. Martin Del Valle E. M. Cyclodextrins and their uses : a review / E. M. Martin Del Valle // Process Biochemistry. – 2004. – Vol. 39, № 9. – P. 1033–1046.
37. Perez A. I. R. Drug solubilization and delivery from cyclodextrin-pluronic aggregates / A. I. R. Perez [et al.] // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2006. – Vol. 6, № 9–10. – P. 3179–3186.
38. Powell H.M. Structure of molecular compounds / H. M. Powell // Journal of the Chemical Society. – 1948. – № 4. – P. 61–74.
39. Szejtli J. Cyclodextrin Technology / J. Szejtli. – Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1988. – 441 p. – ISBN 978-9-0277-2314-7.
40. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry / J. Szejtli // Chemical Review. – 1998. – Vol. 98, № 5. – P. 1743–1753.
41. Szejtli J. Past, present, and future of cyclodextrin research / J. Szejtli // Pure and Applied Chemistry. – 2004. – Vol. 76, № 10. – P. 1825–1845.
42. Ueda H. Physicochemical properties and complex formation abilities of largering cyclodextrins / H. Ueda // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2002. – Vol. 44. – P. 53–56.
43. Zheng-Yu J. Cyclodextrin chemistry : preparation and application / J. Zheng-Yu. – Singapore : World Scientific, 2013. – 290 p. – ISBN 978-9-8144-3679-3.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Методика алкалимитрического титрования

Оборудование: ступка с пестиком, коническая колба на 100 мл, химические стаканы на 50 и 100 мл, мерная пипетка на 10 мл, груша, бюретка, зажим, штатив, кристаллизатор, термометр, лёд, воронка, фильтровальная бумага, аналитические весы, магнитная мешалка.

Реактивы: таблетки аспирина, порошок β -циклодекстрина, 96 % раствор этилового спирта, 0,1 М раствор гидроксида натрия, спиртовой раствор фенолфталеина.

Ход работы:

1. Приготовление нейтрализованного раствора спирта: в химический стакан, объёмом 100 мл помещают 50 мл 96 % раствора спирта, добавляют 2-3 капли раствора фенолфталеина. Полученную смесь титруют раствором гидроксида натрия до появления слабо розового окрашивания, устойчивого не менее 30 с.

2. Проведение анализа: 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину и охлажденного до 8-10 °С спирта. Раствор титруют при температуре не выше 20 °С с тем же индикатором 0,1 М раствором едкого натра до розового окрашивания.

3. Пересчёт: 1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Методика титрования методом нитритометрии

Оборудование: 2 мерные колбы на 100 мл, резиновая пробка, коническая колба на 250 мл, мерная пипетка на 10 мл, груша, шпатель, бюретка, зажим, штатив, йодкрахмальная бумага, кристаллизатор, термометр, лёд, аналитические весы; стеклянный стакан на 50 мл, воронка, фильтровальная бумага, магнитная мешалка.

Реактивы: порошок стрептоцида, раствор β -циклодекстрина (16 ммоль/л), 10 % раствор соляной кислоты, кристаллический бромид калия, 0,1 М раствор нитрита натрия; порошок β -циклодекстрина, 96 % этиловый спирт.

Ход работы:

1. Приготовление 0,1 М раствора нитрита натрия: в мерной колбе, объёмом 100 мл в небольшом количестве дистиллированной воды растворить 0,69 г кристаллического нитрита натрия. Полученный раствор довести водой до метки, после чего перемешать.

2. Приготовление раствора β -циклодекстрина: в мерную колбу на 100 мл внести 1,816 г порошка циклодекстрина и растворить в незначительном количестве дистиллированной воды. Получившийся раствор довести добавлением воды до метки, тщательно перемешать.

3. Проведение анализа: 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл дистиллированной воды и 10 мл 10 % соляной кислоты. Добавляют воду до общего объема 80 мл, 1 г бромида калия, охлаждают смесь в кристаллизаторе и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором нитрита натрия. В начале титрования прибавляют раствор титранта со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) – 0,05 мл/мин.

