

В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна*, В. В. Годован

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ

Одеський національний медичний університет,

*Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Одним із провідних напрямків пошуку та створення нових ліків із високою специфічною активністю є їх прицільний синтез із використанням вихідних речовин з добре відомою біологічною активністю, тому базовими компонентами синтезу нових біологічно активних речовин (БАР) були обрані германій та оксіетилідендифосфонова (або етидренова) кислота, які мають високі комплексоутворюючі властивості, а синтезовані на їх основі похідні — різносторонню фармакологічну активність.

Широке застосування сполук германію у промисловій індустрії стало поштовхом для вивчення властивостей цього металу не тільки як екологічно небезпечного чинника, але й як найважливішої ланки біогеоценозів [1; 2]. Було встановлено, що значна кількість германію міститься у соєвих бобах, часнику, пшениці, чаї тощо; чимало германію у багатьох цілющих травах, таких як чага, алое, женьшень [3–5]. Саме тому наприкінці ХХ і на початку ХХІ ст. відмічається бурхливий розвиток германісорганічної хімії та синтез на основі цього металу нових перспективних БАР з метою створення високоефективних і безпечних лікарських засобів (ЛЗ). Доклінічні та клінічні випробування різних органічних і комплексних германійвмісних сполук показали, що вони позитивно впливають на організм, маючи різносторонні фармакодинамічні властивості, у тому числі протипухлинну, імунно-

модулюючу, протівірусну, нейро-, кардіо-, гепатопротекторну, антигіпоксичну, детоксикаційну, мембранопротекторну та ін. [2; 6–10].

Висока фармакологічна активність як метал-іона, так і ліганду у переважній більшості випадків виявляється саме у складі комплексних сполук, оскільки живий організм є злагоджено діючою полілігандною системою [11–13]. Серед речовин із високими комплексоутворюючими властивостями одне з провідних місць належить оксіетилідендифосфоновій кислоті (ОЕДФ), яка, поряд із низькою токсичністю, має високу біологічну активність, а її препарати широко застосовуються у клінічній практиці як регулятори мінерального обміну, протипухлинні та протівірусні засоби, антидоти при отруєнні токсичними і радіоактивними елементами тощо [14–20]. Важливим є й той факт, що сполукам германію й ОЕДФ притаманна мембраностабілізуюча дія, що реалізується як на рівні іонних каналів, так і фосфоліпідної компоненти клітинних мембран [4; 21; 22]. У зв'язку з цим, перспективним є створення цілеспрямованим синтезом нового класу БАР — оксіетилідендифосфонатогерманатів із різними біолігандами: нікотиною кислотою (НК) — нікогерм (або МІГУ-4); її активним метаболітом нікотинамідом (НА) — гермамід (або МІГУ-5); мікроелементом магнієм — гермакорд (або МІГУ-6). Їх вибір для створення нових ЛЗ не випад-

ковий. Істотний внесок у специфічну активність біокомплексів роблять такі чинники, як природа біометалів і біолігандів, тип і фізико-хімічні властивості комплексів, а головне, фізіологічний синергізм й антагонізм складових компонентів [23]. Тому як біоліганди було обрано природні для організму метаболіти, які забезпечують його нормальну життєдіяльність, тонко регулюють перебіг порушених процесів, втручаючись у біохімічні процеси на найвищому рівні — ферментів, коферментів, гормонів, і добре відомі своїми фармакологічними властивостями [24–27]. Багатогранність фармакодинамічних ефектів, властивих для зазначених біолігандів, свідчить про доцільність їх застосування як складових компонентів цілеспрямованого синтезу оригінальних комплексних сполук германію.

Розробка лікарського препарату на основі нової БАР передбачає комплексний підхід до вибору та створення відповідної лікарської форми, який включає оцінку хіміко-фармацевтичного, фармакокінетичного, фармакодинамічного профілів сполуки й адекватність галузі її клінічного застосування. Тому метою даної роботи було встановлення хіміко-фармацевтичних параметрів нових комплексних похідних класу оксіетилідендифосфонатогерманатів для подальшого створення на їх основі лікарських препаратів у відповідних лікарських формах.



