

## РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ФІЗІОЛОГІЧНО-АКТИВНОГО ПОЛІМЕРУ — ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНУ

© Ф. О. Чмиленко, О. В. Мікуленко, Т. С. Чмиленко

Дніпропетровський національний університет

Розглянуто виникнення фізіологічної активності полівінілпіролідону як полімеру медичного призначення, який використовується для реабілітації людини, що працює в екстремальних умовах. Запропоновано спектрофотометричну методику визначення молекулярної маси полівінілпіролідону як показника до використання полімеру в лікарських препаратах.

Фізіологічно-активні полімери широко використовуються в медицині для створення лікарських препаратів з регульованою фармакокінетикою (тривалістю дії, розподілом в організмі, спрямованим транспортом в орган), метаболізмом та іншими властивостями [1]. Полімери, що утворюють комплекси із широким колом речовин, застосовуються як плазмозаступники — дезінтоксикатори.

Для зменшення інтоксикації організму людини, що працює в екстремальних умовах, використовуються засоби на основі полівінілпіролідону (ПВПД) [2—4]. ПВПД є синтетичною макромолекулою, одним з найбільш близьких синтетичних аналогів транспортного білка плазми — сироваткового альбуміну [5]. ПВПД може утворювати комплекси з низько- та високомолекулярними сполуками за рахунок водневих зв'язків, гідрофобних та інших нековалентних взаємодій [2, 6—8]. Особливе значення має цей полімер завдяки можливості моделювання на його основі ряду реакцій пептидних груп білкових молекул.

Для ПВПД характерна неспецифічна активність, його фізіологічна активність обумовлена фізико-хімічними властивостями і майже неспецифічна у відношенні конкретної структури. Важливою властивістю є незначна взаємодія зі структурними елементами організму: клітинними мембранами і біополімерами [1].

Механізм дії полімеру обумовлений властивостями макромолекули: фізіологічна активність ПВПД виникає на полімерному рівні і залежить як від молекулярної маси полімеру, так і від молекулярно-масового розподілу [2]. При цьому молекулярна маса полімеру має першорядне значення і виступає показником способу і механізму дії препарату:

1. Низькомолекулярний ПВПД ( $M_{r, \text{ПВПД}} < 2 \cdot 10^4$ ) використовують для дезінтоксикації організму, що

пов'язано зі здатністю ПВПД взаємодіяти з токсинами і проводити їх через нирковий бар'єр [1, 3].

2. Средньомолекулярний ПВПД ( $M_{r, \text{ПВПД}} = (2-5) \cdot 10^4$ ) використовують для приготування лікарських препаратів пролонгованої дії, що пов'язано зі здатністю ПВПД утворювати комплекси з лікарською речовиною. При введенні в організм біологічно-активних речовин у розчинах ПВПД достатньої молекулярної маси спостерігається підвищення їхньої розчинності, а також 2-3-кратне збільшення часу дії при одночасному зниженні токсичності.

3. Високомолекулярний ПВПД ( $M_{r, \text{ПВПД}} > 5 \cdot 10^4$ ), як правило, не застосовується [4].

Використання фізіологічно-активних полімерів в лікарських препаратах актуалізує питання розподілу та виведення полімеру з організму людини