4. Пересчёт: 1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,22 мг сульфаниламида.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Оценочный лист наставника исследовательского проекта

Заполнение данного листа оценки осуществляется наставником проекта на заключительном этапе работы с учащимся.

Таблица 3.1 – Оценочный лист наставника исследовательского проекта

Этап	Код	Критерий	Максимальный балл	Оценка в баллах от наставника
1	2	3	4	5
Организационный			6	
Определение темы проекта. Поиск и анализ проблемы	2.1.2	- не сформировано умение идентифицировать собственные проблемы и определять главную проблему	0	
		- формирует умение идентифицировать собственные проблемы и определять главную проблему с помощью наставника	1	
		- формирует умение идентифицировать собственные проблемы и определять главную проблему	2	
Постановка цели проекта	2.1.4	- не ставит цель деятельности на основе определенной проблемы и существующих возможностей	0	
		- ставит цель деятельности на основе определенной проблемы и существующих возможностей с помощью наставника	1	
		- ставит цель деятельности на основе определенной проблемы и существующих возможностей самостоятельно	2	
	2.1.5	- не формулирует учебные задачи как шаги достижения поставленной цели деятельности	0	
		- формулирует учебные задачи как шаги достижения поставленной цели деятельности с помощью наставника	1	
		- формулирует учебные задачи как шаги достижения поставленной цели деятельности самостоятельно	2	

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5	
Выполнение проекта			16		
Сбор, изучение и анализ имеющейся информации	1.1.5	- не устанавливает взаимосвязь описанных в тексте событий, явлений, процессов	0		
		- устанавливает взаимосвязь описанных в тексте событий, явлений, процессов с помощью наставника	1		
		- устанавливает взаимосвязь описанных в тексте событий, явлений, процессов самостоятельно	2		
	30.12.99	- не может целенаправленно искать и использовать информационные ресурсы, необходимые для решения учебных и практических задач с помощью средств ИКТ	0		
		- целенаправленно ищет и использует информационные ресурсы, необходимые для решения учебных и практических задач с помощью средств ИКТ с помощью наставника	1		
		- целенаправленно ищет и использует информационные ресурсы, необходимые для решения учебных и практических задач с помощью средств ИКТ самостоятельно	2		
	Построение алгоритма деятельности	2.2.2	- не обосновывает и не осуществляет выбор наиболее эффективных способов решения учебных и познавательных задач	0	
			- обосновывает и осуществляет выбор наиболее эффективных способов решения учебных и познавательных задач с помощью наставника	1	
			- обосновывает и осуществляет выбор наиболее эффективных способов решения учебных и познавательных задач самостоятельно	2	
2.2.6		- не составляет план решения проблемы (выполнения проекта, проведения исследования)	0		
		- составляет план решения проблемы (выполнения проекта, проведения исследования) с помощью наставника	1		
		- составляет план решения проблемы (выполнения проекта, проведения исследования) самостоятельно	2		

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
Выполнение плана работы над индивидуальным учебным проектом	1.3.18	- не делает вывод на основе критического анализа разных точек зрения, не подтверждает вывод собственной аргументацией или самостоятельно полученными данными	0	
		- делает вывод на основе критического анализа разных точек зрения, подтверждает вывод собственной аргументацией или самостоятельно полученными данными с помощью наставника	1	
		- делает вывод на основе критического анализа разных точек зрения, подтверждает вывод собственной аргументацией или самостоятельно полученными данными самостоятельно	2	
	1.2.8	- не переводит сложную по составу (многоаспектную) информацию из графического или формализованного (символьного) представления в текстовое, и наоборот	0	
		- переводит сложную по составу (многоаспектную) информацию из графического или формализованного (символьного) представления в текстовое, и наоборот, с помощью наставника	1	
		- переводит сложную по составу (многоаспектную) информацию из графического или формализованного (символьного) представления в текстовое, и наоборот, самостоятельно	2	
	2.2.8	- не описывает свой опыт, оформляя его для передачи другим людям в виде технологии решения практических задач определенного класса	0	
		- описывает свой опыт, оформляя его для передачи другим людям в виде технологии решения практических задач определенного класса, с помощью наставника	1	
		- описывает свой опыт, оформляя его для передачи другим людям в виде технологии решения практических задач определенного класса, самостоятельно	2	

