

PACS numbers: 82.37.Rs, 82.39.-k, 82.45.Tv, 82.45.Yz, 87.14.Pq, 87.15.N-, 87.80.-y

## **Взаимодействие солей гуминовых кислот с витаминами группы В**

С. Л. Хилько, Р. Г. Семенова, В. И. Рыбаченко

*Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко  
НАН Украины,  
ул. Р. Люксембург, 70,  
83114 Донецк, Украина*

Калориметрическим и потенциометрическим методами показана возможность взаимодействия солей гуминовых кислот с витаминами группы В ( $B_1$  и  $B_6$ ). Это взаимодействие может осуществляться между заряженными группами макроаниона гуминовой кислоты и положительно заряженными группами молекул витаминов. Это может быть перспективным для получения наноразмерных гепатопротекторов и адресной доставки лекарств.

Кальориметричною і потенціометричною методами показано можливість взаємодії солей гумінових кислот з вітамінами групи В ( $B_1$  і  $B_6$ ). Ця взаємодія може здійснюватися між зарядженими групами макроаніона гумінової кислоти та позитивно зарядженими групами молекул вітамінів. Це може бути перспективним для одержання нанорозмірних гепатопротекторів і адресного доставляння ліків.

Calorimetric and potentiometric methods are used to demonstrate possibility of interaction between the humic-acids salts and the B group vitamins ( $B_1$  and  $B_6$ ). This interaction can be carried out between the charged groups of a humic-acid macroanion and the positively charged groups of molecules of vitamins. It can hold a promise for fabrication of nanosize hepatoprotectors and targeted delivery of medicines.

**Ключевые слова:** наноразмерные гепатопротекторы, адресная доставка лекарств.

*(Получено 19 октября 2010 г.)*

### **1. ВВЕДЕНИЕ**

Разработка и внедрение лекарственных препаратов с улучшенной

системой доставки, биодоступных, биосовместимых и способных к пролонгированному действию является актуальной задачей фарминдустрии. Одним из возможных путей решения этой проблемы является использование медико-биологических полимеров, создание на их основе макромолекулярных наносистем (например, образование комплексов полимер–лекарство) для контролируемого выделения лекарственных веществ [1].

Гуминовые кислоты (ГК) из торфа и бурого угля считаются перспективными для создания новых лекарственных препаратов с улучшенным терапевтическим эффектом. Согласно [2], ГК обладают выраженными гепатопротекторными свойствами. Витамины группы *B* также обладают высокой гепатозащитной активностью.

Цель работы — исследование взаимодействия гумата натрия (ГН) с витаминами группы *B* ( $B_1$  и  $B_6$ ) методами калориметрического и потенциометрического титрования.

## 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гуминовые кислоты получали из аналитической пробы бурого угля Александрийского месторождения (Украина) однократной экстракцией раствором NaOH ( $C_{\text{NaOH}} = 0,1$  н) при соотношении твердой и жидкой фаз 1:8 и температуре 20°C. ГК осаждали 5% -ным раствором HCl, который добавляли при постоянном перемешивании до pH 1–2. Выпавший осадок ГК отделяли от надосадочной жидкости центрифугированием и промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции среды (pH 6–7). Растворы гумата натрия (ГН) получали растворением сухих ГК в 0,1 н. растворе NaOH, pH растворов ГН составляла 11,5. Средняя молекулярная масса, полученных таким способом образцов ГН, составляет примерно 20000 [3]. В работе использовали аптечные 5% -ные водные растворы витаминов  $B_1$  и  $B_6$ .

Теплоту взаимодействия в системе гумат натрия–витамин определяли путём измерения количества теплоты  $Q$  [Дж], выделяющегося в ячейке, заполненной 70 мл 1% -го раствора гумата натрия, при добавлении растворов витаминов группы *B* [4]. Для потенциометрического титрования брали 70 мл 1,0% -го раствора гумата натрия и добавляли 0,1 н растворы HCl до pH = 2. В другом случае к исходным растворам ГН добавляли 5% -ные растворы витаминов  $B_1$  и  $B_6$ . После добавления каждой порции титранта систему перемешивали на магнитной мешалке в течение 5 мин. Равновесные значения pH растворов измеряли на прецизионном pH-метре ОР 205/1.

