УДК 547.022

ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА

¹Мельникова О.А., ¹Самкова И.А., ¹Мельников М.Ю., ¹Петров А.Ю., ²Ельцов О.С.

¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: newfarmacia@mail.ru;

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург

В настоящее время несомненно важным фактором в процессе создания и разработки нового лекарственного препарата является изучение его биодоступности. Данное свойство характерно для любого лекарственного препарата и зависит от его способности к межмолекулярному взаимодействию, образованию внутрикомплексных связей между компонентами препарата. В данной работе проводится изучение комплекса веществ, входящих в состав лекарственного препарата поливинилпирролидон-йод-новокаина методом ИКспектроскопии. Данное лекарственное средство обладает антибактериальным эффектом за счёт входящего в его структуру йода, обезболивающим за счёт новокаина. Сведения, полученные в результате проведенных исследований, позволили выполнить сопоставление спектров поглощения изучаемого лекарственного средства и модельных систем, определить типы колебаний. Провести сравнение интенсивности частот изучаемых систем и предложить структуры полимерных комплексов. Проанализировать сходства и различия изучаемых систем.

Ключевые слова: водородная связь, интерполимерные комплексы, ИК-спектроскопия, медицинские полимеры, полимерные смеси

IR-SPEKTROSKOPIC STUDIES OF CHEMICAL STRUCTURE OF POLYMERIC COMPLEXES OF MEDICINAL SUBSTANCES ON THE BASIS OF POLLYVINILPIRROLIDON

¹Melnikova O.A., ¹Samkova I.A., ¹Melnikov M.Yu., ¹Petrov A.Yu., ²Eltsov O.S.

¹Ural State Medical University Russian Ministry of Health, Ekaterinburg, e-mail: newfarmacia@mail.ru; ²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg

Nowadays, undoubtedly an important factor in the process of creating and developing a new drug is studying of its bioavailability. This property is characteristic of any drug depends on its ability to intermolecular interaction, the formation of chelate bonds between the components of the preparation. In this paper, we study the complex substances that are part of the drug polyvinylpyrrolidone-iodine-procaine by IR spectroscopy. This drug has antibacterial effect due to the input of iodine in its structure, analgesic due to novocaine. Information obtained as a result of the research made it possible to perform a comparison of the absorption spectra of the studied drug and model systems that determine the types of vibrations. Make comparisons of the studied systems offer frequency intensity and structure of polymer complexes. Analyse the similarities and differences of the studied systems.

Keywords: hydrogen communication, interpolimerny complexes, IR-spectroscopy, medical polymers, polymeric mixes

В настоящее время важным фармакологическим аспектом любого лекарственного препарата является его биодоступность в организме человека. Биодоступность, или количество лекарственного вещества, достигшего плазмы крови, в сравнении с исходной дозой, в большой степени зависит от межмолекулярных сил в структуре лекарственного средства. Значение таких межмолекулярных сил очень велико, именно они определяют все структурные и физико-химические свойства молекулы, её активность в организме человека.

Силы межмолекулярного взаимодействия (ММВ), как и любые химические силы, имеют электромагнитную природу. С помощью электрических полей атомов в молекулах происходит взаимодействие.

Все силы ММВ условно можно разделить на три вида: вандервальсовы (ориентационное, индукционное, дисперсионное взаимодействия), специфические (водородные), близкие к химическим (комплексообразующие).

Основными физическими методами, используемыми для изучения межмолекулярного взаимодействия, являются дифракционные методы и спектроскопические методы. Среди последних очень распространена ИК-спектроскопия, которая является одним из самых распространённых методов изучения межмолекулярного взаимодействия, строения веществ и подтверждения их структуры. Сведения, получаемые при анализе ИК-спектров, позволяют сделать важные заключения о строении и динамике

молекул лекарственных веществ. Полосы ИК спектров являются характеристичными и чувствительными к любым изменениям, происходящим в молекуле, особенностям образования комплексов и их поведению, изменению конформации макромолекул.