Матеріали та методи дослідження

Цілеспрямований синтез похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів здійснювали за методиками, розробленими на кафедрі загальної хімії і полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова МОН України під керівництвом з. д. н. т. України, д. хім. н., проф. І. Й. Сейфулліної [15].

Елементний аналіз виконано на напівавтоматичному С, Н, N-аналізаторі [28]. Вміст германію визначали фотоколориметрично фенілфлуороновим методом на ФЕК-56М [29], магнію — трилонометрично [30]. Склад гідрату комплексів розраховували за наслідками ізометричного нагріву зразків при 60–100 °С до постійної маси з залученням розрахунків за термогравіметричними кривими. Для визначення індивідуальності синтезованих сполук проведено рентгенографічне дослідження за допомогою дифрактометра ДРОН-0,5. Термічну стійкість вивчали на дериватографі моделі Q-1500 Д. Швидкість нагрівання зразків — 5–10 °С/хв, наважки зразків 100–200 мг, еталон — прожарений оксид алюмінію, платинові тиглі, атмосфера статично повітряна, інтервал температур — 20–1000 °С. Ідентифікація проміжних і кінцевих продуктів термолізу синтезованих сполук проведена методами рентгенографічного та хімічного аналізів із використанням розрахунку спаду маси за термогравіметричною кривою.

Спектрофотометричні дослідження проводили методом зсуву рівноваги, вивчаючи зміну оптичної щільності у вказаній системі залежно від концентрації ліганду та значень рН при постійній концентрації забарвлених комплексів германію з саліцилфлуороном (рН=2–3) і пірокатехиновим фіолетовим (рН=5) [11; 28; 29]. Склад комплексу, існуючого в даній системі при рН=2 і рН=6, визначали графічним методом із використанням рівняння для константи рівноваги в логарифмічній формі; рН-метричне титрування водних розчинів комплексів виконано на рН-метріїонімірі ЕВ-74; розрахунок константи кислотної дисоціації — на ЕОМ ЕС-1045 за спеціально створеною програмою. Для визначення способу координації лігандів у комплексах проведено ІК-спектроскопічне дослідження на ІК-спектрофотометрі Перкін-Елмер у ділянці 4000–400 см⁻¹ (таблетки з бромідом калію).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті цілеспрямованого синтезу були створені три нові БАР класу оксіетилідендифосфонатогерманатів, які є продуктами реакції оксіетилідендифосфонатогерманату з нікотиною кислотою, нікотинамідом і магнієм відповідно під назвами: нікогерм (МІГУ-4), гермамід (МІГУ-5) і гермакорд (МІГУ-6).

Методика отримання. До насиченого водного розчину діоксиду германію додавали ОЕДФ у еквімолярному спів-

відношенні й упарювали на водяній бані до половини об'єму. Потім додавали розраховану кількість нікотинової кислоти або нікотинаміду (молярне співвідношення германій : нікотинова кислота або германій : нікотинамід дорівнює 1 : 2) чи ацетату магнію (молярне співвідношення германій : магній дорівнює 1 : 1). Одержаний розчин упарювали до сиропоподібного стану, обробляли ефіром, сушили до постійної маси в ексікаторі над хлоридом натрію. Вихід речовини становив 90 %.

Проведений хімічний аналіз одержаних сполук дозволив встановити їх склад (таблиця). За результатами рентгенографічного дослідження нові БАР є рентгеноаморфними речовинами на відміну від вихідних компонентів, що підтверджує їхню індивідуальність. За даними хімічного та термогравіметричного аналізу ці сполуки є кристалогідратами. Їхнє термічне розкладання перебігає двома стадіями і полягає у дегідратації та деструкції органічної частини молекули (вигорання вуглецевих залишків і формування кінцевих продуктів). Видалення води під час кристалізації починається при низьких температурах (70–90 °С) і супроводжується ендотермічним ефектом, який сприяє спакуванню молекули води й утворенню сильних внутрішньо- та міжмолекулярних водневих зв'язків. Найбільш міцно зовнішньосферна вода утримується у гермаміді (110 °С), що, очевидно, визначається характерним способом спакування молекули