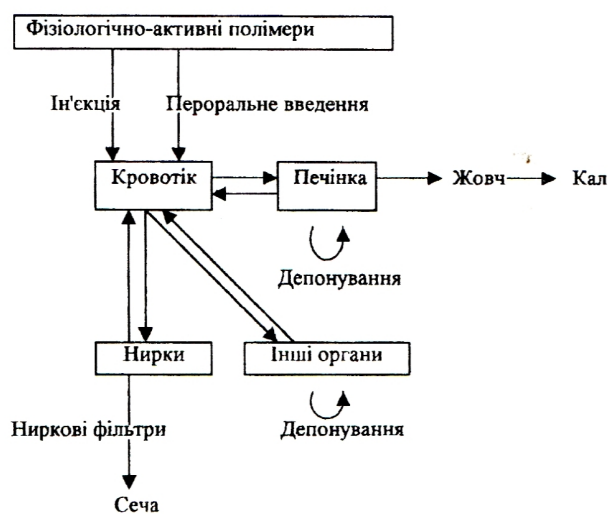
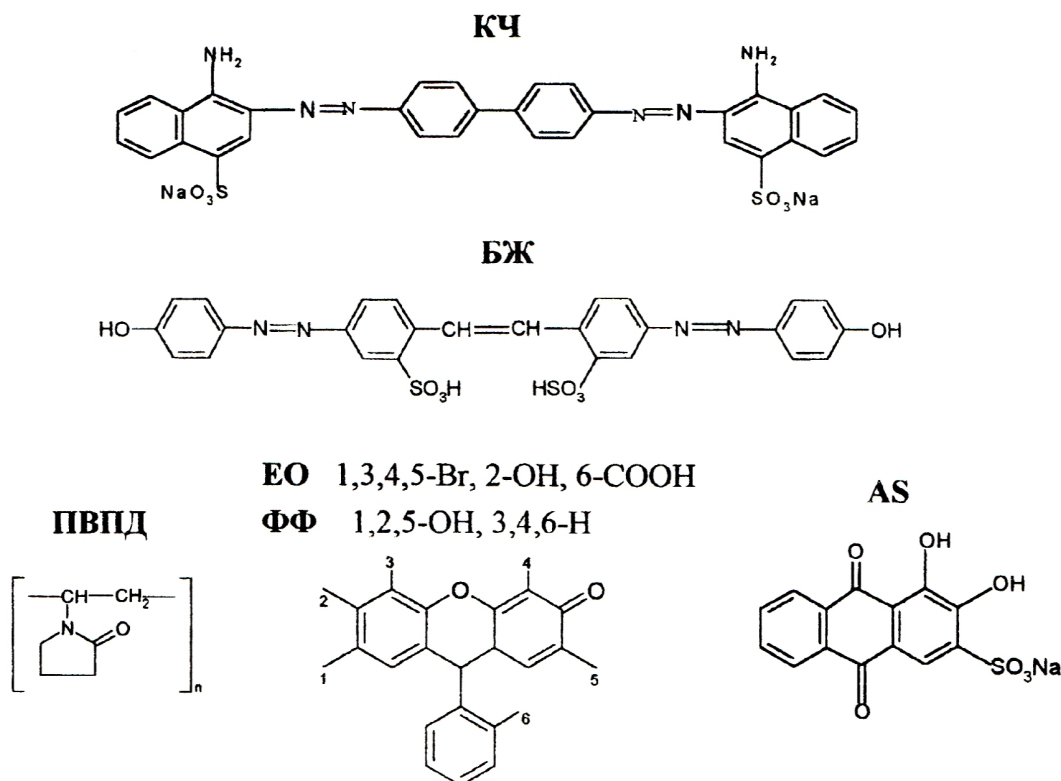


Рис. 1. Шляхи розподілу і виведення з організму водорозчинних фізіологічно-активних полімерів



(рис. 1). При дослідженні розподілу в організмі ПВПД з різною молекулярною масою встановлено, що макромолекули з  $M_r < 25 \cdot 10^4$  виводяться за допомогою клубочкової фільтрації через нирки протягом декількох днів, макромолекули з  $M_r = (25-110) \cdot 10^4$  виділяються протягом декількох місяців за іншим механізмом, але також через нирки, а макромолекули з  $M_r > 110 \cdot 10^4$  виводяться в незначному ступені, затримуються на роки, осідають у клітинах ретикуло-ендотеліальної системи і можуть індукувати патологічні процеси. З цієї причини молекулярна маса ПВПД, а також вміст високомолекулярного полімеру в зразках ПВПД повинні строго контролюватися [1, 2].

**Експериментальна частина.** У роботі використовували наступні реагенти: розчини полівінілпіролідону вихідної концентрації 10 г/л ( $M_{r, \text{ПВПД}} = 8.0 \cdot 10^3, 1.0 \cdot 10^4, 2.4 \cdot 10^4, 4.0 \cdot 10^4, 3.6 \cdot 10^5$ ); вихідні  $1 \cdot 10^{-3}$  М розчини барвників: конго червоного (КЧ), брильянтового жовтого (БЖ), еозину (ЕО), фенілфлуорону (ФФ), алізаринового S (АС) марки ч.д.а. (див. формули).

Вихідні розчини готували розчиненням точних наважок препаратів, робочі розчини готували розведенням вихідних розчинів. Необхідну кислотність середовища створювали розчинами  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і  $\text{NaOH}$ .