Целью данной работы являлось экспериментальное изучение межмолекулярного взаимодействия и комплексообразования компонентов в лекарственном средстве Новокомб на основе комплекса поливинилпирролидон (ПВП) – йод-новокаин. Данное лекарственное средство обладает антибактериальным эффектом за счёт входящего в его структуру йода, обезболивающим за счёт новокаина. Длительность лечебного эффекта и пролонгированность действия лекарственных веществ обеспечивает полимерная матрица на основе поливинилпирролидона [1, 5].

Методика проведения эксперимента и полученные результаты

Для регистрации спектров полимерных комплексов ПВП был использован Инфракрасный Фурье спектрометр BrukerAlpha. Для анализа комплексов используют приставку однократного горизонтального наружного полного внутреннего отражения (Eco-ART) с кристаллом ZnSe (область прозрачности 0,5–20 мкм, показатель преломления n = 2,42). Параметры записи спектров: диапазон 4000–400 см $^{-1}$, разрешение 1 см $^{-1}$.

Управление прибором и обработку спектров осуществляли с помощью программы

ОРUS 7.2.139.1294. Интерпретацию спектров проводили с использованием литературных данных описанных в [2, 3, 4]. Получение спектров проводят по следующей процедуре: первоначально регистрируют эталонные ИК-спектры. Образец в виде порошка помещают на кристалл, прижимной винт приближают к зоне с кристаллом и медленно и равномерно опускают его для создания требуемого давления на образец. Затем снимают интерферограмму с пробой. Отношение их Фурье образов дает спектр пропускания пробы.

Для подтверждения образования комплексов между лекарственными веществами и поливинилпирролидоном проведено исследование ИК-спектроскопии. Для анализа лекарственных веществ использовали подход, связанный со сравнением спектра комплексов и стандартных, ИК-спектров эталонных образцов. ИК спектр лекарственного средства Новокомб (ПВП-йодновокаин) представлен на рис. 1.

Для изучения возможности межмолекулярного взаимодействия в изучаемом лекарственном препарате ПВП-йодновокаин (новокомб) были исследованы модельные системы ПВП-йод, ПВПновокаин и ПВП-йод-калия йодид, ПВП представленные на рис. 2.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что по форме все ИК-спектры очень похожи, что типично для полимерных систем. Экспериментально, полученные частоты ИК-спектров структурированы в табл. 1.

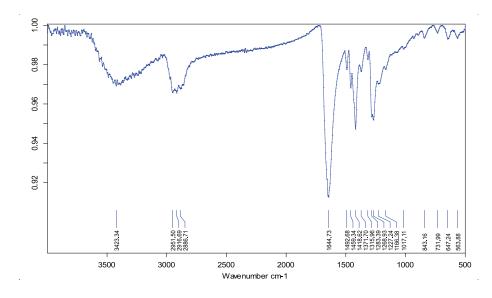


Рис. 1. ИК-спектр комплекса поливинилпирролидон-йод-новокаин

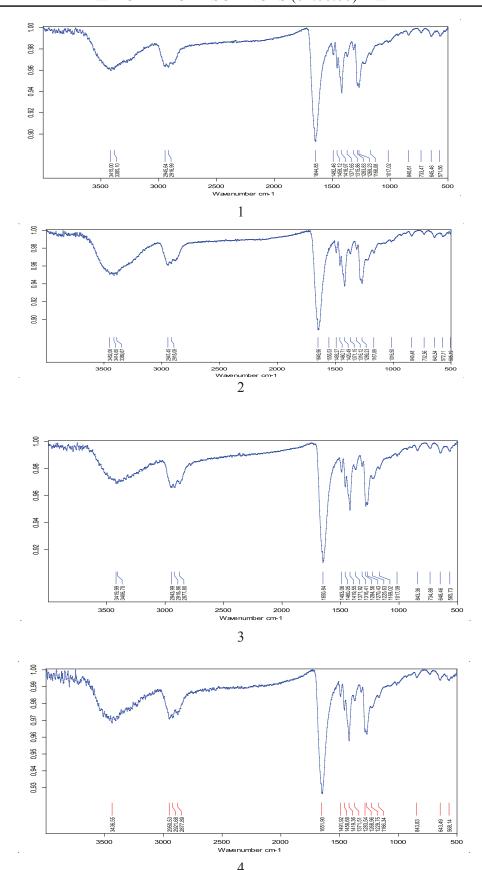


Рис. 2. ИК-спектры комплексов йод-поливинилпирролидон (1), поливинилпирролидон-новокаин (2), поливинилпирролидон — йод — калия йодид (3), поливинилпирролидон (4)