Таблиця

Хімічний аналіз синтезованих оксіетилідендифосфонатогерманатів

Назва	Знайдено, %					Формула сполуки	Обчислено, %				
	С	Н	N	Ge	H ₂ O		С	Н	N	Ge	H ₂ O
Нікогерм	29,0	2,6	4,8	12,5	3,5	(NicH) ₂ [Ge(OH) ₂ (Oedph)]·H ₂ O	29,2	2,7	4,9	12,6	3,1
Гермамід	29,0	2,7	9,7	12,5	3,5	(NadH) ₂ [Ge(OH) ₂ (Oedph)]·H ₂ O	29,1	2,6	9,8	12,5	3,4
Гермакорд	7,2	1,8	—	21,8	4,6	Mg[Ge(OH) ₂ (Oedph)]·H ₂ O	7,3	1,9	—	21,9	4,8

Примітка. Для гермакорду знайдено Mg 7,3 %, обчислено — 7,6 %; Nic — нікотинова кислота; Nad — нікотинамід; Oedph — аніон оксіетилідендифосфонової кислоти.



води й утворенням сильних внутрішньо- та міжмолекулярних водневих зв'язків.

Сполуки термічно більш стійкі, ніж початкові ліганди; в процесі розкладання не відбувається виділення останніх, про що свідчить відсутність на термоаналітичних кривих характерних для них ефектів, зокрема, відсутній ефект плавлення. Повністю зневоднені сполуки нестійкі, закінчення дегідратації перебивається початком розкладання органічної частини молекули (137–170 °С). Термоліз сполук супроводжується утворенням і поліморфними перетвореннями фосфатів германію. Кінцевим продуктом є суміш конденсуючих фосфатів германію з різним ступенем полімеризації фосфатного аніона (й оксиду магнію для гермакорду).

Для повнішої характеристики синтезованих сполук, одержаних із водних розчинів, була вивчена система «діоксид германію — ліганд — вода» спектрофотометричним, рН-метричним та іншими методами. Дослідження реакцій комплексоутворення германію з оксіетилідендифосфоною кислотою у водному розчині спектрофотометричним методом із застосуванням конкуруючих реакцій показало, що в розчині встановлюється рівновага. Розрахунок констант рівноваги встановив, що, незалежно від рН, склад комплексу, існуючий у системі «діоксид германію — ліганд — вода», відповідає молярному співвідношенню германію до ОЕДФ 1 : 1. Розрахунок констант стійкості (IgK) досліджуваних комплексів показав, що при $pH = 2$ $Ge(OH)_2(H_2Oedph)$ IgK становить 6,11, а при $pH = 6$ $Ge(OH)_2(H_2Oedph)$ IgK дорівнює 7,36. Було доведено рН-метрично, що взаємодія германію з оксіетилідендифосфоною кислотою приводить до утворення стійких ацидокомплексів, існуючих у розчині в досить широкому діапазоні

значень рН; рН-метричне титрування та комп'ютерний розрахунок константи кислотної дисоціації комплексу, виділеного з розчину, показав такі значення: $Ge(OH)_2(H_2Oedph)$ pK_1 3,15; pK_2 4,86. Отримані результати рН-метричного титрування підтвердили правильність оцінки ступеня протонування комплексів, зробленої за даними елементарного аналізу.

