

УДК 541.49

## НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ТЕРБИЯ С ГЕПАРИНОМ

М.А. Феофанова, Г.И. Андреева, А.Н. Семенов, Н.В. Баранова, Н.И. Рыжкова

Тверской государственный университет

*Предложен новый перспективный антикоагулянтный препарат на основе комплекса тербия с гепарином. По результатам физико-химического исследования выделенного образца сделаны выводы о его составе, установлено, что органическая часть комплекса сохраняет свою функциональную целостность.*

*Ключевые слова: гепарин, комплекс, антикоагуляционная активность.*

Антикоагулянтными называют лекарственные вещества, угнетающие активность свертывающей системы крови. В экспериментальной и клинической практике антикоагулянты применяются в основном с целью профилактики тромбообразования, а также для быстрого прекращения развития и роста тромбов, когда они уже возникли.

Особое место среди антикоагулянтов занимают соединения редкоземельных элементов (РЗЭ). Эти вещества способны снижать свертывание как при прямом контакте с кровью *in vitro*, так и при внутривенном введении *in vivo* [4]. В последнем случае эффект наступает практически моментально и продолжается, постепенно убывая, около суток. В этом проявляется особенность свойств соединений РЗЭ, т. к. при снижении свертывания крови они сочетают быстроту влияния антикоагулянтов прямого действия с продолжительностью эффекта, близкой к таковой для антикоагулянтов непрямого действия. Благодаря этой особенности соединения РЗЭ уже давно привлекают внимание. На их основе получены нетоксичные и фармакологически активные вещества гипокоагуляционного и противотромботического действия.

Очевидно, что антикоагулянтное и токсическое воздействия на организм в значительной степени зависят от типа соединения, в частности от хелата, с которым связан редкоземельный элемент. В качестве такого хелата весьма перспективно использование естественного биолиганда – гепарина.

Гепарин – биополимер, мукополисахарид – чрезвычайно важное соединение, синтезируемое в организме животных и человека. Это биологически активное вещество, антикоагулянт широкого спектра действия, регулятор многих биохимических и физиологических процессов, протекающих в животном организме, в настоящее время привлекает к себе пристальное внимание биологов, физиологов, фармакологов и клиницистов. Весьма эффективное использование гепарина в клинической практике выдвигает этот препарат в число перспективных фармакологических агентов [1]. Одновременно с этим все острее встает проблема поиска новых эффективных антикоагулянтов. Выходом из этой ситуации может явиться использование в качестве последних комплексов гепарина с ионами некоторых металлов, а также комплексов гепарина с различными низкомолекулярными эндогенными лигандами плазмы [3; 5]. Как показывает практика, ионы редкоземельных элементов обладают выраженной гипокоагуляционной активностью. Следовательно, весьма перспективно получение препарата, предположительно сочетающего в себе как фармакологические и биологические характеристики лиганда, так и иона-комплексобразователя. В настоящей работе представлены результаты первого этапа исследований, основной целью которых является отработка методики выделения комплексов гепарина с ионами РЗЭ и их идентификация.

Существенным ограничением при получении и возможном применении комплексов гепарина с лантаноидами является их невысокая устойчивость, а также достаточно сильный гидролиз ионов РЗЭ в интервале рН от 6,8 до 7,4 ед.

Ион тербия по отношению к другим представителям ряда лантаноидов имеет два важных преимущества, а именно: наибольшую устойчивость среднего гепарината, а также оптимальную величину рН осаждения гидроксида, достоверно превышающую верхнее пороговое значение интервала рН устойчивости плазмы  $6,8 \leq \text{pH} \leq 7,4$ .

В водном растворе в зависимости от величины рН в присутствии 0,15M NaCl при  $t=37^\circ\text{C}$  наблюдается образование трех комплексных форм, содержащих тербий и гепарин: протонированный, средний и гидроксокомплексы. Следует отметить, что в физиологическом интервале рН доминирует средний монолигандный комплекс тербия с гепарином, причем его содержание при величине рН 6 – 6,5 ед. доходит почти до 100%. Все это, а также достаточно высокая устойчивость комплекса ( $\lg\beta=7,51 \pm 0,18$ ) создают благоприятные условия для успешного выделения указанной формы из раствора.

Для получения комплекса рассчитанные количества реагентов смешивали в микростакане, доводили рН до требуемой величины, а затем проводили осаждение охлажденным этанолом. Осадок отделяли и высушивали в токе теплого воздуха.

Водный раствор выделенного образца устойчив в течение 2 – 3 ч; при нагревании его до  $40^\circ\text{C}$  гомогенность сохраняется не более 30 – 40 минут, после чего происходит формирование объемистого осадка гидроксида тербия.

Анализ маточного раствора показал, что почти 98 % от исходного количества тербия участвует в образовании комплекса с гепарином, что подтверждает результаты, полученные методами рН-метрии и математического моделирования [2].

С целью установления состава выделенный комплекс был подвергнут элементному анализу, результаты которого представлены в таблице.

Результаты элементного анализа твердого комплекса тербия (III) с гепарином

Форма	С (%)		Н (%)		N (%)		Tb <sup>3+</sup> (%)	
	Найдено	Вычислено	Найдено	Вычислено	Найдено	Вычислено	Найдено	Вычислено
Na[TbHep]·5H <sub>2</sub> O	17,60	17,79	4,08	3,33	2,08	1,60	17,87	18,11

Дериватографическое исследование образца показало, что отщепление гидратной воды заканчивается до  $100 - 110^\circ\text{C}$ . Было обнаружено, что потеря веса исследуемого комплекса при этих температурах соответствует отщеплению пяти молекул воды.

ИК-спектроскопическое исследование позволило провести идентификацию органической части комплекса. При этом установили, что лиганд сохранил свою функциональную целостность.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. М., 1993.
2. Николаева Л.С., Семенов А.Н., Мамонтов М.Н., Добрынина Н.А., Феофанова М.А. Расчет химических равновесий в системах Tb(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, Tb(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-

гепарин-Н<sub>2</sub>О, СаСl<sub>2</sub>-Тb(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-гепарин-Н<sub>2</sub>О в среде физиологического раствора // Журн. неорганич. хим. 2008. (в печати).

3. Семенов А.Н., Феофанова М.А. // Вестн. Твер. гос. ун-та. Сер. «Химия». Тверь, 2005. №8. С. 174–176.

4. Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М., 1977.

5. T.W.Barrowcliffe // Thromb. and Haemost. 1980. V.42. No5. P.1434–1445.

#### **TNE NOVEL PERSPECTIVE ANTICOAGULANT PREPARATION ON THE BASIS OF COMPLEX TERBIUM WITH HEPARIN**

**M.A. Feofanova, G.I. Andreeva, A.N. Simeonov, N.V. Baranova, N.I. Ryzhkova**

Tver State University

*The novel perspective anticoagulant preparation on the basis of a complex terbium with heparin is offered. By results of physical and chemical research of the allocated sample are drawn conclusions on its structure, it is established, that the organic part of a complex keeps the functional integrity.*