## 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным [5–7] макромолекулы гуминовых кислот из различных природных источников представляют собой наноструктурные обра-

зования. Их размер составляет 4–18 нм, а при возможной ассоциации молекул в растворе может достигать 65–150 нм. Спектр использования наноструктурных образований в медицине достаточно широк. Это полимерные наночастицы (например, на основе полисахаридов, полилактоидов, полиакрилатов), полимерные терапевтические средства (полимерные лекарства и полимерные мицеллы) и др. Наночастицы могут применяться в качестве лекарств или их носителей. Использование наночастиц в качестве своеобразных «нанопаромов» имеет многочисленные преимущества. Так, например, «нерастворимые» препараты могут становиться «растворимыми», если они доставляются «нанопаромами». Лекарства могут быть защищены от деструкции во время их переноса к месту назначения, наночастицы могут активно или пассивно накапливаться в органе-мишени и высвободить из «нанопаромов» переносимые лекарства контролируемо по дозе и по времени [8, 9].

На рисунке 1 приведены структурные формулы витаминов  $B_1$  и  $B_6$ . На рисунке 2 приведены кривые калориметрического титрования 1%-го раствора гумата натрия 5%-ми растворами витаминов  $B$ . Вза-

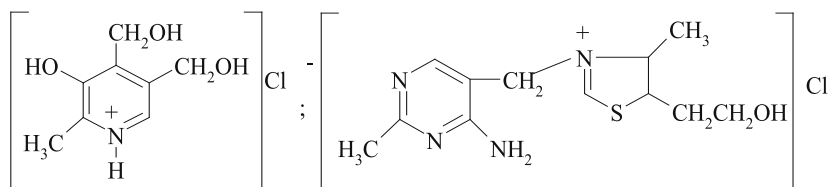


Рис. 1. Структурные формулы витаминов группы В.

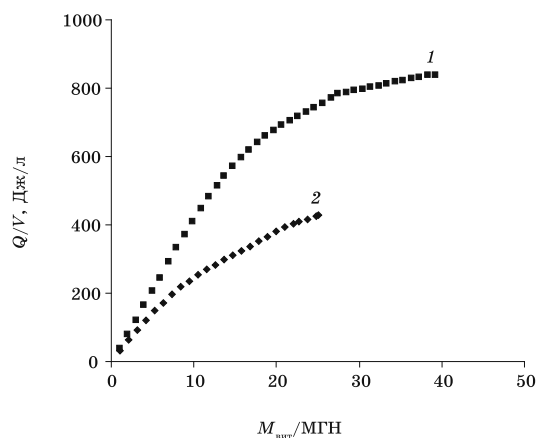
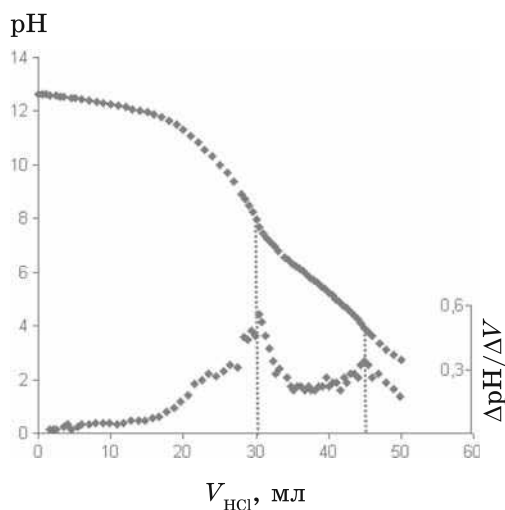


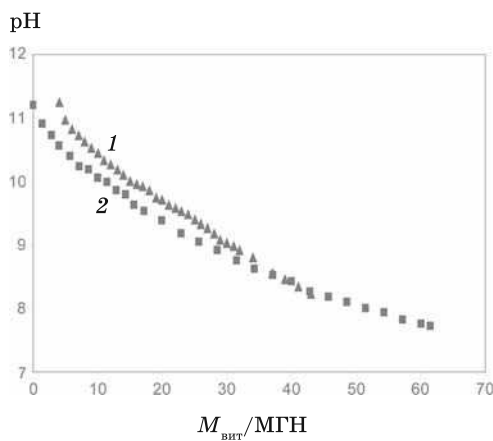
Рис. 2. Кривые калориметрического титрования 1%-го раствора гумата натрия 5%-ми растворами витаминов группы В: 1 — витамин  $B_1$ ; 2 — витамин  $B_6$ .

