

УДК 541.64:542.954

УСТОЙЧИВОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ СОЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИНОВ

© 1996 г. А. М. Тсатсакис*, М. И. Штильман**, Ф. Алегакис**,
М. Ю. Ярмыш**, Т. С. Голубева**

*Критский университет
Греция, 71110 Ираклион

**Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева
125047 Москва, Миусская пл., 9

Поступила в редакцию 20.10.95 г.

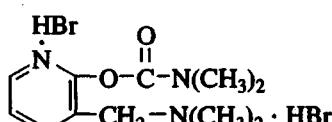
Для полимерных солей биологически активных аминов (атропина, аминостигмина, пралидоксима) и сополимера N-винилпирролидона и N-аллилсульфаминовой кислоты константа диссоциации, определенная методом кондуктометрии, понижается в приведенном ряду аминов.

Полимерные формы биологически активных веществ привлекают внимание как потенциальные компоненты препаратов различного типа, предназначенные для стимулирования или ингибиования физиологических процессов. В том числе это относится к лекарственным полимерным системам [1].

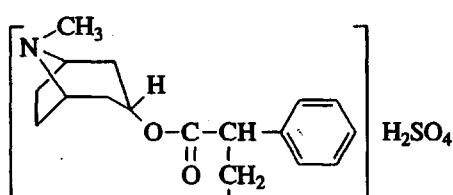
В частности, интерес представляют полимерные соли биологически активных аминов, используемых для лечения ряда заболеваний [2]. При этом важное значение имеет влияние строения компонентов системы на особенности выделения активного вещества.

В настоящей работе исследована устойчивость в водных растворах полимерных солей ряда биологически активных аминов: аминостигмина(3-[(диметиламино)карбонилокси]-2-[(диметиламино)метил]пиридина), атропина(эфира эндо(+)-α-(гидроксиметил)фенилуксусной кислоты и 8-метил-8-азобицикло-[3.2.1]-октан-3-ола) и пралидоксима(2-[(гидроксиимино)метил]-1-метилпиридина).

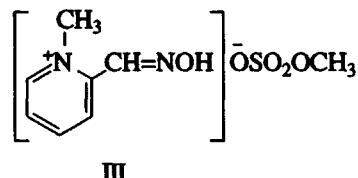
Для синтеза полимеров эти амины были использованы в виде солей: аминостигмин в виде дигидробромида (I), атропин в виде сульфата (II) и пралидоксим в виде метилсульфата (III).



I

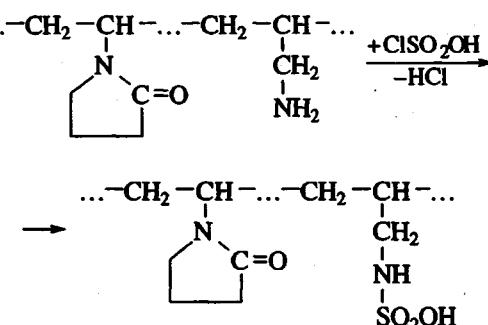


II



III

Полимерные соли были получены нейтрализацией аминами полимерного носителя, содержащего сульфогруппы. В качестве такого носителя использовали сополимер N-винилпирролидона и N-аллилсульфаминовой кислоты, полученный сульфохлорированием сополимера N-винилпирролидона и аллиламина (94 : 6)



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества

Использованный в работе сополимер N-винилпирролидона и аллиламина с содержанием аминогрупп 6.1 мол. % и $M_w = 22 \times 10^3$, $M_n = 9.9 \times 10^3$ получали по методике [3].

Атропин сульфат фирмы "Merk" и пралидоксимметилсульфат фирмы "Laboratories SERB" использовали без дополнительной очистки. Аминостигмин синтезировали в Институте токсикологии Академии медицинских наук. Все соли давали на тонкослойных хроматограммах одно пятно

Таблица 1. Характеристика полимерных солей*

Амин	Содержание амина		λ_{\max} , нм	pK_d
	мас. %	мол. %		
Атропин	3.2	2.1	257.7	1.7
Аминостигмин	5.4	2.7	263.4	1.5
Пралидоксим	1.7	1.3	297.3	1.2

* Параметры растворимости по группам растворителей для всех полимерных солей равны 19.0–19.9 (I), 19.0–20.6 (II) и 21.3–48.1 ($\text{kДж}/\text{м}^3$) $^{1/2}$ (III).