Для визначення способу координації лігандів катіоном германію в синтезованих сполуках проведено порівняльний аналіз ІК-спектрів комплексів у ділянці найважливіших характерних частот функціональних груп із спектрами вихідних лігандів у протонуваних та іонізованих формах. Віднесення найважливіших смуг поглинання в ІК-спектрах нікогерму та гермамиду проведено, відповідно до даних літератури, для подібних лігандів і сполук германію [31; 32]. Зміни в ІК-спектрі (1220–900 cm^{-1}) у ділянці коливань фосфонової групи слугували критерієм утворення $Ge-O_{фосф}$ зв'язків. У ІК-спектрах синтезованих БАР виявлена широка інтенсивна смуга у ділянці валентних коливань молекули води, характер якої вказує на наявність сильних між- і внутрішньомолекулярних водневих зв'язків (3200–3500 cm^{-1}). Порівняльний аналіз ІК-спектрів комплексів германію з ОЕДФ у ділянці коливань фосфонової групи проведено з урахуванням таких чинників: молекули ОЕДФ сильно асоційовані та зв'язки фосфору з киснем до деякої міри вирівнюються; зміна ступеня протонуваної фосфонової групи супроводжується невеликою зміною кратності зв'язку P-O, оскільки внесок π -d-орбіталей атомів фосфору у зв'язку з атомами кисню невеликий. Для вірогіднішого віднесення смуг поглинання основних функціональних угруповань у ІК-спектрах нікогерму та гермамиду були синтезовані продукти взаємодії ОЕДФ з НК

і НА. Вказані сполуки синтезовані в умовах, аналогічних синтезу нікогерму і гермамиду, при тих же молярних співвідношеннях. Аналіз ІК-спектрів цих сполук показав, що вони утворюються за рахунок протонування атома азоту гетероциклу. Протонування атома азоту приводить до зміни спектра у ділянці коливань гетероциклічного кільця: відбувається підвищення частот коливань зв'язку C-N (1570–1550 cm^{-1} для НК і НА та 1595–1575 cm^{-1} для синтезованих сполук). Смуги, які властиві коливанням груп NH_2 і $COOH$, залишаються практично незмінними. Порівняльний аналіз ІК-спектрів нікогерму і гермамиду, синтезованих бінарних сполук показав їх ідентичність, що свідчить про утворення солей із протонуваною формою НК або НА як катіона. У ІК-спектрах усіх трьох нових БАР спостерігаються смуги поглинання, характерні для монодентантної депротонуваної фосфонової групи (1100, 1050, 955 cm^{-1}), що, як і поява смуг поглинання зв'язку Ge-O (820 cm^{-1}), свідчить про наявність зв'язку германію з киснем фосфонових груп.

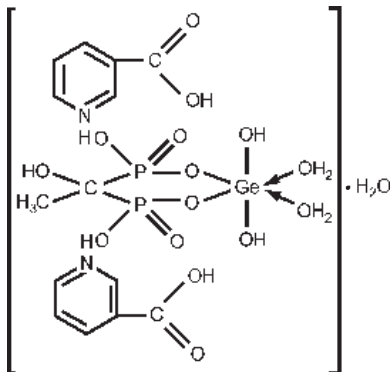
У результаті проведених досліджень різними фізико-хімічними методами встановлено октаедричну конфігурацію усіх синтезованих сполук і визначено просторову орієнтацію донорних атомів лігандів. Нікогерм і гермамід належать до онієвих сполук, гермакорд — до комплексних солей. Загальною для них є наявність комплексного германій-оксіетилідендифосфатного аніона, а розрізняються комплекси складом зовнішньосферного катіона. Нікогерм містить 2 молекули протонуваної нікотинової кислоти; гермамід — 2 молекули протонуваного нікотинамиду; а гермакорд — іон магнію.

Таким чином, встановлено індивідуальність, вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих сполук, що дозво-

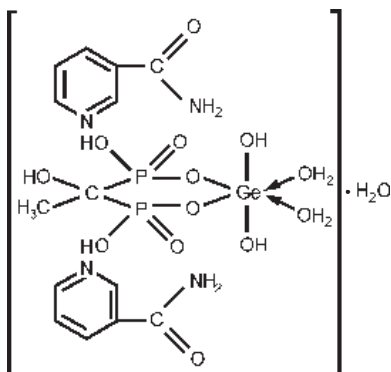


ляє дати їм таку фармакопейну характеристику.