Таблица 1

Типы колебаний в изучаемых системах

Система ПВП-йод- новокаин	ПВП- новокаин	ПВП-йод	ПВП-йод — калия йодид	ПВП	Типы коле-	Комментарии	
Частота, см ⁻¹	Частота, см ⁻¹	Частота, см ⁻¹	Частота, см ⁻¹	Частота, см ⁻¹	баний	-	
1	2	3	4	5	6	7	
	3452,06 cp.				$\nu_{\text{O-H}}$	v Валентные колебания ОН- группы (водородные связи)	
				3436,55 ср.	$\nu_{\text{O-H}}$	v Валентные колебания ОН- группы (водородные связи)	
3423,34 ср					$\nu_{\text{O-H}}$	v Валентные колебания ОН- группы (водородные связи)	
			3419,99 ср		$\nu_{\text{O-H}}$	v Валентные колебания ОН- группы (водородные связи)	
		3415,00 cp.			ν _{Ο-Η}	v Валентные колебания ОН- группы (водородные связи)	
	3414,60 cp.				$v_{N^+=C}$	Валентные колебания связи $N^+ = C$ в лактаме	
			3406,70 ср.		$v_{N^+=C}$	Валентные колебания связи $N^+ = C$ в лактаме	
	3389,67 cp.				$v_{N^{+}=C}$	Валентные колебания связи $N^+ = C$ в лактаме	
		3385,10 cp.			ν _N ⁺ =C	Валентные колебания связи $N^+ = C$ в лактаме	
2951,50 ср					v _{st-C-H}	v Валентные колебания алифатической СН ₂ -группы	
				2950,53 ср.	v _{st-C-H}	v Валентные колебания алифатической СН ₂ -группы	
	2947,45 cp.				v_{st-C-H}	v Валентные колебания алифатической СН ₂ -группы	
		2945,64 cp.			v _{st-C-H}	у Валентные колебания алифатической СН ₂ -группы	
			2943,99 ср.		v _{st-C-H}	v Валентные колебания алифатической СН ₂ -группы	
				2921,68 cp.	$\nu_{\text{C-C}}$	v Валентные колебания связи С-С	
	2918,06 ср.		2918,86 ср		$\nu_{\text{C-C}}$	v Валентные колебания связи С-С	
2916,69 ср		2916,69 cp.			$\nu_{\text{C-C}}$	v Валентные колебания связи С-С	
2886,71 cp					$v_{s \text{ CH}_2}$	v Валентные симметричные колебания связи С-H	
			2877,80 cp.	2877,89 ср.	$v_{s \text{ CH}_2}$	v Валентные симметричные колебания связи С-Н	
				1651,90 c.	$v_{st C=O}$	Валентные колебания кар- бонильной группы в лак- таме	
			1650,84 c.		$v_{st C=O}$	Валентные колебания карбонильной группы в лактаме	
	1649,96 c.				$V_{st C = O}$	Валентные колебания карбонильной группы в лактаме	
1644,73 c.		1644,85 c.			ν _{st C=O}	Валентные колебания карбонильной группы в лактаме	
1560 ср.	1556,53 cp.				$v_{st C=N}$	Валентные колебания связи $C = N$	