Величину рН контролювали скляним електродом марки ЭСЛ-6307 на іономері ЭВ-74. Оптичну густину розчинів реєстрували на спектрофотометрі Spereord M 40, фотоколориметрі КФК-2.

**Результати та їхнє обговорення.** Спектрофотометрично досліджена взаємодія ПВПД ( $M_r = 8000$ ) з азобарвниками конго червоним, брильянтовым жовтим, трифенілметановими барвниками фенілфлуороном, еозином та ксантеновим барвником алізариновим S. Введення ПВПД в розчини азобарвників КЧ і БЖ приводить до батохромного зсуву смуг поглинання і збільшенню їхньої інтенсивності. ФФ може існувати в розчині у вигляді п'яти форм: із протонованою по кисню карбонільною групою ( $\text{H}_4\text{R}^+$ ), у молекулярній ( $\text{H}_3\text{R}$ ) і трьох аніонних формах, утворених в результаті дисоціації оксигруп. ПВПД при введенні в розчин ФФ не впливає на спектри поглинання реагенту у вигляді протонованої, молекулярної і цілком іонізованої форм і приводить до батохромного зсуву максимумів поглинання однократно- і двократноіонізованих форм реагенту (рис. 2). Відзначена також стабілізуюча дія ПВПД на лужні розчини ФФ у часі. Введення полімеру в розчин ЕО приводить до збільшення інтенсивності поглинання і батохромному зсуву максимумів смуг поглинання (рис. 3).



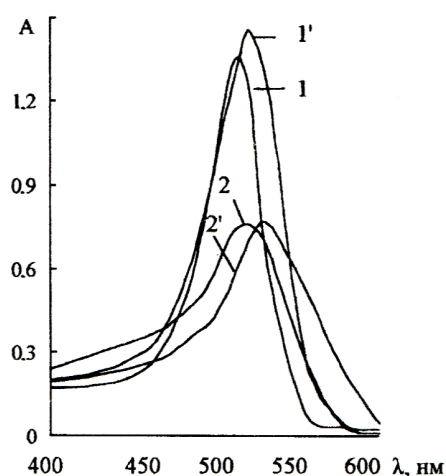


Рис. 2. Спектри поглинання розчинів ФФ (1, 2) і адуктів з ПВПД (1', 2') при  $C_{\text{ФФ}} = 4 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  $C_{\text{ПВПД}} = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л,  $M_{\text{ПВПД}} = 8 \cdot 10^3$ . Лінії 1, 1' — рН 9.0; 2, 2' — рН 11.0

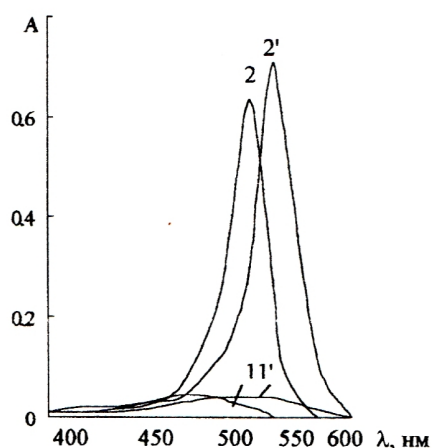


Рис. 3. Спектри поглинання ЕО (1, 2) і адуктів з ПВПД (1', 2') при  $C_{\text{ЕО}} = 1 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  $C_{\text{ПВПД}} = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л,  $M_{\text{ПВПД}} = 8 \cdot 10^3$ . Лінії 1, 1' — рН 0; 2, 2' — рН 6.9

Визначено основні хіміко-аналітичні характеристики розглянутих систем (табл. 1): області існування іонних форм (інтервали рН), довжини хвиль максимумів поглинання ( $\lambda$ , нм), константи дисоціації реагентів (рК) і адуктів ( $\text{pH}_{1/2}$ ). Вплив ПВПД на протолітичні властивості барвників виражається в зсуві констант дисоціації реагентів в присутності полімеру в кислу область. Склади адуктів органічний реагент — ПВПД визначені методами молярних відношень, прямої лінії Асмуса та ізомолярних серій.