при $R_f = 0.61, 0.90, 0.72$ соответственно (25°C , элюент $\text{CH}_3\text{OH} : \text{NH}_4\text{OH} = 100 : 1.5$, силикагелевые пластины фирмы "Merk").

Сополимер *N*-ванилпирролидона и *N*-аллилсульфаминовой кислоты

К раствору 10 г сополимера *N*-ванилпирролидона и аллиламина (0.00662 осново-моля амино-групп) и 2.40 г триэтиламина в 115 мл хлороформа, охлажденному до -6°C , добавляли при перемешивании по каплям охлажденный до этой же температуры раствор 2.16 г (0.0185 моля) хлорсульфоновой кислоты в 5 мл хлороформа в течение 2 ч. Реакционную смесь выдерживали еще 30 мин при -6°C и продукт реакции осаждали в серный эфир, очищали диализом и сушили лиофильно. Выход 5.5 г. Полученный бесцветный порошкообразный полимер содержал 6.1 мол. % сульфогрупп, определенных потенциометрическим титрованием.

Получение полимерных солей (общая методика)

К 15%-ному раствору соли амина в изопропиловом спирте добавляли по каплям 2%-ный спиртовой раствор KOH, доводя pH до 7.5. Выпавший осадок соответствующей калиевой соли (сульфата, бромида, метилсульфата) отфильтровывали. К приготовленному раствору амина добавляли расчетное количество сополимера *N*-ванилпирролидона и *N*-аллилсульфаминовой кислоты (0.9 моля сульфогрупп на 1 моль амина) в изопропиловом спирте при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали 0.5 ч и осаждали в серный эфир. Полученную полимерную соль очищали диализом против дистиллированной воды в течение 12 ч и сушили лиофильно.

Содержание амина в полимерной соли определяли УФ-спектрально (спектрофотометр "Specord M-40") при $\lambda_{\max} = 257.7$ нм (для атропина), 293.2 нм (для пралидоксина) и 263.4 нм (для аминостигмина).

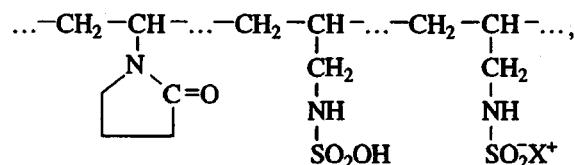
Кондуктометрические измерения проводили на кондуктометре "Импульс", позволяющем из-

мерять удельную электропроводность в интервале $1.0\text{--}10^{-6}\text{ Ом}^{-1}\text{ см}^{-1}$. Константы диссоциации солей находили известным методом [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор в качестве полимерного носителя сополимера *N*-ванилпирролидона с аллильным monомером, одиночные звенья которого разделены в полимерной цепи блоками сомономера [3], и низкое содержание в полимере функциональных групп позволили уменьшить влияние на устойчивость солей их полимерной природы. Такое влияние наблюдается при высоком содержании солевых групп (например, работа [5]).

Полученные полимерные соли представляют собой разнозвездные полимеры, содержащие наряду с солевыми группами свободные сульфогруппы, что может быть определено по количеству связанного амина методом УФ-спектроскопии:



где X = [амин]Н – для атропина и аминостигмина или катион аммонийной соли – для пралидоксина.

Отсутствие в полученных полимерных солях примесей низкомолекулярных солей аминов было подтверждено отсутствием пятен при соответствующих значениях R_f на тонкослойных хроматограммах.

Использованный нами полимерный носитель является в определенной мере аналогом известного антикоагуланта гепарина, широко применяемого в медицинской практике и содержащего наряду с другими также сульфамидные группы.

Выделенные полимерные соли представляли собой бесцветные порошки, растворимые в растворителях всех трех групп. Их параметры растворимости приведены в табл. 1.

