

Humik Asit Tuzları'nın İlaç Preparatları ile Etkileşimi

SL Khil'ko* ve RG Semenova Litvinenko

Fiziksel Organik Kimya ve Kömür Kimyası Enstitüsü, Ukrayna Ulusal Bilimler Akademisi, Donetsk, Ukrayna *e-posta: sv-hilko@yandex.ru
24 Temmuz 2015'te alındı

Özetçe— İlaç preparatları ile kompleks oluşturan doğal polimerlerin yeni nesil ilaçları geliştirilmesinde kullanılması umut vericidir. Hümik asit tuzları'nın papaverin, benzoheksonyum ve B grubu vitaminleri ile etkileşiminde kompleks oluşumu olasılığı, kalorimetrik ve potansiyometrik titrasyonla gösterilmiştir. Bu etkileşimler, bir hümik asit makroanyonunun yüklü grupları ile ilaç moleküllerinin pozitif yüklü merkezleri arasında gerçekleşebilir. İlaç müstahzarları'nın doğal bir polimer makromolekülü tarafından bağlanma derecesi, moleküllerinin yükü ve yapısı ile belirlenebilir.

DOI: 10.3103/S0361521916060057

Biyomedikal polimerlerin kullanımı, geliştirilmiş bir dağıtım sistemi ve uzun süreli etki ile ilaç preparatları'nın geliştirilmesi sorununu çözmek için olası bir yöntemdir [1]. Polimer-ilaç komplekslerinin oluşumu, ilaç maddelerinin vücutta kontrollü salınması için sistemlerin geliştirilmesi için umut verici olabilir [2]. Biyomedikal polimerler, ilaçları'nın taşıyıcıları olarak kullanılabilir; yani özel bir vapor türü olarak uygulanabilirler. Mikro ve nanopartiküller de bu amaçla kullanılmaktadır [3]. Polimer-ilaç kompleksleri hedef organda aktif veya pasif olarak birikir ve kontrollü doz ve sürelerde feribotlardan ilaçları salarlar [4, 5].

Turba ve linyit kömüründen elde edilen hümik asitlerin (HA'lar) belirgin biyolojik aktiviteye (hepatoprotektif, antihipoksik, antitoksik ve diğer özellikler [6, 7]) sahip olduğu iyi bilinmektedir; bu nedenle, hümik asit bazlı müstahzarları'nın iyileştirilmiş bir terapötik etkiye sahip yeni ilaçları'nın geliştirilmesi için umut verici olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, kalorimetrik ve potansiyometrik titrasyon yoluyla doğal sodyum humat makromoleküllerinin ilaç preparatları (papaverin, benzoheksonyum ve B1 ve B6 vitaminleri) ile etkileşimini incelemektir.

