



УДК 543.867: 577.164

Сорбция гидрохлорида пиридоксина на клиноптилолитовом туфе

Фам Тхи Гам, До Тхи Лонг, Котова Д.Л., Крысанова Т.А.

Воронежский государственный университет, Воронеж

Бекетов Б.Н.

Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

Поступила в редакцию 13.12.2011 г.

Аннотация

Выявлены закономерности сорбции гидрохлорида пиридоксина на клиноптилолитовом туфе. Установлено, что монослойное закрепление препарата на сорбенте протекает по механизму ионного обмена. Образование полимолекулярных слоев витамина в структурной матрице клиноптилолитового туфа обусловлено кооперативным характером сорбции за счет водородных, гидрофобных и стэкинг взаимодействий.

Ключевые слова: сорбция, гидрохлорид пиридоксина, клиноптилолитовый туф

Were identified the sorption regularities of pyridoxine hydrochloride on clinoptilolite tuff. Established, that monolayer binding of the drug on the sorbent occurs by the mechanism of ion exchange. The formation of multimolecular layers of the vitamin in the structural matrix of clinoptilolite tuff has a cooperative character due to hydrogen, hydrophobic and stacking interactions.

Keywords: sorption, pyridoxine hydrochloride, clinoptilolite tuff

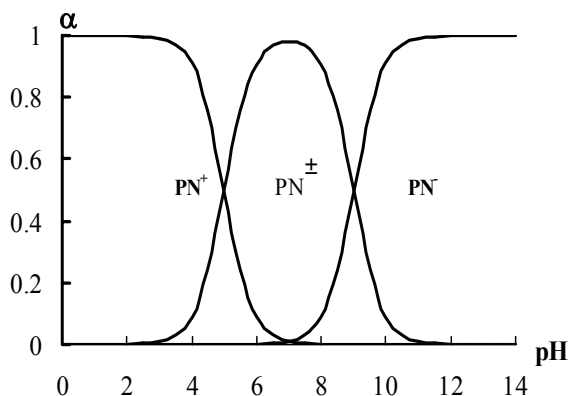
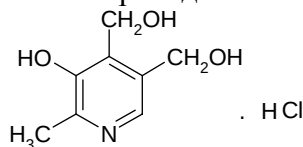
Введение

В последнее время значительный интерес вызывают исследования сорбции биологически активных веществ на синтетических и природных цеолитах [1-6]. Некоторые сорбционные характеристики наноразмерных природных сорбентов, в частности клиноптилолита, по отношению к лекарственным препаратам приведены в работах [1,2]. Клиноптилолитовый туф – ценный представитель цеолитовых туфов, обладающий микро-мезопористой структурой, высокими адсорбционными, ионообменными и молекулярно-ситовыми характеристиками [7]. Отмечается [8], что использование клиноптилолита в качестве носителя лекарственного вещества позволяет увеличить длительность действия препарата и предотвратить его преждевременное выведение. Гидрохлорид пиридоксина (витамин В₆) играет особую роль в обмене веществ и нормальном функционировании центральной нервной системы [9]. Интенсивность эффекта применяемого витамина находится в прямой зависимости от его концентрации в организме человека. Передозировка витамина В₆

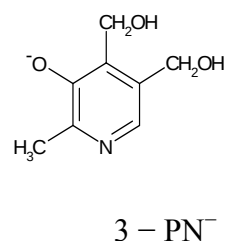
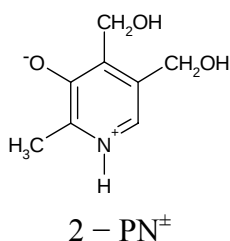
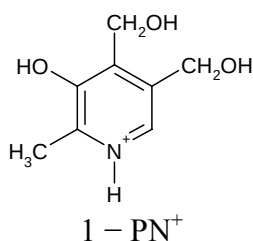
(больше 500 мг/суток) приводит к нарушению кровообращения в конечностях. В данной работе представлены результаты по исследованию закономерности сорбции гидрохлорида пиридоксина на клиноптилолитовом туфе месторождения Приполярного Урала Югры.

