

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ В СИСТЕМЕ ГОЛЬМИЙ(III) - 1-ГИДРОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВАЯ КИСЛОТА (HEDP) С В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Ямалтдинова А.Ф., Мусин Д.Р.

*ФГАОУ ВПО Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18*

e-mail: yamaltdinova.a@yandex.ru

поступила в редакцию 10 ноября 2014 года

Аннотация

В фармакологии бисфосфонаты представляют собой класс препаратов, предотвращающих потерю костной массы и используемых для лечения остеопороза и аналогичных заболеваний. Большая схожесть с пирофосфатами (основной минерал костной ткани) обеспечивает избирательное накопление бисфосфонатов в костной системе. Изучение комплексообразования ионов кальция с HEDP представляет большой интерес для более детального понимания процессов действия препарата на костную систему. Ионы лантаноидов также подавляют развитие клеток (остеокластов), отвечающих за резорбцию костной ткани. Эта способность ионов лантаноидов подражать функциям ионов кальция позволяет не только моделировать поведение последних с помощью ионов лантаноидов, но и реально использовать лантаноиды в качестве компонентов для терапии заболеваний костной ткани.

Ключевые слова: комплексообразование, бисфосфонаты, редкоземельные элементы, остеопороз, pH – потенциометрия.

Введение. Бисфосфонаты представляют собой синтетические аналоги пирофосфата (рисунок 1), устойчивые к гидролизу благодаря наличию в их соединениях прочных С-Р-связей. Боковые углеродные радикалы определяют основные фармакокинетические и фармакодинамические свойства данных препаратов.

Благодаря схожести молекул пирофосфорной кислоты с бисфосфонатами в соответствии с рисунком 1, последние избирательно связываются с кальцием и концентрируются в костных тканях.

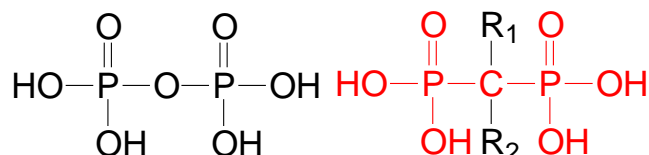


Рисунок 1. – Сравнение химической структуры пирофосфорной кислоты и бисфосфонатов.

Костные ткани постоянно обновляются, равновесие (гомеостаз) поддерживается остеобластами, формирующими кости, и остеокластами, разрушающими их. Бисфосфонаты замедляют процесс разрушения костей остеокластами, препятствуя их апоптозу (апоптоз – форма клеточной смерти) [1]. Поэтому они нашли широкое применение в онкологической практике, особенно при лечении метастатических поражений костей [2].

1-гидроксиэтан 1,1-бисфосфоновая кислота (HEDP) – бисфосфонат (рисунок 2), в медицине применяется в виде калиево-натривой соли (ксидифон) и дунатривой соли (этидронат) и является ингибитором костной резорбции [3], предупреждает чрезмерный выход кальция из костей, патологическую кальцификацию мягких тканей, кристаллообразование, рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция в моче [4].

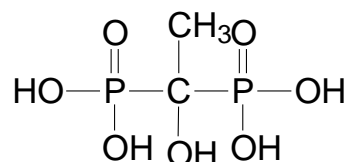


Рисунок 2. – Химическая формула HEDP.

Медицинское применение HEDP предусматривает изучение кислотно-основных свойств, а также изучение комплексообразования HEDP с различными катионами металлов. Хотелось бы отметить среди них ионы щелочноземельных металлов, т.к. медицинское применение HEDP основано на комплексообразовании с ионами кальция и магния.

Согласно [5] ионы лантаноидов подавляют развитие клеток (остеокластов), отвечающих за резорбцию костной ткани. Эта способность ионов лантаноидов подражать функциям ионов кальция [6,7] позволяет не только моделировать поведение последних с помощью ионов лантаноидов (редкоземельное зондирование), но и реально использовать лантаноиды в качестве компонентов для терапии заболеваний костной ткани [8].