имодействие гумата натрия с витаминами происходит с выделением тепла. Анализ кривых калориметрического титрования указывает на возможность взаимодействия одной молекулы ГН с большим числом молекул витамина ( $n$ ), отношение ГН:витамин может достигать 1:25–1:40. Величина  $n$ , должна быть связана с количеством активных карбоксильных групп ( $-\text{COO}-$ ) в макромолекуле ГН.

Взаимодействие ГН с витаминами  $B$ , прежде всего, должно осу-



**Рис. 3.** Кривая потенциметрического титрования гумата натрия ( $C_{\text{ГН}} = 1,0$  масс.%) раствором  $\text{HCl}$  и ее дифференциальная форма.



**Рис. 4.** Кривые потенциметрического титрования 1%-го раствора гумата натрия 5%-ми растворами витаминов группы  $B$ : 1 — витамин  $B_1$ ; 2 — витамин  $B_6$ .

ществляться между заряженными фрагментами их молекул. Кривая потенциометрического титрования 1%-го раствора гумата натрия 0,1 н раствором HCl и её дифференциальная форма приведены на рис. 3. Из этих данных рассчитывали количество функциональных групп в макромолекуле гуминовой кислоты. Рассчитанное количество –COOH-групп составляет 2,35 мг-экв/г, а –ОН-групп — 1,23 мг-экв/г.

Кривые потенциометрического титрования 1%-го раствора гумата натрия 5%-ми растворами витаминов В приведены на рис. 4. Снижение рН раствора гумата натрия в зависимости от молярного соотношения  $M_{\text{ВИТ}}/M_{\text{ГН}}$  указывает на взаимодействие молекул витаминов с макромолекулой ГН. Это взаимодействие может осуществляться, прежде всего, между заряженными группами макроаниона гуминовой кислоты и положительно заряженными группами молекул витаминов.

## 5. ВЫВОДЫ

Калориметрическим и потенциометрическим методами показана возможность взаимодействия солей гуминовых кислот с витаминами группы В. Это взаимодействие может осуществляться между заряженными группами макроаниона гуминовой кислоты и положительно заряженными группами молекул витаминов. Зная природу и свойства химической связи в таких комплексах, можно регулировать выделение витаминов в организме, что может быть перспективным с точки зрения получения новых гепатопротекторов и адресной доставки лекарств пролонгированного действия.

## ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Sakaguchi, Т. Serizawa, and М. Akashi, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **6**, No. 4: 1124 (2006).
2. М. В. Гостищева, *Химико-фармакологическое исследование нативных гуминовых кислот торфов Томской области* (Автореферат дисс. ... канд. фарм. наук) (Пермь: 2008).
3. М. Н. Ребачук, Л. С. Степаненко, О. Б. Максимов, *Химия тверд. топлива*, № 2: 10 (1972).
4. И. П. Гольдштейн, Э. С. Щербакова, Е. Н. Гурьянова, Л. А. Музыченко, *Теорет. и эксперим. химия*, **6**, № 5: 634 (1970).
5. Ch. Shang and J. A. Rice, *J. Colloid Interface Sci.*, **305**: 57 (2007).
6. С. Г. Мамылов, О. И. Ломовский, Н. В. Юдина, *IV Всеросс. конф. «Добыча, подготовка, транспорт нефти и газа»* (Томск: Изд-во ИОА СО РАН: 2007).
7. А. А. Каюгин, *Распределение кадмия в модельных системах, содержащих каолинит и гуминовые кислоты* (Автореф. дис. ... канд. наук) (Тюмень: 2009).
8. [www.strf.ru](http://www.strf.ru) // *Российские нанотехнологии*, **3**, № 3–4 (2008).
9. М. Nahar, Т. Dutta, S. Murugesan et al., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **23**, No. 4: 259 (2006).