Эксперимент

Исследуемый цеолитовый туф, предложенный в качестве природного энтеросорбента «Климонт» [10], по результатам рентгенофазового анализа представляет собой многофазовую смесь, основной фазой которой является клиноптилолит (68%) [11]. Для данного сорбента удельная поверхность, определенная по метиленовому голубому, и средний размер пор составляют соответственно $127 \text{ м}^2/\text{г}$ и $4,31 \text{ нм}$. Отношение $\text{Si}/\text{Al} = 3,9$, что позволяет отнести его к высококремнистым цеолитовым туфам, обладающим гидрофильными свойствами [12]. В работе использовали водорастворимый витамин B_6 – гидрохлорид пиридоксина (PN) (2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридина гидрохлорид) производства AppliChem, чистота 99,8%. Структурная формула и распределение ионных форм гидрохлорида пиридоксина приведены ниже [13]:



где:



Сорбционное равновесие в системе клиноптилолитовый туф (фракция $0,02 - 0,06 \text{ мм}$) – водный раствор витамина B_6 изучали при температуре $295 \pm 2 \text{ К}$ в статических условиях методом переменных концентраций [14]. Навеску сорбента массой $0,10 \text{ г} \pm 0,0002 \text{ г}$ в воздушно-сухом состоянии приводили в контакт с $200,0 \text{ мл}$ раствора препарата известной концентрации и выдерживали при заданной

температуре и постоянном перемешивании в течение 6 часов. Время установления равновесия в исследуемой системе было определено предварительно. Сорбцию осуществляли из водных растворов со значением pH от 2,62 до 4,03 (в зависимости от концентрации раствора) в интервале концентраций 0,02 – 4,64 ммоль/л, в которых гидрохлорид пиридоксина преимущественно присутствовал в виде однозарядного катиона. Равновесные фазы разделяли фильтрованием и фильтрат анализировали на содержание витамина B₆ спектрофотометрически на СФ-16 при аналитической длине волны $\lambda_{\text{РН}} = 292$ нм (ошибка 3,4 %). Количество сорбированного витамина рассчитывали по разности концентраций препарата в исходном и равновесном растворах. В равновесном растворе определяли содержание вытесненных ионов Na⁺, K⁺ (методом пламенной фотометрии, ошибка 2,2 %), Ca²⁺ и Mg²⁺ (методом комплексонометрии, ошибка 0,7 %).

В качестве контрольного метода применяли ИК-спектроскопию. ИК-спектры регистрировали на спектрометре “Specord 75-IR” в интервале частот 400-4000 см⁻¹. Ошибка метода составляла 1-3%. Для расшифровки ИК-спектров использовали литературу [15,16]. Экспериментальные результаты обработаны методом математической статистики при доверительной вероятности 0,95.

Обсуждение результатов

На рис.1 приведена изотерма сорбции гидрохлорида пиридоксина на клиноптилолитовом туфе. Изотерма имеет линейный участок в области низких концентраций препарата (менее 0,18 ммоль/л), затем образует плато, что позволяет предположить монослойное закрепление гидрохлорида пиридоксина на поверхности сорбента. Формирование мономолекулярного слоя протекает с выделением в равновесный раствор катионов (K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺) (рис.2), количество которых эквивалентно количеству сорбированного витамина. Сорбция витамина по ионообменному механизму составляет 0,27 ммоль/г (55,51 мг/г). Низкое значение обменной емкости по сравнению с емкостью, определенной по ионам аммония (1,92 ммоль/г), может быть обусловлено недоступностью большей части заряженных центров матрицы сорбента для катионов препарата.