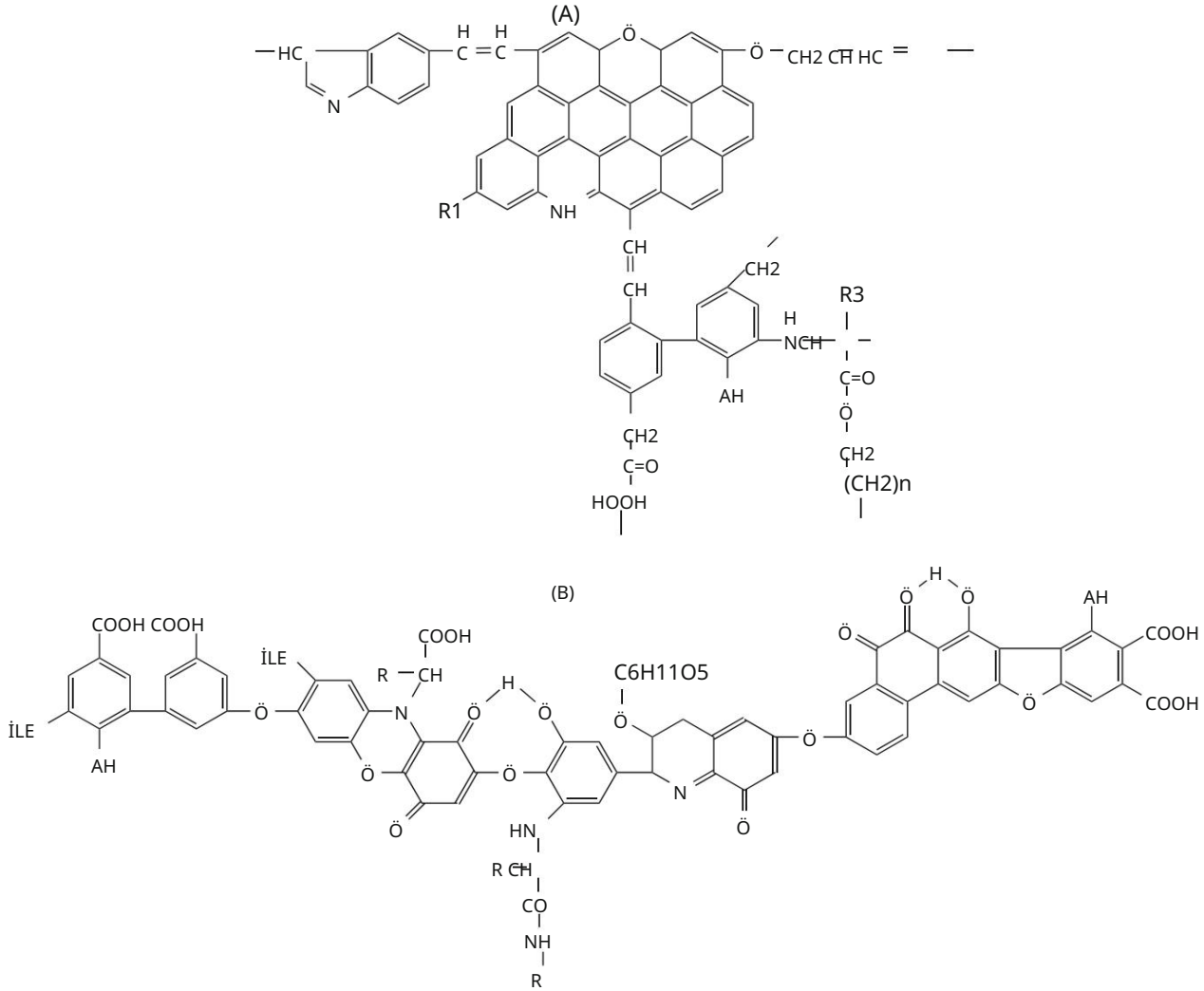
DENEYSEL

Sodyum humatlar, Aleksandriiskoe yatağından alınan analitik linyit örneğinden elde edildi [8]. Yöntem, linyit kömüründen sodyum tuzları formundaki hümik asitlerin 0.1 N'lik bir NaOH çözeltisi ile tek seferde ekstraksiyonundan oluşuyordu.

katı : sıvı = 1 : 8 oranı ve 20°C sıcaklık. Hümik asit örnekleri, pH 1-2 olacak şekilde sodyum humat çözeltisine %5'lik HCl çözeltisi eklenerek elde edildi. Oluşan hümik asit çökeltisi, santrifüjleme (12000 rpm'de 15 dakika) ile süpernatant sıvıdan ayrıldı. Çökelek bol miktarda damıtılmış su ile pH 6-7 olacak şekilde yıkandı. Yıkama için hümik asitler, 80°C sıcaklıkta bir kurutma fırınında sabit ağırlığa kadar kurutuldu. Bu şekilde elde edilen HA numunelerindeki mineral safsızlık miktarı %0,53 olup kil mineralleri (öncelikle kaolinit) içermektedir. Bu çalışma için sodyum humat çözeltileri, yıkama ve kuru hümik asitlerin 0.1 N'lik bir NaOH çözeltisi içinde çözülmesiyle elde edildi. Sodyum humat örneklerinin ortalama moleküler ağırlığı yaklaşık 20000 idi [9]; yayımlanan verilere göre [10], sodyum humat makromoleküllerinin boyutu 4-18 nm idi.