Основная часть. В работе было проведено рН-метрическое титрование (Рисунок 3) при различных концентрациях, указанных в таблице 1.

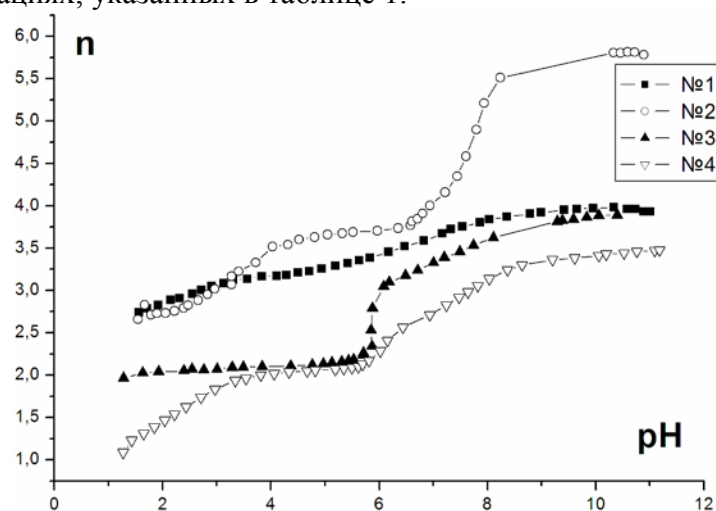


Рисунок 3. Зависимости функции Бьеррума n от рН для концентраций, представленных в таблице 1.

Таблица 1. Концентрационные условия титрования в системе гольмий (III) – HEDP. $V_{\text{нач.}} = 25$ мл, $T = 25$ °С.

№	Титруемые концентрации, моль/л		Концентрация KOH, моль/л
	HEDP	Ho ³⁺	
1	0.0099	0.0105	0.0413
2	0.0107	0.0210	0.0420
3	0.0396	0.0191	0.1272
4	0.0490	0.0105	0.1272

Математическое моделирование с использованием матрицы различных форм гольмиевых комплексов (включая гидросокомплексы и гидроксид как осадковую форму), а также кислотно-основных свойств HEDP дало возможность корректно описать данную систему; F-критерий Фишера составил 0.397. Итоговые данные по стехиометрии и константам образования соответствующих форм приведены в табл. 6.

Таблица 6. Матрица стехиометрий и констант образования в системе Ho^{3+} - HEDP.

№	HEDP l*)	Ho^{3+} m'*)	K^+ k*)	$-\text{H}^+$ h*)	форма	n	$\lg K_p$ $\delta \leq 0,2$
1	1	1	0	2	HoH_2L^+	2	10.1
2	2	1	0	1	$\text{HoH}_7\text{L}_2^{2+}$	0.5	3.6
3	2	1	0	4	$\text{HoH}_4\text{L}^{2-}$	2	12.7
4	2	1	0	5	$\text{HoH}_3\text{L}_2^{2-}$	2.5	57.9
5	2	2	0	7	$\text{Ho}_2\text{HL}^{2-}$	3.5	14.5
6	2	2	0	8	$\text{Ho}_2\text{L}_2^{2-}$	4	1.4
7	2	2	0	9	$\text{Ho}_2\text{L}_2(\text{OH})^{4-}$	4.5	-8.2
8	1	2	0	2	$\text{Ho}_2\text{H}_2\text{L}^{4+}$	2	13.7
9	1	2	0	3	$\text{Ho}_2\text{HL}^{3+}$	3	13.0
10	1	2	0	4	Ho_2L^{2+}	4	9.3
11	1	2	0	5	$\text{Ho}_2\text{L}(\text{OH})^+$	5	1.8
12	1	1	0	3	$\text{HoHL}\downarrow$	3	-11.1**)
13	1	1	1	4	$\text{KHoL}\downarrow$	4	-6.9**)
14	1	2	0	6	$\text{Ho}_2\text{L}(\text{OH})_2\downarrow$	6	3.1**)

