

Св.М. Коваленко<sup>1</sup>, Є.В. Гладух<sup>1</sup>, А.А. Лугова<sup>2</sup>

### ДОСЛІДЖЕННЯ УМОВ ВЗАЄМОДІЇ ДЕКСТРАНУ З ІОНАМИ МЕТАЛІВ

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

<sup>2</sup>Національний аграрний університет, м. Харків

**Ключові слова:** мікроелементна недостатність, декстран, низькомолекулярна фракція, декстранові комплекси, іони металів.

**Ключевые слова:** микроэлементная недостаточность, декстран, низкомолекулярная фракция, декстрановые комплексы, ионы металлов.

**Key words:** microelement insufficiency, dextran, low molecular fraction, dextran complexes, ions of metals.

Вивчено умови утворення комплексів декстрану з іонами металів: цинку, марганцю, кобальту та міді. Доведено, що в інтервалі pH 5-11,5 підкисленому середовищі розчини декстрану здатні утримувати певну кількість іонів металів і утворювати комплексні сполуки. Встановлено, що розчини декстрану проявляють відновлюючу дію з порівняно малою стійкістю в часі.

Изучены условия образования комплексов декстрана с ионами металлов: цинка, марганца, кобальта и меди. Доказано, что в интервале pH 5-11,5 в подкисленной среде, растворы декстрана способны удерживать определенное количество ионов металлов с образованием комплексных соединений. Установлено, что растворы декстрана обладают восстанавливающим действием и сравнительно малой устойчивостью во времени.

The conditions of formation of dextran complexes with the ions of metals are studied: zinc, manganese, cobalt and copper. It is proved that in the interval of pH 5-11,5 in the acidified environment, solutions of dextran are able to retain the certain amount of ions of metals with formation of complex connections. It is set that solutions of dextran possess an evocative action and comparatively small stability in time.

Актуальним завданням сучасної медицини є розробка і впровадження нових ефективних комбінованих лікарських препаратів для профілактики і лікування мікроелементної недостатності. Розробка заходів профілактики і лікування хвороб мікроелементної недостатності вимагає препаратів комплексної дії, що містять такі життєво важливі елементи, як залізо, цинк, марганець, мідь, кобальт і ін. [1,10,11].

Кожний рік у світі народжується близько 24 млн. дітей з недостатньою вагою (менше 2,5 кг), що приблизно складає 17 % від усіх новонароджених. Поява таких дітей дуже часто пов'язана з недостатнім живленням матері, а саме з дефіцитом мікроелементів. Діти з недостатньою вагою мають великий ризик порушень формування пізнавальної сфери, відставання зростання, розвитку хвороб, інвалідності, інших обмежень соціальних функцій і навіть смерті, що підкреслює особливу значущість мікроелементів для життя і здоров'я [11,12].

Мікроелементна недостатність небезпечна тим, що тривало не виявляється клінічно. Це – так званий «прихований голод». Разом з тим існує необхідність ідентифікувати клінічні еквіваленти того або іншого дефіцитного стану мікроелементів. Річ у тому, що недолік кожного мікроелемента може привести до цілком конкретної катастрофи обміну речовин. Найбільш схильні до розвитку мікроелементної недостатності діти до трирічного віку, жінки під час вагітності і лактації. Саме тому, стратегія здорового живлення вимагає перш за все профілактики дефіциту мікроелементів [4,5,6].

Дефіцит кожного з п'ятнадцяти мікроелементів має велике значення для людини. В той же час найбільш тяжкі наслідки для здоров'я населення має дефіцит саме заліза, цинку, міді, марганцю, йоду тощо. Надаючи однонаправлену

негативну дію на ключові процеси зростання, розвитку, диференціювання тканин мозку, м'язів, кровотворної, імунної, репродуктивної систем, дефіцит цих мікроелементів може мати катастрофічні наслідки у вигляді репродуктивних втрат, важких хвороб, порушень нормального фізичного і психічного розвитку [1, 9,10].

Останнім часом велика увага приділяється дослідженням складу та розробці технології нових комплексних лікарських препаратів на підставі макрокомплексів декстрану з іонами металів (цинком, марганцем, міддю, кобальтом та ін.). Отримані дані про комплексують здатність декстрану з іонами металів у подальшому будуть використані для цілеспрямованої та теоретично обґрунтованої розробки нового лікарського засобу на підставі декстрану. Так, залізодекстранові комплекси завдяки активній лікувальній дії, знаходять широке застосування в медицині. Антианемічна дія залізодекстранових препаратів пов'язана з наявністю в них великої кількості заліза (до 100 мг/мл), зв'язаного декстраном у водному розчині в макромолекулярний комплекс. У багатьох розвинених країнах світу у 50-60-і роки налагоджено промислове виробництво медичних і ветеринарних препаратів на основі залізодекстранових комплексів [9,10].

**МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ** було отримання сполук, що містять декстранові комплекси з мікроелементами – залізом, цинком, марганцем, міддю, кобальтом, з метою отримання нових лікарських засобів, які можуть використовуватися для профілактики та терапії різних видів захворювань мікроелементної недостатності.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були препарати та напівпродукти вітчизняного декстрану, отримані на фармацевтичному

підприємстві ДП «Черкаси-фарма»: поліглюкін, низькомолекулярний декстран (гідролізат) та реополіглюкін. Також визначалися фракції поліглюкіну, які виділені методом дробного осадження, а також кислотним гідролізом з послідовним осадженням метиловим спиртом.

Визначення молекулярних мас ( $M_r$ ) низькомолекулярних фракцій проводилися йодометричним методом [3], визначення інших фракцій, реополіглюкіну та поліглюкіну – вискозиметричним методом [3]. Значення  $M_r$  були наступними: гідролізату –  $(3-5) \cdot 10^3$  фракцій:  $\Phi_1 - 1,7 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_2 - 3 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_3 - 9,7 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_4 - 20 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_5 - 25 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_6 - 43 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_7 - 51 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_8 - 70 \cdot 10^3$ ,  $\Phi_9 - 79 \cdot 10^3$ ; реополіглюкіну –  $36 \cdot 10^3$ , поліглюкін –  $56 \cdot 10^3$ . З виділених фракцій найбільш повно вивчені  $\Phi_5$  та  $\Phi_6$ .

Для експерименту використовувалися солі металів:  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ;  $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ ;  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ;  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ;  $CoSO_4 \cdot 6H_2O$ , кваліфікації «х.ч.» або «ч.д.а.». Дослідження по підборі умов отримання стійких водних розчинів, що містили продукти взаємодії декстрану з іонами металів проводили в діапазоні рН 2-13. Серії розчинів, що досліджувалися, відрізнялися на  $\sim 0,5$  од. рН і готувалися шляхом змішування вихідних розчинів при постійному перемішуванні. Умови підбирали таким чином, щоб розчини містили однакову кількість полісахаридів, один і той же об'єм розчину  $Na_2SO_4$  (для створення іонної сили  $\mu=0,1$ ) та максимально можлива кількість солей металів, які утримуються декстраном у всьому діапазоні рН. Було встановлено, що гомогенність розчинів зберігається у межах рН від 2 до 11-13, при суворому дотриманні послідовності зливання вихідних розчинів. Об'єм розчину був постійним, об'єм води та розчину луку або кислоти залежали від значення рН, що задавалося. Початкові розчини декстрану виготовлялися ваговим способом, їх концентрація уточнювалася поляриметричним методом [3]. Початкові та рівноважні концентрації металів визначали трилометричним методом [3], з попереднім руйнуванням декстарного комплексу кислотою сірчаною. Приготування, дослідження та зберігання розчинів проводили при кімнатній температурі. рН вимірювали потенціометрично з використанням скляного електроду [3]. Пряме титрування проводили безкарбонатним розчином натрію гідроксиду (концентрація 0,1 моль/л), зворотне – розчином кислоти сірчаної (0,05 моль/л). При зворотному титруванні до 20 мл 1 % розчину декстрану додавали 2,5 мл розчину луку в концентрації 0,05 моль/л. Розчин залишали на дві години, а потім титрували розчином кислоти.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментально встановлено, що декстран, в концентрації 1,62 г/л, здатний утримувати іони  $Zn^{2+}$ ;  $Mn^{2+}$ ;  $Co^{2+}$ ;  $Cu^{2+}$  в межах рН від 5 до 11 (таблиця 1). Також в таблиці наведено дані про кількість іонів  $Fe^{3+}$ , які утримуються декстраном.

У кислому середовищі (рН 2-5) розчини, що містять декстран та іони металів, а також декстран-цинкові розчини протягом всього діапазону рН зовні не відрізнялися від початкових розчинів солей металів.