Bu çalışmada farmasötik müstahzarlar -B1 ve B6 vitaminleri, papaverin ve benzoheksonyumun sulu çözeltileri- kullanıldı. Bu ilaç müstahzarları, moleküler yapılarındaki ve yüklerindeki farklılıklara göre seçilmiştir.

Sodyum humat-ilaç hazırlama sistemlerindeki etkileşimler, kalorimetrik titrasyonla incelenmiştir. Tüm test sistemlerinde, etkileşimlere ilişkin salınım eşlik etmiştir. Sodyum humat-ilaç hazırlama sistemlerindeki etkileşim hızları, 70 mL %1 (5-10-4 mol/L) ile doldurulmuş bir hücrede [11] salınım miktarını (Q, J) ölçülmesiyle belirlendi. İlaç çözeltilerinin eklenmesi üzerine sodyum humat çözeltisi. Titre edilmiş bir çözeltinin birim hacmi başına salınım miktarı belirlendi (V, L).



Şekil 1. (a) Orlov-Chukov [12, 13] ve (b) Stevenson'a [14] göre hümik asitlerin yapısal hücrelerinin şematik diyagramları : (a) bir HA molekülünün merkez bölümü ve (b) Bir HA molekülünün çevresel kısmı .

Potansiyometrik titrasyon için 100 mL'lik bir %1.0 sodyum humat çözeltisi alındı ve pH 2'ye 0.1 N HCl (VHCl, mL) çözeltisi eklendi.

Başka bir durumda, %5 B1 ve B6 vitamin solüsyonları (VVIT, mL), 50 mL %1 sodyum humat stok solüsyonları na eklendi. Her bir titrant kısmı ilave edildikten sonra, sistem bir manyetik karıştırıcı ile 5 dakika karıştırıldı. Solüsyonların pH denge değerleri, OR 205/1 hassas pH metre üzerinde ölçülmüştür. Sodyum humat çözeltilerinin bir asit (HCl) ile titrasyonu durumunda, eşdeğerlik noktaları diferansiyel bir yöntemle belirlendi.

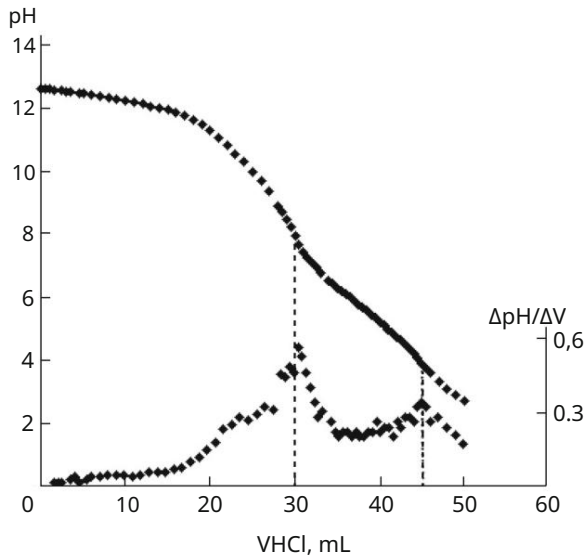
SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Çeşitli doğal ve sentetik polimerler, örneğin polisakkaritler, polilaktidler, poliakrilatlar vb. bazı olanlar, ilaçları n biyomedikal polimer taşıyıcıları olarak sıklıkla kullanılır. Bu çalışmada kullanıldığı maddeler

umut verici bir ilaç taşıyıcı olan doğal bir polimer olarak hümik asit tuzları. Şekil 1, Orlov-Chukov [12, 13] ve Stevenson'a [14] göre, en önemli yapısal bileşenlerin tümünü içeren HA moleküllerinin minimum boyutlu parçaları olan hümik asitlerin olası moleküler fragmanlarını yapısal formüllerini göstermektedir.