*) для равновесия: $m'\text{Ho}^{3+} + l\text{H}_4\text{L} [\text{Ho}_m\text{H}_{4l-h}\text{L}_l]^{3m-h} + h\text{H}^+$ (1)

***) константа растворения осадка: $\text{Ho}_m\text{H}_{4l-h}\text{L}_l\downarrow + h\text{H}^+ m'\text{Ho}^{3+} + l\text{H}_4\text{L}$ (2)

При соотношениях металл – лиганд 1:1 в кислой области накапливаются преимущественно формы 2-1, 1-1 (HoH_2L^+ , $\text{Ho}_2\text{HL}^{3+}$, $\text{Ho}_2\text{L}_2^{2-}$, $\text{Ho}_2\text{HL}^{2-}$). В щелочной области образуются гидроксоформы $\text{Ho}_2\text{L}(\text{OH})^+$, $\text{Ho}_2\text{L}(\text{OH})_2$. Также хотелось бы отметить что весь диапазон pH перекрывается устойчивыми осадковыми формами HoHL , KHoL , $\text{Ho}_2\text{L}(\text{OH})_2$.

При соотношениях металл – лиганд 2:1 в кислой области накапливаются преимущественно формы HoH_2L^+ , $\text{Ho}_2\text{H}_2\text{L}^{4+}$, $\text{Ho}_2\text{HL}^{2+}$. В щелочной области образуются $\text{Ho}_2\text{L}_2(\text{OH})^{4-}$, KHoL .

При соотношениях металл – лиганд 2:4, 1:5 в кислой области накапливаются следующие формы: $\text{Ho}_2\text{HL}^{2-}$, $\text{HoH}_4\text{L}^{2-}$. В щелочной области преимущественно накапливается KHoL форма.

Заключение. Показано, что в системе гольмий (III) – HEDP образуется разнообразный набор комплексных форм с разной степенью депротонизации лиганда, моно- и биядерные комплексы состава 1:1 и 2:1, а также моноядерные бискомплекс.

Список литературы

- 1) Weinstein R.S. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy / Weinstein R.S, Robertson P.K, Manolagas S.C // New Engl. J. Med. 2009. P.53-62.
- 2) Cattalini J.P., Pharm M., Voccaccini A.R. Bisphosphonate-Based Strategies for Bone // Tissue Engineering: Part B. 2012. V.18,N5. P.324-326.
- 3) Silverman S.L., Hurvitz E.A., Nelson V.S., Chiodo A. Rachitic syndrome after disodium etidronate therapy in an adolescent // I Arch. Phys. Med. Rehabil. 1994. V.75,N1. P.118-120.
- 4) Zhou Y., Beyene D., Zhang R., Kassa B., Ashayeri E., Sridhar R. Cytotoxicity of etidronic acid to human breast cancer cells // Ethn. Dis. 2008. V.18, N2 (Suppl 2). P.87-92.
- 5) Barta C.A., Sachs-Barrable K., Jia J., Thompson K.H., Wasan K.M., Orvig C. Lanthanide containing compounds for therapeutic care in bone resorption disorders // Dalton Trans. 2007. V.43. P.5019.
- 6) Золин В.Ф., Коренева Л.Г. Редкоземельный зонд в химии и биологии. М.: Наука, 1980. 350 с.
- 7) Huang Chun-Hui. Rare Earth Coordination Chemistry. Fundamentals and applications, JohnWiley & Sons (Asia) Pte Ltd. 2010. 588 p.
- 8) Crombie J. Ligand that delivers ions to cells could lead to osteoporosis treatments: Lanthanides get to the bones of the matter // Chemical Biology. 2007. V.2. P.82.