Для определения констант диссоциации солей K_d был использован метод, основанный на кондуктометрическом определении электропроводности их водных растворов [5], показавший хорошие результаты, в частности при определении констант диссоциации солей ряда аминов и полимеров, содержащих звенья виниламидоянтарной кислоты [4].

Этим методом экспериментально была определена удельная электропроводность κ , растворов полимерных солей.

На рис. 1 приведены зависимости удельной электропроводности растворов полимерных солей в интервале концентраций $1 \times 10^{-3}\text{--}8 \times 10^{-3}$ осново-моль/л. Как видно, с увеличением концент-

Таблица 2. Данные по устойчивости полимерных солей биологически активных аминов

Полимерная соль	[C] × 10 ³ , моль/л	λ, см ² /Ом г-экв	α	K _d , моль/л	pK _d
Атропина	1	10.71	0.968	0.029	1.54
	3	9.97	0.902	0.025	1.602
	5	9.48	0.835	0.022	1.66
	6	9.14	0.810	0.019	1.72
	8	8.15	0.737	0.0165	1.78
	$\lambda_0 = 11.25$			$K_d^{\text{ср}} = 0.02$	$pK_d^{\text{ср}} = 1.7$
	1	13.23	0.970	0.031	1.51
	3	12.29	0.930	0.037	1.43
	5	12.01	0.890	0.036	1.44
	6	11.69	0.860	0.032	1.49
Аминостигмина	8	11.21	0.820	0.029	1.5
	$\lambda_0 = 13.4$			$K_d^{\text{ср}} = 0.03$	$pK_d^{\text{ср}} = 1.5$
	1	15.6	0.987	0.075	1.12
	3	15.07	0.958	0.063	1.18
	5	14.76	0.927	0.059	1.23
	6	14.40	0.917	0.060	1.22
	8	14.30	0.890	0.057	1.24
	$\lambda_0 = 15.7$			$K_d^{\text{ср}} = 0.06$	$pK_d^{\text{ср}} = 1.2$

рации полимера значения удельной электропроводности линейно возрастают, что характерно для разбавленных растворов полиэлектролитов в отсутствие осложняющих факторов.

Найденные значения удельной электропроводности позволили рассчитать значения эквивалентной электропроводности раствора соли λ (см²/Ом г-экв) по формуле

$$\lambda = \frac{\kappa \times 1000}{[C]a},$$

где κ – удельная электропроводность, Ом⁻¹ см⁻¹; [C] – концентрация электролита, моль/л; a – содержание солевых групп в полимере, мол. %.

По зависимости значений эквивалентной электропроводности от концентрации солей графически были определены величины эквивалентной электропроводности растворов солей при бесконечном разбавлении λ_0 (рис. 2).

По текущим значениям λ и соответствующим им значениям λ_0 рассчитали текущие величины степени диссоциации полимерных солей α при различных концентрациях

$$\alpha = \lambda / \lambda_0,$$

что позволило вычислить величины констант диссоциации, соответствующих различным концентрациям раствора соли.

Значения константы диссоциации K_d (моль/л) рассчитывали по формуле

$$K_d = \frac{\alpha^2 [C]}{1 - \alpha}$$

Значения λ , λ_0 , α , K_d (и pK_d) представлены в табл. 2.

Константа диссоциации была рассчитана как средняя величина из pK_d для пяти точек, каждая из которых соответствует одной из концентраций соли в пределах 1–8 моль/л.

Следует отметить, что константа диссоциации была практически постоянной величиной для исследованных концентраций каждой соли, т.е. в выбранном интервале концентраций можно говорить об устойчивости соли и принять K_d (pK_d) за $K_d^{\text{ср}}$ ($pK_d^{\text{ср}}$).