Hümik asitler zayıf polielektrolitlere aittir. HA makromolekülleri, ayrışma yeteneğine sahip karboksil ve hidroksil grupları içerir. Alek sandriiskoe yatağı nı n linyit kömüründen HA'ları n ayrışma sabitleri, karboksil grupları için $K = (0.63-16.5) \times 10^{-5}$ ($pK = 3.78-6.2$) ve $K = (0.48-8.58) \times 10^{-9}$ (hidroksil grupları için $pK = 8.07-9.3$) [15, 16].

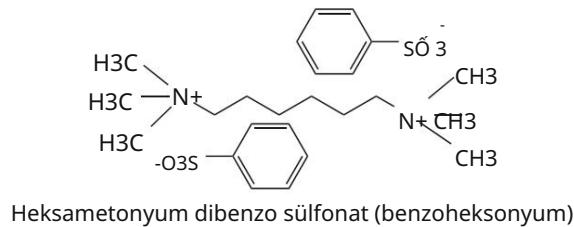
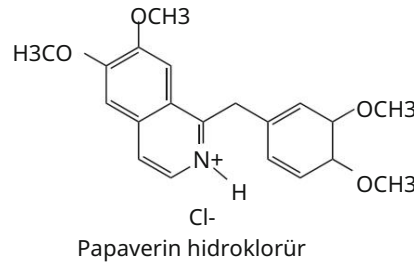
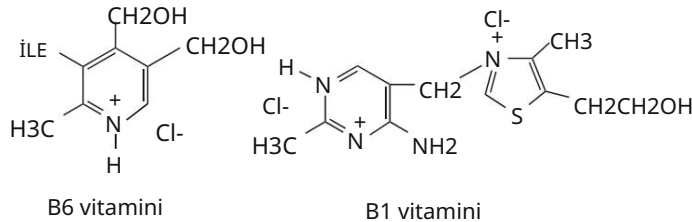
Titrasyon verilerinden (Şekil 2) hesaplanan sodyum humatları n makromoleküllerindeki COOH ve OH grupları n miktarları sırasıyla 2,35 ve 1,23 mg eşdeğer/g'dir.



Şekil 2. 0,1 N HCl çözeltisi ve diferansiyel formu ile sodyum humatın (Csodyum humat = ağırlıklı %1,0) potansiyometrik titrasyon eğrisi.

Şekil 3, ilaç preparasyonları için yapısal formüllerini göstermektedir.

%1'lik bir çözeltinin potansiyometrik titrasyonu B kullanılarak sodyum humat gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3. İlaç preparatları için yapısal formüllerini.

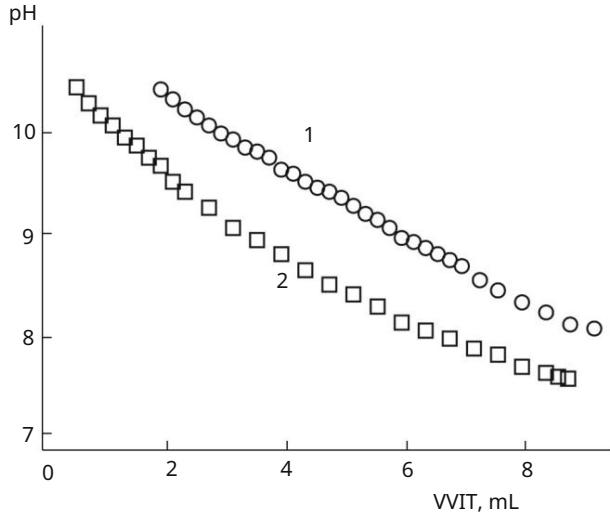
grup vitaminleri örnek olarak. Hümik asitlerin bir alkali çözeltisi ile titrasyonunda, eşdeğerlik noktaları sabit pH değerlerinden belirlenir.

Genellikle, pH 10.5, hidroksil grupları için titrasyonun sonu olarak kabul edilirken, pH 7.0, karboksil grupları için titrasyonun sonu olarak kabul edilir [17-19]. Hümik asit tuzları için bir asit çözeltisi ile titrasyonunda, yukarıdaki sabit pH değerleri (10.5 ve 7.0), -OH ve -COOH grupları için titrasyonun başlangıcı olarak kabul edilir [16]. Sodyum humatın test solüsyonunda, fazla bir alkali 0.1 N HCl solüsyonu ile pH 10.5'e titre edildi.