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
1	2 1493,27 сл.	3	4 1493,06 сл.	3	δ _{OH}	Деформационные колеба-
1492,68 сл.		1492,46 сл.			$\delta_{ m OH}$	ния, связанной ОН группы Деформационные колеба-
				1491,92 сл.	$\delta_{ m OH}$	ния, связанной ОН группы Деформационные колеба- ния, связанной ОН группы
1459,34 cp.	1460,71 cp.	1459,12 cp.	1460,05 cp.	1458,68 cp.	γ _{2C-C-C} , δ _{N-H} и C-N	Деформационные колебания гетероциклического кольца С–С–С, деформационные колебания NH и С–N в циклических амидах
					$\gamma_{C-C-C, \atop N-H}$ и C-N	Деформационные колебания гетероциклического кольца С–С–С, деформационные колебания NH и С–N в циклических амидах.
	1420,49 c.				$\delta_{\text{-CH}_2}$	Деформационное колебание CH_2 связи ножничное
			1419,55 c.	1419,36 ср.	$\delta_{\text{-CH}_2-}$	Деформационное колебание CH_2 связи ножничное
1418,62 c.		1418,97 с.			$\delta_{\text{-CH}_2}$	Деформационное колебание CH_2 связи ножничное
					$\omega_{\text{CH}_2\text{-CH}}$	Веерные колебания СН ₂ –СН
1371,70 ср.	1371,15 cp	1371,65 ср.	1371,92 ср.	1371,51 сл.	$\omega_{\rm CH_2-CH}$	Веерные колебания СН2-СН
	1316,12 сл.		1316,41 ср.		$\nu_{\text{C-O}}$	Валентные колебания связи С-О
1315,96 ср.		1315,86 ср.			$\nu_{\text{C-O}}$	Валентные колебания связи С-О
			1284,56 ср		бсн	Плоскостные деформационные колебания связи С-Н
1283,39 c.		1283,83 c.		1283,54 c.	бсн	Плоскостные деформационные колебания связи С–Н
			1270,43 c.		бсн	Плоскостные деформационные колебания связи С-H
	1269,23 c.	1269,23 c.			$\delta_{_{ m NH}}$	Деформационные колебания СН
1268,93 c.				1268,96 c.	$\delta_{_{ m NH}}$	Деформационные колебания СН
					$\delta_{_{ m NH}}$	Деформационные колеба- ния СН
				1229,75 cp.	V _{st C-N}	Валентные колебания связи C-N
1227,24 ср.					v _{st C-N}	Валентные колебания связи C-N
			1225,63 cp.		V _{st C-N}	Валентные колебания связи C-N
			1169,02 cp.		$\delta_{s \text{ CH}_2}$	Ножничные деформационные колебания СН ₂
		1168,08 ср.			$\delta_{s \text{ CH}_2}$	Ножничные деформационные колебания CH_2
	1167,89 ср.				$\delta_{s \text{ CH}_2}$	Ножничные деформационные колебания СН ₂
1166,38 ср.				1166,34 cp.	$\delta_{s \text{ CH}_2}$	Ножничные деформационные колебания CH ₂
					$\gamma_{\rm CCC}$	Деформационные колебания угла ССС
1017,11 сл		1017,02 сл.	1017,09 сл		$\gamma_{\rm CCC}$	Деформационные колебания угла ССС

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
	1016,50 сл.				$\gamma_{\rm CCC}$	Деформационные колебания угла ССС
					бсн	Ножничные деформационные колебания связи СН
843,16 сл			843,36 сл	843,83 сл.	бсн	Ножничные деформационные колебания связи СН
	840,43 сл.	840,61 сл.			бсн	Ножничные деформационные колебания связи СН
			734,88 сл		$\delta_{(CH_2)_x}$	Маятниковое деформационное колебание СН, группы
		733,47 сл.			$\delta_{(\mathrm{CH}_2)_x}$	Маятниковое деформационное колебание CH ₂ группы
	732,56 сл.				$\delta_{(\mathrm{CH}_2)_x}$	Маятниковое деформационное колебание СН, группы
731,99 сл					$\delta_{(\mathrm{CH}_2)_{_{\!x}}}$	Маятниковое деформационное колебание СН ₂ группы
			648,46 сл		$\delta_{_{\mathrm{OH}}}$	Внеплоскостные деформационные колебания группы ОН
647,24 сл					$\delta_{ ext{OH}}$	Внеплоскостные деформационные колебания группы ОН
		645,46 сл.			$\delta_{_{\mathrm{OH}}}$	Внеплоскостные деформа- ционные колебания группы ОН
	643,54 сл.			643,49 сл.	$\delta_{_{\mathrm{OH}}}$	Внеплоскостные деформа- ционные колебания группы ОН
	572,11 сл.				$\boldsymbol{\nu}_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
		571,56 сл.			$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
				568,14 сл.	$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
			565,73 сл.		$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C-I
563,88 сл					$\nu_{\text{C-I}}$	Валентные колебания связи C–I