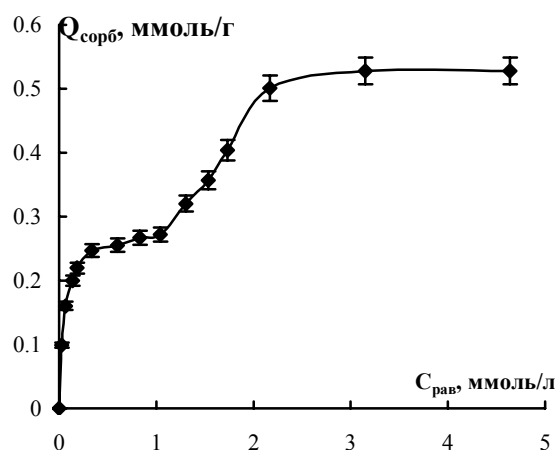


Рис. 1. Изотерма сорбции витамина B₆ на клиноптилолитовом туфе при 295 К

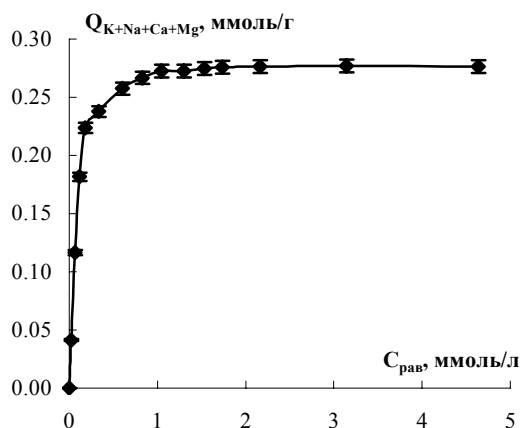
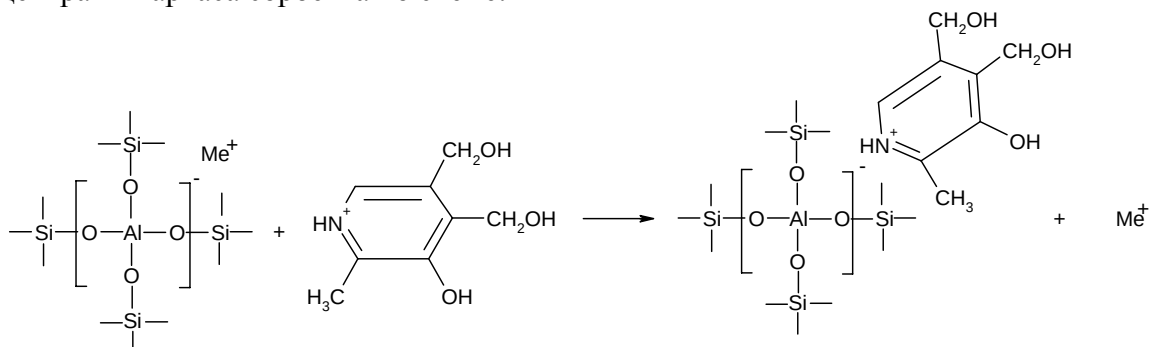


Рис. 2. Зависимость суммарного количества ионов Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , вытесненных в раствор, от равновесной концентрации гидрохлорида пиридоксина

Порядок вытеснения катионов в раствор имеет следующий ряд $Mg^{2+} > Ca^{2+} > Na^+ > K^+$, что обусловлено различием в расположении обменных катионов в матрице сорбента [17]. Аналогичный порядок вытеснения катионов получен при сорбции ионов аммония на исследуемом сорбенте [18].

Первый сорбционный слой витамина на клиноптилолитовом туфе образуется по механизму ионного обмена за счет электростатического взаимодействия между положительно заряженными группами N^+ -H витамина B_6 и электроотрицательными центрами каркаса сорбента по схеме:



На рис.3 представлена начальная часть изотермы сорбции в линейной форме в координатах уравнения Ленгмюра [19]:

$$\frac{C_{рав}}{Q_{сорб}} = \frac{1}{Q_{\infty}K} + \frac{C_{рав}}{Q_{\infty}} \quad (1)$$

где K - коэффициент сорбционного равновесия, характеризующий интенсивность процесса сорбции, л/ммоль; $Q_{сорб}$ - количество сорбируемого гидрохлорида пиридоксина, ммоль/г; Q_{∞} - предельное количество сорбированного препарата, ммоль/г; $C_{рав}$ - равновесная концентрация раствора, ммоль/л. Предельная емкость монослоя (Q_{∞}) и коэффициент сорбционного равновесия (K), рассчитанные графически, составили соответственно 0,29 ммоль/г и 12,02 л/моль.

Для подтверждения соответствия полученной изотермы сорбции уравнению Ленгмюра и расчета коэффициента сорбционного равновесия зависимость $C_{рав}/Q_{сорб}$ от $C_{рав}$ в диапазоне равновесных концентраций гидрохлорида пиридоксина 0,02 – 1,04 ммоль/л была обработана МНК, согласно линейной форме уравнения (1). Полученное значение коэффициента корреляции (0,99) указывает на

удовлетворительное соответствие изотермы уравнению Ленгмюра в данном диапазоне концентраций.