Eklenen vitaminlerin konsantrasyonuna bağlı olarak sodyum humat çözeltisinin pH'ındaki bir azalma, bunların moleküllerinin sodyum humatların makromolekülleri ile etkileşiminin bir göstergesidir (Şekil 4).

Şekil 5, ilaç müstahzarları için sulu çözeltileri ile %1,0'lik bir sodyum humat çözeltisinin, ilaç müstahzarları için molar konsantrasyonları ile sodyum humatlar arasındaki orana (mol başına ilaç müstahzarı mol sayısı) bağlı olarak kalorimetrik titrasyon eğrilerini göstermektedir. Sodyum humatlar, Cdrug/Csodium humate).

Muhtemel kompleks bileşimleri, kalorimetrik titrasyon eğrilerinin ilk ve son bölümlerine teğetlerin kesişme noktalarını napsileri olarak belirlendi. Sodyum humat-ilaç komplekslerinin (-ΔH) oluşum hızları,



Şekil 4. (1) vitamin B1 ve (2) vitamin B6'nın (VVIT, mL) %5'lik solüsyonları nın eklenmesiyle sodyum humatların %1,0 solüsyonları nın potansiyometrik titrasyon eğrileri .

kalorimetrik titrasyon eğrilerinin ilk bölümlerinin eğimleri olarak hesaplanı r.

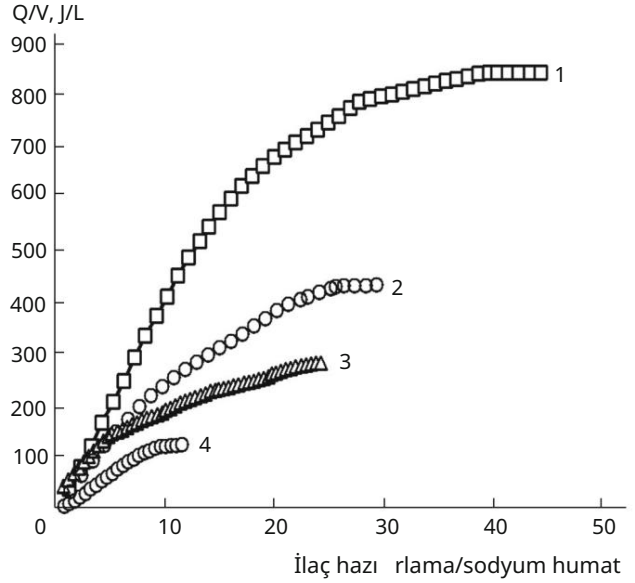
Tablodan aşağı daki gibi, 1 mol sodyum humat, n mol ilaç müstahzarları ile kompleksler oluşturabilir (sodyum humatlar: n ilaç müstahzarı). n'nin değeri, bir sodyum humat makromolekülündeki aktif karboksil ve hidroksil grupları nın sayısı sıyla ilişkilidir.

Potansiyometrik titrasyon verilerinden, sodyum humatın molü başına ayrı şabilden fonksiyonel grup miktarları nın ~47 mol -COOH ve 25 mol -OH olduğu sonucu çı kar. Bununla, sodyum humatın makromolekülündeki tüm fonksiyonel grupları n, ilaç müstahzarları nın molekülleri ile reaksiyonlara eşit şekilde katı lmadı ğı kastedilmektedir. Bunun nedeni hümik maddelerin solüsyonda toplanabilmesidir [19-21]. Hümik bileşiklerin makromoleküllerinin yapı sındaki ve agregasyonundaki bir değişiklik, fonksiyonel grupları nın (-COOH ve -OH) ayrı şma derecesine bağlı dır. Sonuç olarak, fonksiyonel grupları n bir kır sımı , sodyum humat makromoleküllerinin fragmanları tarafı ndan taranı r ve etkileşime sterik olarak erişilemez.