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
Внесение (по необходимости) изменений в проект	2.3.6	- не работает по своему плану, не вносит коррективы в текущую деятельность на основе анализа изменений ситуации для получения запланированных характеристик продукта самостоятельно	0	
		- работает по своему плану, вносит коррективы в текущую деятельность на основе анализа изменений ситуации для получения запланированных характеристик продукта с помощью педагога-наставника	1	
		- работает по своему плану, вносит коррективы в текущую деятельность на основе анализа изменений ситуации для получения запланированных характеристик продукта самостоятельно	2	
Защита проекта			8	
Подготовка презентационных материалов	3.3.2	- не умеет выбирать, строить и использовать адекватную информационную модель для передачи своих мыслей средствами естественных и формальных языков	0	
		- умеет выбирать, строить и использовать адекватную информационную модель для передачи своих мыслей средствами естественных и формальных языков в соответствии с условиями коммуникации с помощью наставника	1	
		- умеет выбирать, строить и использовать адекватную информационную модель для передачи своих мыслей средствами естественных и формальных языков	2	
Презентация проекта	3.1.6	- некорректно и не аргументировано отстаивает свою точку зрения, в дискуссии не умеет выдвигать контраргументы, перефразировать свою мысль	0	
		- корректно и аргументировано отстаивает свою точку зрения, в дискуссии умеет выдвигать контраргументы, перефразировать свою мысль с помощью наставника	1	
		- корректно и аргументировано отстаивает свою точку зрения, в дискуссии умеет выдвигать контраргументы, перефразировать свою мысль самостоятельно	2	

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5
	3.2.4	- не соблюдает нормы публичной речи, регламент в монологе и дискуссии в соответствии с коммуникативной задачей	0	
		- соблюдает нормы публичной речи, регламент в монологе и дискуссии в соответствии с коммуникативной задачей с помощью наставника	1	
		- соблюдает нормы публичной речи, регламент в монологе и дискуссии в соответствии с коммуникативной задачей самостоятельно	2	
Изучение возможностей использования результатов проекта	1.5.4	- не соотносит полученные результаты поиска со своей деятельностью	0	
		- соотносит полученные результаты поиска со своей деятельностью с помощью наставника;	1	
		- соотносит полученные результаты поиска со своей деятельностью самостоятельно	2	
Оценивание проекта			6	
Анализ результатов выполнения проекта	2.4.4	- не оценивает продукт своей деятельности по заданным и/или самостоятельно определенным критериям в соответствии с целью деятельности	0	
		- оценивает продукт своей деятельности по заданным и/или самостоятельно определенным критериям в соответствии с целью деятельности с помощью наставника	1	
		- оценивает продукт своей деятельности по заданным и/или самостоятельно определенным критериям в соответствии с целью деятельности самостоятельно	2	
Оценка качества выполнения проекта	2.3.4	- не оценивает свою деятельность, аргументируя причины достижения или отсутствия планируемого результата	0	
		- оценивает свою деятельность, аргументируя причины достижения или отсутствия планируемого результата, с помощью наставника	1	
		- оценивает свою деятельность, аргументируя причины достижения или отсутствия планируемого результата, самостоятельно	2	

Окончание таблицы 3.1

1	2	3	4	5
	3.2.10	- не делает оценочный вывод о достижении цели коммуникации непосредственно после завершения коммуникативного контакта и не обосновывает его	0	
		- делает оценочный вывод о достижении цели коммуникации непосредственно после завершения коммуникативного контакта и обосновывает его с помощью наставника	1	
		- делает оценочный вывод о достижении цели коммуникации непосредственно после завершения коммуникативного контакта и обосновывает его самостоятельно	2	
Максимальный балл			36	

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Результаты представления учащимся проектной работы



Рисунок 1 – Грамота учащегося по итогам участия в научно-практической конференции