Таблиця 1

Кількість металу, яка утримується декстраном в розчині

рН	Концентрація	Іони металів				
		$Cu^{2+}$	$Co^{2+}$	$Zn^{2+}$	$Mn^{2+}$	$Fe^{3+}$
від 5 до 11	$C_{Me}^{2+} \cdot 10^3$ моль/л	5,0	1,5	1,45	10,0	60,0
	$C_{Me}^{2+}$ г/л	0,32	0,09	0,095	0,55	3,36
від 11 до 11,5	$C_{Me}^{2+} \cdot 10^3$ моль/л	21,5	9,4	7,2	128,0	-
	$C_{Me}^{2+}$ г/л	1,38	0,56	0,47	7,03	-

З даних, наведених у таблиці видно, що по кількості утримуваних декстраном іонів металів можна скласти наступний ряд:  $Zn < Co < Cu < Mn$ .

В межах рН від 5,0 до 13,0 зміна забарвлення спостерігалася відразу після приготування розчинів. У серії декстран-мідних розчинів забарвлення змінювалося від блідо-блакитного до синього, через проміжний зелений (рН 8-10). При зберіганні розчинів, що містять низькомолекулярний декстран та реополіглюкін з міддю при рН 11-12 спостерігалася випадання червоно-помаранчевого осаду. У поліглюкін-мідних розчинах при рН  $> 13$  випадали об'ємні блакитні гумоподібні осади. Декстран-кобальтові розчини змінювали забарвлення від блідо-рожевого до блідо-синього через проміжний зелений. Розчини, що містять декстран та марганець, по мірі додавання луку, мали безбарвне (рН 6-8), яскраво-жовте (рН 8-9), коричневе (рН 9-10) забарвлення, а при рН  $> 11$  з них випадали об'ємні коричневі гумоподібні осади. В розчинах, що містили іони  $Zn^{2+}$ ;  $Mn^{2+}$ ;  $Co^{2+}$ ;  $Cu^{2+}$  при рН  $> 12$  з них утворювалися пластівчастовидні осади. Зниження рН спостерігалася при змішуванні проміжних розчинів. Аналізуючи характер осадів було зроблено припущення, що при високих рН ці осади можуть утворюватися за рахунок утворення між- або внутрішньомолекулярних поперечних зв'язків у макромолекулах декстрану іонами металів. З отриманих даних, на прикладі комплексів з іонами міді, які наведені в таблиці 2 видно, що тільки в розчинах, що містять низькомолекулярний декстран, кількість осаду більше ніж в контрольному розчині, який не містить полісахарид.

Таблиця 2

Залежність відновлюючої дії декстрану від молекулярної маси

№п/п	Зразок	$M_r \cdot 10^{-3}$	$C_{Cu}^{2+}$ моль/л	
			в розчині	в осаді
1.	Контроль без нагріву	-	1,34	-
2.	Контроль з нагрівом	-	1,295	0,45
3.	Гідролізат	3	1,4	2,00
4.	Фракція - 3	9,7	1,27	0,70
5.	Фракція - 4	20	1,305	0,35
6.	Реополіглюкін	36	1,295	0,45
7.	Поліглюкін	56	1,295	0,45
8.	Фракція - 9	79	1,31	0,35



З отриманих даних, представлених у таблиці 2 (на прикладі експерименту взаємодії декстрану з іонами міді), видно, що тільки у розчинах, які містять низькомолекулярний декстран, кількість осаду більша ніж у контрольному розчині, який не містить полісахарид. Отже, експериментально встановлено, що відновлені властивості в цих умовах проявляють тільки ті декстрини, у яких  $M_r$  нижче  $20 \cdot 10^3$  причому, чим нижче  $M_r$  зразку, тим більша кількість металу відновлюється. Досліджено, що з різними початковими концентраціями іонів металів утворювалася максимальна кількість іонів металів, які зв'язані з поліглюкіном при  $pH = 11-11,5$ .

З'ясовано, що при зберіганні розчинів декстрану в них через декілька днів з'являвся слабкий осад. Вміст декстрану в його розчинах (в концентрації 0,02 г/л) визначався спектрофотометричним методом [3], на підставі реакції взаємодії глюкози (продукту деполімеризації декстрану) з антроном.

Експериментально встановлено, що зменшення оптичної густини спостерігається на четверту добу, хоча візуальні осади в розчинах не утворюються. Приблизно на шосту добу (в залежності від температури зберігання) в розчинах з'являється осад, який розцінювався як продукт життєздатності мікроорганізмів у такому сприятливому середовищі, як декстран. Враховуючи отримані дані, всі подальші дослідження з розчинами декстрану зберігалися не більше 3-х діб. Результати одного з експериментів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

#### Визначення концентрації декстрану в розчинах при зберіганні

$\lambda$ , нм	D	C дек- страну г/л	D	Час (доба)	D при $\lambda = 625$ нм
600	0,795	0,006	0,823	відразу	1,680
610	0,822	0,010	0,880	через годину	1,680
620	0,895	0,015	1,350	через дві	1,680
625	0,897	0,020	1,680	через три	1,680
630	0,800	0,025	1,900	через чотири	1,620
-	-	-	-	через п'ять	1,580

Як вже було зазначено, зі зростанням концентрації декстрану  $pH$  його розчинів зменшувалось. Так, при концентрації декстрану 0,5 % –  $pH$  6,8; 1 % – 6,15; 2 % – 6,05; 3 % – 5,25; 4 % – 4,7; 5 % – 4,5; 6 % – 4,4.