Нікогерм (лабораторний шифр — МІГУ-4) — ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманат з формулою $(\text{NicH})_2[\text{Ge}(\text{OH})_2(\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (молярна маса — 593 г/моль):



Гермамід (лабораторний шифр — МІГУ-5) — нікотинамід-оксіетилідендифосфонатогерманат з формулою $(\text{NadH})_2[\text{Ge}(\text{OH})_2(\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (молярна маса — 591 г/моль):



Гермакорд (лабораторний шифр — МІГУ-6) — магній-оксіетилідендифосфонатогерманат з формулою $\text{Mg}[\text{Ge}(\text{OH})_2(\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (молярна маса — 373 г/моль):



Усі три речовини є кристалічними порошками білого кольору, без специфічного запаху, негігроскопічними, добре розчинними у воді, помірно — в етанолі, практично нероз-

чинними в ефірі й інших органічних розчинниках. Термостабільні (Т розкладання = 170 °С), стійкі при зберіганні в субстанції, водному розчині та при стерилізації (кип'ятінні).

Таким чином, у результаті хімічного, термогравіметричного аналізу досліджуваних сполук, а також вивчення системи «діоксид германію — ліганд — вода» спектрофотометричним, рН-метричним та іншими методами дана хіміко-фармацевтична характеристика нового класу БАР, створеного цілеспрямованим синтезом, — оксіетилідендифосфонатогерманатів. Розрахунки констант рівноваги, стійкості комплексів, їх кислотної дисоціації та інших параметрів показали, що сполуки є ацидокомплексними, які існують у розчині в досить широкому діапазоні значень рН. Це дозволяє зробити висновок про цілісність і стійкість молекул синтезованих БАР, принаймні до їх надходження в організм.

Синтезовані сполуки мають позитивну хіміко-фармацевтичну характеристику (негігроскопічні, стійкі до температури, добре розчинні у воді, без специфічного запаху тощо), що надалі може бути використано для створення на основі цих БАР мембранопротекторних препаратів у адекватній для їх клінічного застосування лікарській формі для перорального прийому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Goodman S. Germanium the health and life enhancer / S. Goodman. — N. Y. : Dell Publishing, 1998. — 245 p.
2. Automated 2D IR spectroscopy using a mid-IR pulse shaper and application of this technology to the human islet amyloid polypeptide / S. H. Shim, D. B. Strasfeld, Y. L. Ling, M. T. Zanni // Proc Natl Acad Sci USA. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 155–161.
3. Asai K. Miracle cure: organic germanium / K. Asai. — Tokyo : Jpn. Publ. Inc., 1980. — 171 p.
4. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович [и др.]. — Рига : Зинатне, 1990. — 191 с.

5. Massey P. B. Dietary supplements / P. B. Massey // Med. Clin. North. Am. — 2002. — Vol. 86, N 1. — P. 127–147.

6. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securon: Review / R. Hongo. — Masao Ohrishi Medical Information department, 1998. — 32 p.

7. Воронков М. Г. Гепатопротекторная активность 1-этоксилитрана и 1-изопропоксигерманата / М. Г. Воронков, М. К. Нурбеков, М. М. Расулов // Бюл. экп. биол. мед. — 2002. — Т. 134, № 4. — С. 342–344.

8. Anti-inflammatory effect of germanium-concentrated yeast against paw oedema is related to the inhibition of arachidonic acid release and prostaglandin E production in RBL 2H3 cells / J. H. Lee, K. W. Kim, M. Y. Yoon [et al.] // Auton Autacoid Pharmacol. — 2005. — Vol. 25, N 4. — P. 129–134.

9. Внукова М. О. Фармакологічна корекція гепатотоксичності протитуберкульозних засобів координаційною сполукою германію з нікотинамідом / М. О. Внукова // Військова медицина України. — 2007. — № 1/2. — С. 41–47.

10. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалоого розчавлювання / В. Д. Лук'янчук, І. І. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 1. — С. 15–19.

11. Дятлова Н. М. Комплексоны и комплексонаты металлов / Н. М. Дятлова, В. Я. Темкина, К. И. Попов. — М. : Химия, 1988. — 544 с.

12. Акбаров А. Б. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биок комплексов / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов, М. Н. Исламов // Журнал неорганической химии. — 1993. — Т. 38, № 2. — С. 312–326.