В роботі досліджено взаємодію ПВПД різної молекулярної маси ( $8.0 \cdot 10^3$ ,  $1.0 \cdot 10^4$ ,  $2.4 \cdot 10^4$ ,  $4.0 \cdot 10^4$ ,  $3.6 \cdot 10^5$ ) з барвниками КЧ, БЖ, ЕО, АС. Молекулярна маса ПВПД слабо впливає на спектри поглинання розчинів барвник-ПВПД у нейтральному і лужному середовищах. Вплив молекулярної маси ПВПД на протолітичні властивості барвників виражається в зсуві константи дисоціації реагенту в кислу область зі зростанням довжини полімерного ланцюга (рис. 4).

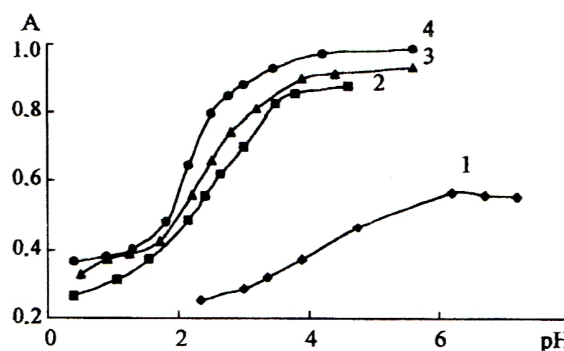


Рис. 4. Залежність оптичної густини азобарвника КЧ від рН у відсутності (1) та присутності ПВПД ( $M_{\text{ПВПД}} = 8 \cdot 10^3$ ,  $\Delta \text{pH}_{1/2} = 1.49$  (2);  $M_{\text{ПВПД}} = 1.2 \cdot 10^4$ ,  $\Delta \text{pH}_{1/2} = 1.59$  (3);  $M_{\text{ПВПД}} = 4 \cdot 10^4$ ,  $\Delta \text{pH}_{1/2} = 1.73$  (4))

Таблиця 1. Хіміко-аналітичні характеристики барвників та їхніх адуктів з ПВПД

Барвник	Іонна форма	Обл. існ. рН	$\lambda_{\text{реаг}}$ , нм	$\lambda_{\text{ад}}$ , нм	рК	$\text{pH}_{1/2}$ , ( $\text{H}_0$ )	Склад R : ПВПД
БЖ	$(\text{HR}^-)_2$	1.5—8.0	400	420	0.89	-0.15	2 : 1
	$(\text{R}^{2-})_2$	> 9.3	485	520	8.93	8.25	—
КЧ	$(\text{R}^-)_2$	> 6.2	498	514	4.05	2.56	2 : 1
ЕО	$\text{HR}^-$	< 1.5	518	534	—	—	2 : 1
	$\text{R}^{2-}$	4.0—13.0	515	525	3.40	2.00	1 : 2
ФФ	$\text{H}_3\text{R}$	3.0—6.5	484	485	2.36	2.28	—
	$\text{H}_2\text{R}^-$	8.0—10.0	508	518	7.63	6.65	1 : 2
	$\text{HR}^{2-}$	11.0—12.0	516	527	10.82	10.51	20 : 1
АС	$\text{HR}^{2-}$	7.5—9.5	517	522	6.07	6.16	—
	$\text{R}^{3-}$	> 12.0	555	517	10.65	11.34	—

Таблиця 2. Результати визначення молекулярної маси ПВПД ( $n = 5$ ,  $P = 0.95$ )

Прилад	Введено $M_r \cdot 10^{-3}$	Знайдено $M_r \cdot 10^{-3}$	$(x \pm \Delta x) \cdot 10^{-3}$	$S_r$
КФК-2	10	11, 9, 10, 13, 12	$11 \pm 2$	0.15
	24	22, 26, 20, 24, 22	$23 \pm 3$	0.10
	40	43, 38, 34, 41, 36	$38 \pm 4$	0.09
Specord M 40	10	12, 10, 11, 12, 11	$11 \pm 1$	0.07
	24	22, 23, 22, 23, 25	$23 \pm 2$	0.05
	40	37, 42, 35, 38, 40	$38 \pm 2$	0.07

Найбільший вплив молекулярної маси ПВПД на спектрофотометричні характеристики барвника спостерігався для системи БЖ-ПВПД в кислому середовищі. Дослідження взаємодії БЖ із ПВПД при  $pH < 1.0$  вказало на утворення в системі двох адуктів. При перерахуванні на мономерну ланку полімеру склади адуктів БЖ-ПВПД знаходяться у співвідношенні БЖ: мономерна ланка ПВПД = 1:(16—18) і 1:(32—36) і не залежать від молекулярної маси ПВПД:

$$[\text{ПВПД}]_n \dots \text{БЖ} \text{ і } [\text{ПВПД}]_n \dots \text{БЖ} \dots [\text{ПВПД}]_n,$$

де  $n$  — кількість мономерних ланок,  $n = 16 \dots 18$ .