Як відомо, декстран являє собою дуже слабку кислоту ( $pK_a$   $1,1 \cdot 10^{-14}$ ) та проявляє свої властивості в лужних розчинах. Відомо, що за рахунок технологічних режимів отримання, зокрема, дії лугів, в декстрані можлива поява кислотних угруповань – карбоксильних, альдегідних та інших груп.

Також, було проведено потенціометричне титрування 1 % розчину декстрану [3]. Криві титрування наведені на рисунку 1 та 2. Вони відповідають випадку сумісного титрування сильного та слабого осаду, а саме: надлишок  $OH^-$  груп та аніонів слабкої кислоти.

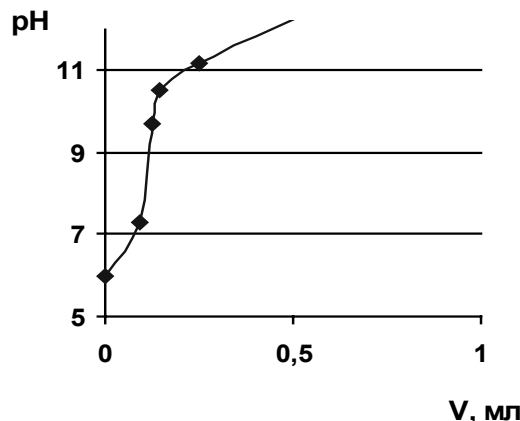


Рис. 1. Крива прямого потенціометричного титрування розчину декстрану NaOH.

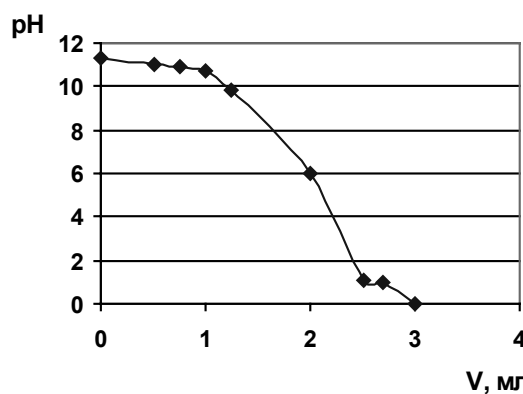


Рис. 2. Крива зворотного потенціометричного розчину декстрану  $H_2SO_4$ .

Після проведених експериментів зроблено припущення: кислотними угрупованнями в макромолекулі декстрану є карбоксильні групи глюкометасахаринової кислоти, які могли з'явитися на відновленому кінці макромолекули в процесі отримання декстрану та в процесі титрування його лугом. На це вказує також і той факт, що процес титрування в області  $pH$  6-11 йде дуже повільно. Скоріш за все, це пов'язане з тим, що зі збільшенням кількості доданого луку все більше макромолекул залучаються до процесу взаємодії їх кінцевих груп з лугом, що веде до збільшення кількості глюкометасахаринової кислоти в розчині. Тому кожна точка на кривій титрування при  $pH > 6$  фактично лежить на своїй кривій потенціометричного титрування, яка характерна для визначеної кількості карбоксильних груп, що утворилися на кінці макромолекул. Тому зроблено висновок, що при титруванні декстрану накладаються два паралельних процеси: утворення глюкометасахаринової кислоти під дією луку та титрування кислоти, що утворилася тими ж самими  $OH^-$  групами титранту. При титруванні декстрану лугом спостерігали перегин в області  $pH$  6, а його наявність зв'язується з  $COOH$  групами на кінцях макромолекул декстрану.

Отримані дані будуть в подальшому використані при поглибленому дослідженні реакцій утворення макро-

молекулярних комплексів декстрану з метою створення нових комбінованих лікарських засобів для профілактики та лікування різних форм мікроелементної недостатності.

### ВИСНОВКИ

Вивчено умови утворення комплексів декстрану з іонами металів.

Встановлено, що розчини декстрану здатні утворювати комплекси з іонами металів в інтервалі pH 5-11,5 за умовами підкислення розчинів.