Öte yandan, ilaç molekülleri farklı moleküler yapı lara sahiptir (Şekil 3) ve dolay sıyla farklı sterik

n ilaç müstahzarları ile sodyum humat komplekslerinin olası bileşimleri ve bunların oluşum ısı ları

İlaç hazı rlama	Sodyum humat : n ilaç hazı rlama	-ΔH, kJ/mol	-ΔH/n, kJ/mol
B6 vitamini	1 : 18	77	4.3
B1 vitamini	1 : 15	60	4.0
papaverin	1 : 10	45	4.5
benzoheksonyum	1 : 8	30	3.8



Şekil 5. %1'lik sodyum humat çözeltilerinin kalorimetrik titrasyonunda, ilaç preparatları ve sodyum humat (Cilaç preparatı /Csodyum humat) arasındaki konsantrasyon oranını n fonksiyonu olarak Q/V (J/L) değerindeki değişiklikler. ilaçları n sulu çözeltileri: (1) B6 vitamini, (2) B1 vitamini, (3) papaverin ve (4) benzoheksonyum.

doğal bir polimerin makromolekülleri ile etkileşimlerinde erişilebilirlik.

Bir kompleksin maksimum oluşum ısı sını , sodyum humatları n B6 vitamini ile etkileşiminde gözlemlendi ; bu durumda, bir mol sodyum humat (n) ile reaksiyona girebilen vitaminin mol sayısı sını , test ilacı preparatları arasında en yüksek olanı ydı (tabloya bakı n). Bu, bir B6 vitamini molekülünün kompakt katyonunun, doğal polimerin makroanyonları ile etkileşimler için sterik olarak en erişilebilir olduğu gerçeğiyle ilgili olabilir. Ayrıca, B6 vitamininin moleküler yapı sında üç OH grubunun varlı ğı , yapı sını büyük miktarda oksijen içeren fonksiyonel gruplar içeren sodyum humatları n makromolekülleri ile hidrojen bağları nın oluşma olasılı ğını ima eder (Şekil 1). 1, 3).

B1 vitamininin çift yüklü molekülleri için, sodyum humatlarla kompleks oluşturma ısı sını ve sodyum humatlarla kompleks oluşturan moleküllerin sayısı sını (n), B6 vitamini moleküllerinininkinden daha azdır . Bununla birlikte, B1 vitamini molekülündeki pozitif yüklerin yakı n düzenlemesi (Şekil 3), polimer makroanyonları ile etkileşimleri için uygun koşullar yaratı r. B1 vitamininin çift yüklü molekülleri ile tek yüklü papaverin molekülleri ile sodyum humatları n makroanyonları arasındaki komplekslerin (-ΔH) oluşumunun reaksiyon ısı sını nda bir azalma olması muhtemeldir.

B6 vitamini molekülüne kıyasla moleküllerinin boyutlarındaki artıştan kaynaklanır.

Benzoheksonyum molekülleri için $-\Delta H$ ve n değerleri, test ilacı preparatları serisinde minimumdur. Uzamsal yük ayrımı göz önüne alındığında (Şekil 3), bir benzoheksonyum molekülü, çapraz bağlanma yoluyla polimer makromoleküllerin agregalarını oluşturmak için iki sodyum humat molekülü ile etkileşime girebilir, bu da n değerinde bir azalmaya yol açabilir. Ayrıca, diğer bağlanma bölgelerinin yokluğu (örneğin, hidrojen bağları n 'nin oluşumu için), sodyum humatları n makroanyonları ile etkileşimler için daha az elverişli koşullar yaratır.

1 : 1 ($-\Delta H/n$) oranındaki ilaç müstahzarları ile sodyum humat komplekslerinin oluşum sıraları tüm test ilaçları için yaklaşık olarak aynıdır (tabloya bakınız).