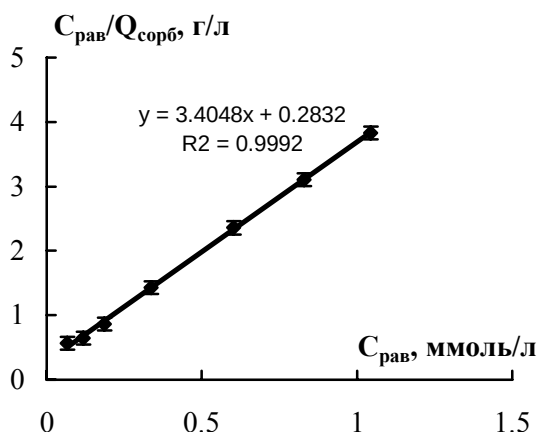


Рис. 3. Изотерма сорбции гидрохлорида пиридоксина на клиноптилолитовом туфе в координатах линейной формы уравнения Ленгмюра

Для подтверждения механизма закрепления гидрохлорида пиридоксина в матрице сорбента были исследованы ИК - спектры образцов витамина В₆, исходного клиноптилолитового туфа и после взаимодействия с водным раствором препарата различных концентраций. Для витамина В₆ характерны полосы поглощения при 1061, 1010 см⁻¹, отвечающие колебаниям пиридинового кольца [20]. Поглощения при 3308, 1465 и 1256 см⁻¹ отвечают колебаниям – ОН групп. Полосы валентных колебаний N⁺-Н – группы проявляются при 1542, 1256, 1061 и 1010 см⁻¹.

Закрепление препарата в матрице сорбента характеризуется появлением на ИК- спектре сорбента дополнительных полос. Максимум поглощения при 1020 см⁻¹, отвечает колебаниям пиридинового кольца. Полосы поглощения при 3390 и 3121 см⁻¹ характеризуют соответственно колебания О-Н - (СН₂-ОН) и N⁺-Н- групп. Деформационные колебания N⁺-Н - групп отмечаются при 1256 и 972 см⁻¹. Наличие полос поглощения при 1478, 1441, 1412 см⁻¹ связано с деформационными колебаниями фенольных гидроксильных групп [13,20]. Электростатическое взаимодействие в системе отражается на ИК-спектре в смещении частот валентных колебаний Si-O-Al групп (1069→1052 см⁻¹) и N⁺-Н - групп (1600 → 1574 см⁻¹) в область низких значений.

После завершения формирования монослоя наблюдается возрастание сорбционной емкости, при этом величина ионообменной составляющей сорбции не изменяется (рис.2). Максимальное количество сорбированного витамина В₆ на природном клиноптилолитовом туфе составляет 0,53 ммоль/г (108,97 мг/г) и достигается при равновесной концентрации раствора 3,15 ммоль/л. Количество полимолекулярного закрепленного гидрохлорида пиридоксина определяется химической природой образующихся центров на поверхности сорбента и стерическим фактором. Кооперативный характер сорбции витамина возможен за счет образования в структурной матрице клиноптилолитового туфа разнообразных поверхностных комплексов за счет водородных, гидрофобных и стэкинг взаимодействий между молекулами препарата [21] (рис.4).

Полимолекулярное закрепление витамина В₆ на сорбенте отражается в появлении на ИК-спектре максимумов при 1441, 1412 см⁻¹, характерных для колебаний О...Н связи, смещении полос поглощений, отвечающих пиридиновому

кольцу и О – Н связи в область низких значений (от 1061 см^{-1} к 1020 см^{-1} и от 3308 до 3274 см^{-1} соответственно).