Показано, що розчини декстрану проявляють відновлюючу дію з порівняно малою стійкістю у часі.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Эколого-биогеохимические факторы и здоровье человека / Агаджанян Н.А., Сусликов В.Л. // Экология человека. — 2000. — № 1. — С. 3-5.
2. Бараишков Г.К. (Отделение лабораторной диагностики тяжелых металлов ММА им. И.М. Сеченова) Краткая медицинская бионеорганика. М.: Гэотар Медицина, 1999. — 62 С.
3. Державна Фармакопея України / Держ. підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ООО Рирег, 2001. — 531 с.
4. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А.П., Жаваронков А.А., Рущи М.А. и др.] — М.: Медицина, — 1991. — 496 с.
5. Плетенева Т.В. Гомеопатические лекарственные средства неорганической природы: за и против / Плетенева Т.В., Суздалева О.С., Сыроежкин А.В. // Фармация. — 2002. — №6. — С. 35-39.
6. Cowan. Inorganic biochemistry: an introduction. / Cowan, Jams A. Wiley-Vch, 1997, 620 p.
7. USP Dictionary of USAN and International Drug Name. — The United States Pharmacopeial Convention, Inc. — Rockville, MD, USA, 1995, 919 p.
8. Dextran bibliography, ed. by A. Jeanes, Wash., 1978; Walker G.J., «Internet Rev. of Biochem.», Biochemistry of Carbohydrate, v. 16, Balt., 1998, p. 75-126.
9. Delange F., Lecomte P. //Drug Safety. — 2000. — Vol. 22, №2. — P. 89-95.
10. Pharaoh P., Connolly K. //Developmental Medicine and Child Neurology. — 1995. — Vol. 38. — С. 464-469.

### Відомості про авторів:

Коваленко Св.М., к.фарм.н., доцент кафедри управління якості НФаУ.

Гладух Є.В., д.фарм.н., професор кафедри промислової фармації НФаУ.

Лугова А.А., асистент кафедри агрохімії НАУ.

Адреса для листування: Коваленко Світлана Миколаївна, 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, НФаУ, кафедра управління якості.

Тел.: 050-401-29-06; e-mail: lana\_koval@mail.ru

УДК 547.594.5:[54-145:547.593.2]

Д.С. Коваленко, Т.В. Панасенко, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній, Ю.С. Фашук

## ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 2(4)-ГІДРАЗИНОХІНОЛІНУ

Запорізький національний університет

**Ключові слова:** хінолін-2(4)-іл-гідразони, константи іонізації, потенціометричне титрування.

**Ключевые слова:** хиолин-2(4)-ил-гидразоны, константы ионизации, потенциометрическое титрование.

**Key words:** quinolin-2(4)-yl-gidrazone, ionization constants, potentiometric titration.

В результаті проведення потенціометричного титрування визначено константи іонізації хінолін-2(4)-ілгідразонів  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти. Встановлено залежність іонізації ізомерів від їх будови.

В результате проведения потенциометрического титрования определены константы ионизации хиолин-2(4)-ил-гидразонов  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты. Установлена зависимость ионизации изомеров от их строения.

In the result of potentiometric titration ionisation constants of quinolin-2(4)-yl-gidrazone 2-oxopentanedioic acids are determined. Dependence of ionisation isomers on their structure is determined.

Проблеми іонізації і ліпофільності – дуже важливі чинники для проникнення речовин через різні мембрани і, звичайно, вони суттєві не тільки для неорганічних катіонів, але і для всіх сполук, що розглядаються як біологічно активні [1]. Імовірно, що ступінь іонізації органічних молекул в розчинах визначається їх структурою. Тому визначення константи іонізації біологічно активних речовин похідних хіноліну є актуальним [1, 2]. Комп'ютерний прогноз показав, що спектр прогнозованої біологічної активності ізомерів, які вивчаються, відрізняється, як кількісно, так і якісно [3].

**МЕТА РОБОТИ** – провести потенціометричне титрування та чисельно визначити ступінь іонізації похідних

гідразинохіноліну в розчинах, а також встановити, як впливає їх структура на константи іонізації.

Останнім часом розроблено різноманітні методи електрометричного титрування з різними електродами [5, 7]. З літератури відомі кількісні визначення похідних хіноліну методами неводного титрування [6].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.** На кафедрі хімії Запорізького національного університету на основі хіноліну та  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти були синтезовані біологічно активні речовини, які досліджували за методикою [4]. Схему синтезу наведено на *рис. 1*