13. Kelleher S. L. Molecular regulation of milk trace mineral homeostasis / S. L. Kelleher, B. Lonnerdal // Mol. Aspects Med. — 2005. — Vol. 26, N 4–5. — P. 328–339.

14. Кабачник М. И. Фосфоросодержащие комплексоны / М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова. — М. : Знание, 1989. — 29 с.

15. Сейфулліна И. И. Растворяющие и комплексобразующие функции органических кислот в направленном синтезе координационных соединений : дис. ... д-ра хим. наук / И. И. Сейфулліна. — Одесса, 1990. — 350 с.

16. Оксизетилидендифосфоновая кислота и ее применение / М. И.



Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Е. Медведь [и др.] // Химическая промышленность. – 1995. – № 4. – С. 14–18.

17. Юрьева Э. А. О биофосфонатах как о лекарственных соединениях (по материалам международного конгресса в Нидерландах, 2001) / Э. А. Юрьева, Т. А. Матковская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 3. – С. 59–60.

18. Константинова М. М. Новые поддерживающие средства (противорвотные, бифосфонаты, колоние-стимулирующие факторы) / М. М. Константинова // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 309–319.

19. Monoglycosyl, diglycosyl, and dinucleoside methylenediphosphonates: direct synthesis and antiviral activity / C. Grison, S. Joliez, E. De Clercq, P. Coutrot // Carbohydr Res. – 2006. – Vol. 341, N 9. – P. 1117–1129.

20. Glorieux F. H. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta / F. H. Glorieux // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, Suppl. 2, N 2. – P. 163–165.

21. Мембраностабилизирующие препараты в детской терапев-

тической практике / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, И. М. Османов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 15–17.

22. Мегдяттов Р. С. Влияние ксидифона на патогенез невралгии тройничного нерва / Р. С. Мегдяттов, В. К. Решетняк, Е. В. Хоженко. – М., 2002. – 142 с.

23. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.

24. Минделл Э. Как правильные витамины и минеральные вещества могут изменить вашу жизнь : энциклопедия витаминов и питания ; пер. с англ. / Э. Минделл. – М. : Медицина и питание ; ТЕХЛИТ, 2000. – С. 37–85.

25. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / В. Г. Кулес, В. Г. Ребров, А. К. Стародубцев [и др.] ; под ред. В. А. Тутельяна. – М. : Палей-М, 2001. – 560 с.

26. Guyton J. R. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety / J. R. Guyton // Curr. Opin Lipidol. – 2007. – Vol. 18, N 4. – P. 415–420.

27. Nagalski A. Niacin in therapy / A. Nagalski, J. Bryla // Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2007. – Vol. 61, N 5. – P. 288–302.

28. Климова В. А. Основные методы анализа органических соединений / В. А. Климова. – М. : Химия, 1967. – 208 с.

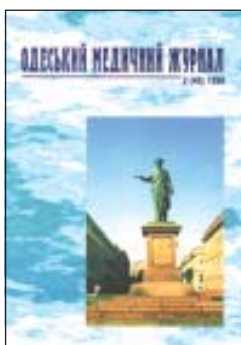
29. Назаренко В. А. Аналитическая химия германия / В. А. Назаренко. – М. : Наука, 1973. – 262 с.

30. Практическое руководство по неорганическому анализу / В. Гиллебранд, Г. Лендель, Г. Брайт [и др.]. – М. : Госхимиздат, 1957. – 1016 с.

31. Лукевиц Э. Я. Синтез и биологическая активность гетерилгерматранов / Э. Я. Лукевиц, Л. М. Игнатович, Н. В. Порсюрора // Труды 4-й Всесоюз. конф. по металлоорганической химии. – Казань, 1988. – Ч. 2. – С. 77.

32. Синтез, нейротропная и противоопухолевая активность ряда герматранов, гермесеквиоксанов и их оловоорганических аналогов / Э. Я. Лукевиц, С. А. Германе, А. А. Зидермане [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1984. – Т. 18, № 2. – С. 154–159.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