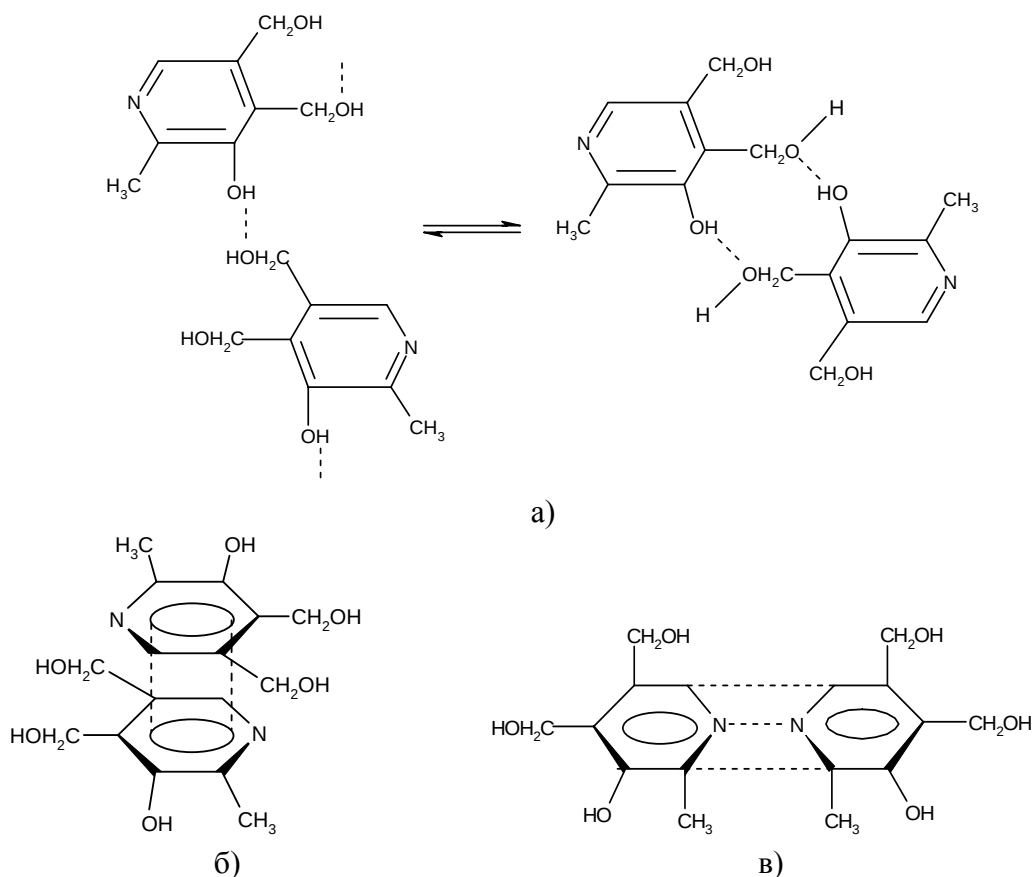


Рис. 4. Схема образования ассоциатов пиридоксина гидрохлорида за счет водородного (а), стэкинг (б) и гидрофобного (в) взаимодействий

Рассчитан равновесный коэффициент распределения (D), определяющий селективность клиноптилолитового туфа к витамину B_6 во всей области исследуемых концентраций раствора (рис.5).

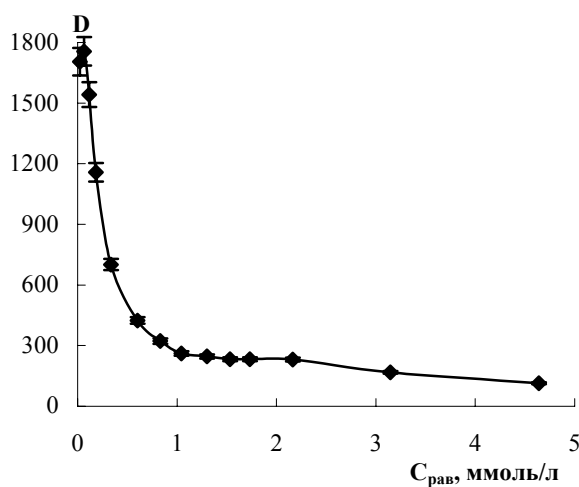


Рис. 5. Зависимость коэффициента распределения пиридоксина гидрохлорида от равновесной концентрации витамина B_6 в растворе

Коэффициент распределения уменьшается с ростом концентрации гидрохлорида пиридоксина, что может быть обусловлено дополнительными взаимодействиями в исследуемой системе, приводящими к стерическим изменениям в структурной матрице сорбента.

Заключение

Определены закономерности сорбции гидрохлорида пиридоксина на клиноптилолитовом туфе. Монослойное насыщение поверхности сорбента протекает по механизму ионного обмена на отдельных доступных сорбционных центрах. Образование полимолекулярных слоев витамина в структурной матрице сорбента определяется кооперативным характером сорбции за счет различных типов взаимодействий между молекулами сорбата.