Из данных, представленных на рис. 2 и табл. 1, видно, что ИК-спектр изучаемых систем содержит несколько характеристических полос. Это валентные колебания ОН-группы в диапазоне $\nu_{O-H}=3400~{\rm cm}^{-1}$, валентные колебания алифатической СНгруппы $\nu_{st~CH_2}=2951-2916~{\rm cm}^{-1}$, валентные симметрические колебания связи — ${\rm CH_2-}~\nu_{s~CH_2}=2880~{\rm cm}^{-1}$, деформационные ножничные колебания связи данной связи $\delta=1420~{\rm cm}^{-1}$, маятниковое деформационное колебание связи $-{\rm CH_2-}~\delta_{(CH_2)_x}=732~{\rm cm}^{-1}$ полимерной молекулы.

Циклическая амидная группа в структуре лактама гетероцикла поливинилпирролидона в ИК-спектре показывает валентные колебания $v_{C=0} = 1660-1680~\text{см}^{-1}$. В области $485-610~\text{см}^{-1}$ наблюдаются слабые валентные колебания связи C-H....I.

Однако, несмотря на кажущуюся похожесть получаемых спектров, что характерно для веществ, содержащих одинаковую полимерную структуру, полного соответствия с оригинальной структурой поливинилпирролидона не наблюдается.

В спектрах поливинилпирролидона с другими компонентами (йодом, новокаином, калия йодидом), валентные колебания ОН-группы в таутомерной форме лактамного цикла смещены в область меньших частот из области 3487,56 см⁻¹ в область 3415,00 см⁻¹. Данный факт можно считать

свидетельством того, что в комплексах ПВП с другими соединениями образуется более прочная водородная связь. Валентные колебания связи N-H в гетероциклическом кольце ПВП в комплексах его с другими веществами свидетельствуют о наличии донорно-акцепторной связи между компонентами. Причём справочные данные свидетельствуют о том, что обычно поглощение ν_{N-H} происходит в области 3280 см⁻¹, в то время как при возможном солеобразовании частота повышается до 3414 см⁻¹.

В комплексе ПВП-йод-новокаин несомненно важным отличием является отсутствие пика $1690~{\rm cm^{-1}}$, отвечающего предположительно за поглощение карбонильной группы ($\nu_{\rm C=O}$) прокаина гидрохлорида (новокаин). Это может быть связано с тем, что неподелённая пара кислорода новокаина взаимодействует с водородом молекулы ПВП по типу водородной связи: [>C = $O\cdots NH_2$ –]. Также в ИК-спектре наблюдается смещение в коротковолновую область полосы поглощения $1706~{\rm cm^{-1}}$, отвечающей предположительно за поглощение амидной группы, с образованием новой полосы при $1645~{\rm cm^{-1}}$.

Смещение на 61 см⁻¹ также говорит в пользу образования комплекса при возможном взаимодействии таутомерной формы лактамного цикла ПВП с ароматической аминогруппой новокаина и возникновением водородной связи.

ЙК спектр комплекса йод-ПВП также имеет сходные черты с ИК-спектром самого повидона. Однако имеет и небольшие отличия от спектра комплекса йод-ПВП-новокаин. В ИК-спектре мы наблюдаем смещение в низкочастотную область полосы амидной полосы ПВП при 1706 см⁻¹с образованием полосы с максимумом при 1645 см⁻¹. Подобное поведение можно объяснить образованием межмолекулярных водородных связей между ионом йода и ПВП, например, следующим образом: С = О··І··Н.