Как видно из табл. 2, наибольшую pK_d 1.7 имеет полимерная соль атропина, наименьшую – полимерная соль пралидоксима. По всей видимости, это можно объяснить тем, что соль пралидоксима более основна, так как представляет собой четвертичную аммонийную соль. С другой стороны, близость значений pK_d для атропина и аминостигмина, имеющих значительно отличающиеся радикалы при третичном атоме азота, показывает,

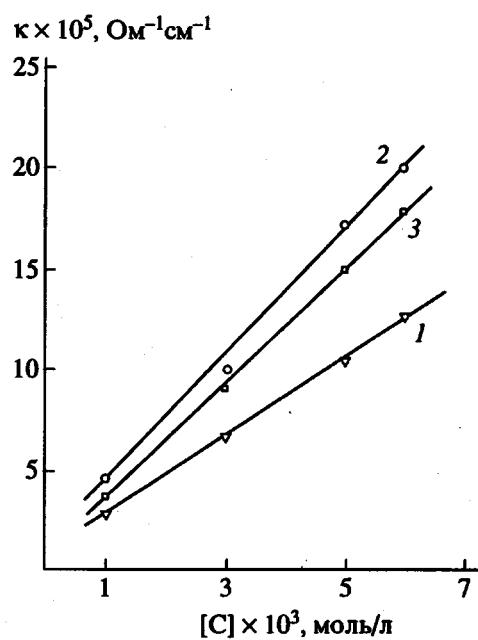


Рис. 1. Зависимость удельной электропроводности от концентрации полимерных солей аминостигмина (1), атропина (2) и пралидоксина (3).

что строение амина при близкой основности в данном случае играет подчиненную роль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986.
- Tsatsakis A.M., Shtil'man M.I., Yarmish M.Yu., Golubeva T.S., Savateeva T.N. // Proc. Int. Symp. Contr. Re-

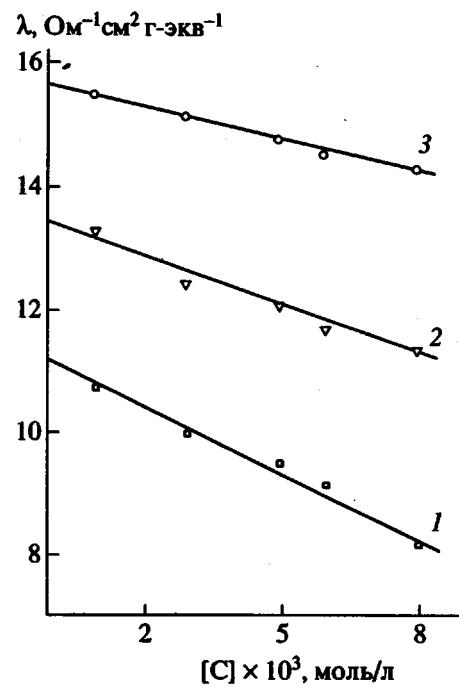


Рис. 2. Зависимость эквивалентной электропроводности от концентрации полимерных солей аминостигмина (1), атропина (2) и пралидоксина (3).

lease Bioact. Mater. 1995. V. 22. P. 234.

- Шлинак В.М., Штильман М.И., Козлов А.А., Брудзь С.П., Штыкова Е.В., Лившиц А.Б. // Высокомолек. соед. Б. 1984. Т. 26. № 12. С. 901.
- Кольцов Ю.С., Шальнова Л.И., Трофимова Е.А., Чуднова В.М. Черкассы, 1984. 22 с. – Деп. в НИИТЭХим. 02.10.85, № 1100 хп.
- Gregor B.N., Gold D.H. // J. Phys. Chem. 1957. V. 61. № 10. P. 1347.

Stability of the Polymeric Salts of Biologically Active Amines

A. M. Tsatsakis*, M. I. Shtil'man**, F. Alegakis**, M. Yu. Yarmish**, and T. S. Golubeva**

* University of Crete
Greece, 71110 Iraklion

** Mendeleev University of Chemical Engineering
Miusskay pl. 9, Moscow, 125047 Russia

Abstract—In conductometric studies, the dissociation constant for polymeric salts formed by biologically active amines (atropine, aminostigmine, pralidoxime) and the copolymer of N-vinylpyrrolidone with N-allylsulfamic acid was found to decrease in the listed order of the amines studied.