Список литературы

1. Farias T., Ruiz-Salvador A.R., Rivera A. Interaction studies between drugs and a purified natural clinoptilolite // *Micropor. Mesopor. Materials*. 2003. V. 61. P. 117-125.
2. Rivera A., Farias T. Clinoptilolite – surfactant composites as drugs support: A new potential application // *Micropor. Mesopor. Materials*. 2005. V. 80. P. 337-346.
3. Sakaguchi K., Matsui M., Mizukami F. Applications of Zeolite Inorganic Composites in Biotechnology: Current State and Perspectives // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005. V. 67. P. 306-311.
4. Matsui M., Kiyozumi Y., Yamamoto T. et al. Selective adsorption of biopolymers on zeolites // *Chem Eur J*. 2001. V. 7. P. 1555-1560.
5. Klint D., Arvidsson P., Blum Z. et al. Purification of proteins by the use of hydrophobic zeolite Y // *Protein Expr Purif*. 1994. V. 5. P. 569-576.
6. Ghose S., Mattiasson B. Protein adsorption to hydrophobic zeolite Y: salt effects and application to protein fractionation // *Biotechnol Appl Biochem*. 1993. V. 3. P. 311-320.
7. Myroslav S., Roman G., Grzegorz T. et al. Heterogeneity and hierarchy of clinoptilolite porosity // *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 2010. V. 71. P. 1269-1277.
8. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // *Качественная клиническая практика*. 2002. Вып. 1. С. 52.
9. Горяченкова Е. Новые данные о роли витамина В₆ в обмене веществ. В сб. «Материалы VI сессии ВНИИ Витаминологии», 1967 г. с. 14-15.
10. Жучков А.Н., Берлянд А.С., Алиханян А.С. и др. Исследование сорбционных свойств нового природного энтеросорбента климонт // *Химико-фармацевтический журнал*. 2011. Т. 45. №2. С. 49-52.
11. Черенкова Ю.А., Котова Д.Л., Крысанова Т.А. и др. Сорбционные и физико-химические свойства цеолита приполярного Урала Югры // *Сорбц. и хроматограф. процессы*. 2006. Т. 6. Вып. 6. № 4. С. 1455-1459.
12. Cristine E.A.C., Henrique S., Clara C. et al. Adsorption of Amino Acids (Ala, Cys, His, Met) on Zeolites: Fourier Transform Infrared and Raman Spectroscopy Investigations // *Astrobiology*. 2011. V. 11, №5. P. 409 – 418.
13. Mei Ling Wang, You Yu Zhang, Qing Ji Xie et al. In situ FT-IR spectroelectrochemical study of electrooxidation of pyridoxol on a gold electrode // *Electrochimica Acta*. 2005. V. 51. P. 1059-1068.

14. Полянский Н.Г., Горбунов В.Г., Полянская Н.Л. Методы исследования ионитов. М.: Химия, 1976. 208с.
15. Наканиси К. Инфракрасная спектроскопия и строение органических соединений. Москва: Мир, 1987. 188 с.
16. Lin-Vien D., Colthup N.B., Fateley W.G. et al. The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules // Academic Press, Inc., 1991.
17. Rozic M., Cerjan-Stefanovic S., Kurajica S. et al. Decationization and dealumination of zeolite tuff and ammonium exchange on acid-modified tuff // Journal of Colloid and Interface Science. 2005. V. 284. P. 48-56.
18. Богданова В.И. Определение ионообменной емкости цеолитсодержащей породы по сумме вытесненных из нее обменных катионов. Инструкция №25, Комитет РФ по геологии и использованию недр, НСОММИ. Новосибирск, 1993. 16 с.
19. Щукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А. Коллоидная химия. М.: Химия, 2004. 444с.
20. Cinta S., Morari C., Vogel E. et al. Vibrational studies of B vitamin // Vibrational Spectroscopy. 1999. V. 19. P. 329-334.
21. Котова Д.Л., Бейлина Д.С. Энтальпия растворения фенилаланина в воде // Журн. физ. химии. 2003. Т. 77, № 4. С. 1-3.

Фам Тхи Гам – студентка химического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж

До Тхи Лонг – аспирант химического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж

Котова Диана Липатьевна – д.х.н., профессор кафедры аналитической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж

Крысанова Татьяна Анатольевна - к.х.н., доцент кафедры аналитической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж

Бекетов Борис Никандрович - д.ф.н., профессор, Тюменская государственная медицинская академия

Fam Thi Gam – the student of chemical faculty, The Voronezh State University, Voronezh

Do Thi Long – The postgraduate student of chemical faculty, The Voronezh State University, Voronezh, e-mail: longdt83@mail.ru

Kotova Diana L. – Dr. Sci. (Chemistry), professor, of Department of analytical chemistry, The Voronezh State University, Voronezh

Krysanova Tatyana A. – Cand. Sci., (Chemistry), associate professor, Department of Analytic Chemistry, Voronezh State University, e-mail: kris_SL_TN@mail.ru

Beketov Boris N. – Dr. Sci. (Pharmacy), professor, Tyumen State Medical Academy