О наличии взаимодействия и образования межмолекулярных комплексов между ПВП и вышеперечисленными лекарственными веществами (йодом, новокаином) свидетельствует также зависимость интенсивности пиков от состава комбинаций лекарственное вещество — полимер, которая представлена в табл. 2.

Таблица 2 Интенсивность пиков в ИК-спектрах изучаемых систем

Участок спектра см ⁻¹	Новокомб (ПВП-йод-новокаин)	ПВП-йод	ПВП-новокаин	Йодопирон
2947	94,38	93,82	94,07	94,51
1644	80,89	77,05	77,03	80,91
1461	89,90	88,02	88,60	90,00
1420	84,92	83,18	83,14	85,87
1371	90,98	90,71	90,70	92,28
1269	84,05	81,67	81,67	85,10

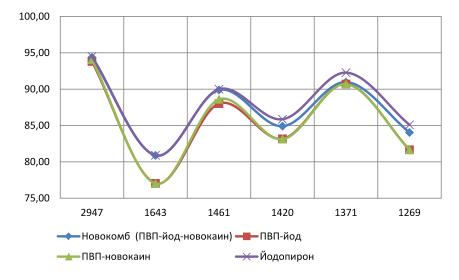


Рис. 3. Сравнение интенсивности частот изучаемых систем

Таблица 3 Структуры лекарственных комплексов межмолекулярного взаимодействия на основе поливинилпирролидона

Состав комплекса	Структура комплекса
ПВП-йод-новокаин	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{-CH} \\ \text{N} \\ \text{O} \\ \text{H} \\ \text{I}_2 \\ \text{H} \end{array}$
ПВП-йод	
ПВП-новокаин	
ПВП-йод-калия йодид	$\begin{array}{c} -CH_2-CH \longrightarrow \\ I_2 \longrightarrow I \longrightarrow I_2 \end{array}$

Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что у соединений ПВП-йод и ПВП-новокаин пики расположены ниже. Данное явление может быть связано с тем, что в комплексах наблюдается недостаточно прочная связь, в отличие от комплексов Новокомб и ПВП-йод-калия йодид. Данные комплексы вследствие наличия солей йодидов и хлоридов можно назвать более реакционноспособными.

Таким образом, по результатам проведённого исследования можно предложить следующие структуры межмолекулярного взаимодействия (табл. 3).

Заключение

Как видно из представленных результатов, в измеренных ИК-спектрах полимерных комплексов лекарственных веществ на основе поливинилпирролидона наблюдаются разные типы колебаний (колебания ОН-группы, колебания углеродного скелета и другие). Все они позволяют провести сравнительный анализ межмолекулярного взаимодей-

ствия и предложить структуру полимерных комплексов, однако авторы не претендуют на окончательные модели структуры полимерных комплексов, поскольку отдают себе отчёт, что для окончательного вывода по данной проблеме необходимо всестороннее изучение данных моделей разными физикохимическими методами.

Список литературы

- 1. Пат. 2519090 Российская Федерация, МПК А 61 К 33/18, А 61 Р 17/02. Фармацевтическая композиция / Мельникова О.А., Петров А.Ю., Самкова И.А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России. № 2013112719/15; заявл. 21.03.13; опубл. 10.06.14, Бюл. № 16. -4 с.
- 2. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data: пер. с англ. Б.Н. Тарасевича. Бином. Лаборатория знаний, 2006. С. 251–318.
- 3. Eugene S. Barabas, Harry G. Brittain, Povidone. Iodine: Elsevier, 1998. C. 341–462.
- 4. Hans-Uwe Schenck, Petr Simak, Erich Haedicke, Structure of Polyvinylpyrrolidone-Iodine (Povidone-Iodine) // Journal of Pharmaceutical Sciences. − 1979. − T. 68. − № 12. − C. 1505–1509.
- 5. Polyvinylpyrrolidone, Bull. 2302-1 12, GAF Corp. New York, 1980.