Кооперативне зв'язування ПВПД з барвником обумовлене електростатичною взаємодією та утворенням водневих зв'язків, не виключена стабілізація адукту гідрофобною взаємодією [7, 8].

Властивості отриманих адуктів полівинілпіролідону різних молекулярних мас ( $8.0 \cdot 10^3$ ,  $1.0 \cdot 10^4$ ,  $2.4 \cdot 10^4$ ,  $4.0 \cdot 10^4$ ,  $3.6 \cdot 10^5$ ) з азобарвником БЖ дозволили розробити методику визначення молекулярної маси ПВПД.

Методика визначення молекулярної маси полівинілпіролідону. Для побудови градувального графіка в колби ємністю 25 мл доливають 1 мл  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л розчину БЖ, 1 мл 2 г/л розчину ПВПД, 0.25 мл 45.26 % розчину  $H_2SO_4$ , до мітки доводять дистильованою водою. Оптичну густину розчинів вимірюють на спектрофотометрі Specord M 40 чи на фотоколориметрі КФК-2 з  $\lambda_{\max} = 490$  нм відносно холостого розчину без введення полімеру. Результати визначення молекулярної маси зразків ПВПД приведені в табл. 2.

**Висновки.** Спектрофотометрично встановлено утворення адуктів фізіологічно-активного полімеру медичного призначення — полівинілпіролідону ( $M_r \text{ ПВПД} = 8.0 \cdot 10^3$ ) з органічними реагентами різних класів (азобарвниками, триоксифлуоронами, ксантеновим барвником), визначені основні хіміко-аналітичні характеристики отриманих адуктів.

На основі утворення адуктів БЖ з ПВПД різних молекулярних мас ( $8.0 \cdot 10^3$ ,  $1.0 \cdot 10^4$ ,  $2.4 \cdot 10^4$ ,  $4.0 \cdot 10^4$ ,  $3.6 \cdot 10^5$ ) розроблена методика визначення молекулярної маси ПВПД як основного показника фізіологічної активності полімеру, показника використання полімеру для дезінтоксикації організму та створення лікарських препаратів пролонгованої дії, а також показника часу виведення полімеру з організму.

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. — М: Химия, 1986.—296 с.
2. Сидельковская Ф. А. Химия винилпирролидона и его полимеров. — М.: Наука, 1970.—110 с.
3. Справочник по кровезаменителям и препаратам крови / Под. ред. А. И. Бурназяна. — М.: Медицина, 1969.—148 с.
4. Кирш Ю. А., Зажирай В. Д. Особенности физиологического действия поливинилпирролидона и его композиций с лекарственными веществами // Синтетические полимеры медицинского назначения. — Ташкент: Медицина, 1984.— С. 154—162.
5. Валуев Л. И., Вакула А. Е., Плате Н. А. Поли-N-винилпирролидон как синтетический аналог сывороточного альбумина в процессах комплексообразования // Высокомолек. соед.—1984.—26 А, № 8.—С. 1700—1705.
6. Синтез, свойства и применение полимеров на основе N-виниллактамов. — Ташкент: Фан, 1990.—231 с.
7. Чмиленко Ф. А., Харун М. В., Шетинкин В. С., Чмиленко Т. С., Микуленко О. В. Исследование взаимодействия ПВПД с азокрасителями методом ИК-спектроскопии // Вопросы хим. и хим. технологии.—2001.—№ 2.—С. 26—30.
8. Бектуров Е. А., Легкунец Р. Е. Ассоциация полимеров с малыми молекулами. — Алма-Ата: Наука, 1983.—208 с.

#### REACTIVITY OF PHYSIOLOGICAL — ACTIVE POLYMER — POLYVINYLPIRROLIDONE

F. A. Chmilenko, O. V. Mikulenko, T. S. Chmilenko

Originating physiological activity of a polyvinylpyrrolidone as a polymer of medical assigning, which is used for an aftertreatment of the man working in extreme conditions, is reviewed. The spectrophotometry technique of determination of a molecular mass of a polyvinylpyrrolidone as parameter to use of polymer in medicinal preparations is offered.