Yukarıdaki deneysel veriler seti, hümkik asit tuzları ile ilaç müstahzarları (papaverin hidroklorür, benzoheksonyum ve B-grubu vitaminleri) arasındaki etkileşim olasılığını göstermektedir. Sodyum humat-ilac hazırlama sistemindeki etkileşimler, öncelikle hümkik asit tuzları n 'nin makroanyonları n 'nin yüklü grupları ile ilaç moleküllerinin pozitif yüklü merkezleri arasında meydana gelebilir. Ayrıca, örneğin hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler gibi diğer bağlanma yerlerindeki etkileşimlerin de meydana gelebileceği açıktır. Doğal bir polimer makromolekül ile etkileşime girebilen ilaç müstahzarları n 'nin mol sayısı n 'nin moleküler yapı özellikleri ve yükleriyle belirlendiğini varsaymak mümkündür.

REFERANSLAR

1. Valuev, LI, Valueva, TA ve Plate, NA, Usp. Biol. Nauk, 2003, cilt 43, sayfa 307.
2. Sakaguchi, H., Serizawa, T. ve Akashi, M., J. Nanobilim. Nanotechnol., 2006, cilt. 6, s. 1124.

3. Medvedeva, NV, Ipatova, OM, Ivanov, Iu.D., et al., Biomed. Khim., 2006, cilt. 52, sayı r. 6, s. 529.
4. Ross. Nanotekhnol., 2008, cilt. 3, nr. 3-4, s. 18.
5. Nahar, M., Dutta, T., Murugesan, S., et al., Crit. Rev. orada. İlaç Taşıyıcı Sistem, 2006, cilt. 23, sayı r. 4, s. 259.
6. Gostishcheva, MV, Cand'ın Genişletilmiş Özeti. bilim Tez, Sib. Devlet Med. Üniv., Perm, 2008.
7. Fed'ko, IV, Gostishcheva, MV ve Ismatova, RR, Khim. Rast. Syr'ya, 2005, no. 1, s. 49.
8. Khil'ko, SL, Titov, EV ve Fedoseeva, AA, Kolloid. Zh., 2001, cilt. 63, sayı r. 5, s. 706.
9. Rebachuk, MN, Stepanenko, LS ve Maksimov, OB, Khim. Tverd. PL için. (Moskova), 1972, no. 2, s. 10.
10. Shang, Ch. ve Rice, JA, J. Colloid Interface Sci., 2007, cilt. 305, s. 57.
11. Goldstein, IP, Gur'yanova, EN ve Karpovich, IP, Zh. Fizik. Khim., 1965, cilt. 39, sayı r. 4, s. 932.
12. Orlov, DS, Soros. Obrazovat. Zh., 1997, no. 2, s. 56.
13. Orlov DS ve Chukov, SN, Bildiri Özetleri, IV s"ezd Dokuchaevskogo obshchestva pochvovedov (IV. Dokuchaev Toprak Bilimcileri Derneği Kongresi), Novosibirsk, 2004, cilt. 1, s. 323.
14. Stevenson, FJ, Humus Chemistry: Genesis, Composition, Reactions, New York: Wiley Interscience, 1982.
15. Khil'ko SL, Kovtun, AI ve Rybachenko, VI, Khim. Zor. PL için. (Moskova), 2011, no. 5, s. 50.
16. Vekhov, V.A. ve Kuznetsova, L.M., Khim. Tverd. PL için. (Moskova), 1968, no. 2, s. 121.
17. Piccolo, A. ve Camici, L., Int. J. Çevre. Anal. Chem., 1990, cilt. 41, s. 65.
18. Buffle, J., Deloedey, MD ve Haendi, L., Anal. Chim. Açta, 1978, cilt. 101, s. 339.
19. Covelo, EF, Andrade, ML ve Vega, FA, J. Colloid Interface Sci., 2004, cilt. 280, s. 1.
20. Ghosh, K. ve Schnitzer, M., Soil Sci., 1980, cilt. 129, P. 266.
21. Khil'ko, SL, Kovtun, AI ve Fainerman, VB, Kolloid. Zh., 2011, cilt. 73, sayı r. 1, s. 97.

Çeviren: V. Makhlyarchuk