

*А.Ю.Харлап, К.В.Сазоненко*

**ИЗУЧЕНИЕ РАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРОВ МЕЛЬДОНИЯ И  
НОВОКАИНА МЕТОДОМ ГИГАНТСКОГО КОМБИНАЦИОННОГО  
РАССЕЯНИЯ СВЕТА**

*Научный руководители: канд. фарм. наук, доц. Н.Д.Яранцева,  
канд. хим. наук, доц. В.Н.Беляцкий*

*Кафедра фармацевтической химии,  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. Y. Kharlap, K. V. Sazonenko*

**STUDYING DILUTED MELDONIUM SOLUTIONS AND  
NOVOKAINA BY THE GIANT COMBINATION METHOD**

*Tutors: assoc. professor, Ph.D. farm. N.D. Yarantseva,  
assoc. professor Ph.D. chem, V.N. Belyatsky*

*Department of Pharmaceutical Chemistry,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В работе изучались спектры гигантского комбинационного рассеяния мельдония, адсорбированного на поверхности наночастиц золота на наноструктурированном кремнии из разбавленных растворов мельдония с концентрацией  $10^{-4}$  и  $10^{-6}$  М.

**Ключевые слова:** спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света, наночастицы золота, мельдоний, новокаин.

**Resume.** In this work we studied the surface-enhanced Raman spectra of meldonium adsorbed from its solutions of concentrations  $10^{-4}$ - $10^{-6}$  M on the plasmonic gold films on nanostructured silicon.

**Keywords:** surface-enhanced Raman spectroscopy, gold nanoparticles, mildronate, novocaine, comparison of infrared spectroscopy and Raman spectroscopy.

**Актуальность.** На сегодняшний день физические и физико-химические методы широко применяются для анализа фармацевтических субстанций, для контроля качества лекарственных средств в низких концентрациях, в токсикологических исследованиях. Среди них важное место занимает спектроскопия комбинационного рассеяния (КР) и гигантского комбинационного рассеяния (ГКР). Мельдоний – лекарственное средство, широко применяемое в фармацевтической практике при комплексной терапии заболеваний, связанных с недостаточностью кислорода в тканях. В работах [1,2] проводились исследования, посвященные анализу этого лекарственного средства при помощи КР-спектроскопии и спектроскопии ГКР. Доказано, что при нанесении мельдония из разбавленных растворов на пластинку посеребренного наноструктурированного кремния, наблюдался SERS- эффект, при этом было отмечено уширение формы полос для адсорбированного мельдония.

**Цель:** изучить разбавленные растворы мельдония и новокаина методом гигантского комбинационного рассеяния света.

**Задачи:**

1. Изучить спектры ГКР растворов мельдония и новокаина;
2. Установить эффективность использования золотых наночастиц на подложках при снятии спектров ГКР;

3. Провести сравнение спектров ГКР растворов мельдония на золотых и серебряных подложках;

4. Провести сравнение ГКР- и ИК-спектров новокаина.

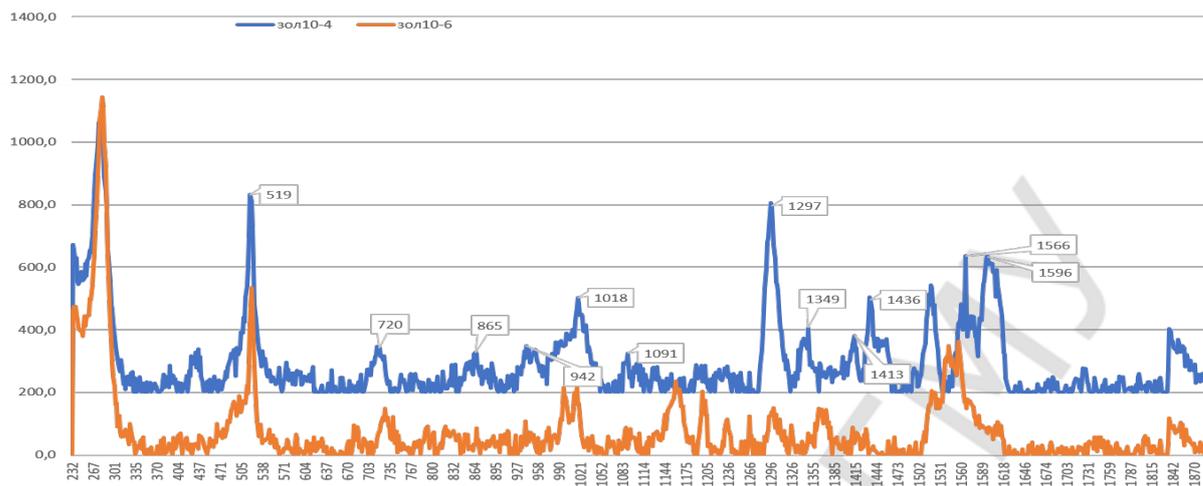
**Материал и методы.** Исследовались разбавленные водные растворы мельдония в концентрации  $10^{-4}$  М и  $10^{-6}$  М и твердого новокаина на золотых подложках, а также проводилось сравнение полученных данных с литературными данными по ИК-спектроскопии.

Измерения проводились на 3D-сканирующем конфокальном рамановском микроскопе Confotec NR500 (SOL instrument, Республика Беларусь). Для исследований использовался 100х объектив ( $NA = 0,95$ ). Длина волны возбуждающего излучения для золотых подложек 633 нм. Мощность лазера составляла 5,6 мВт, диаметр пятна лазера – около 600 нм [3,5].

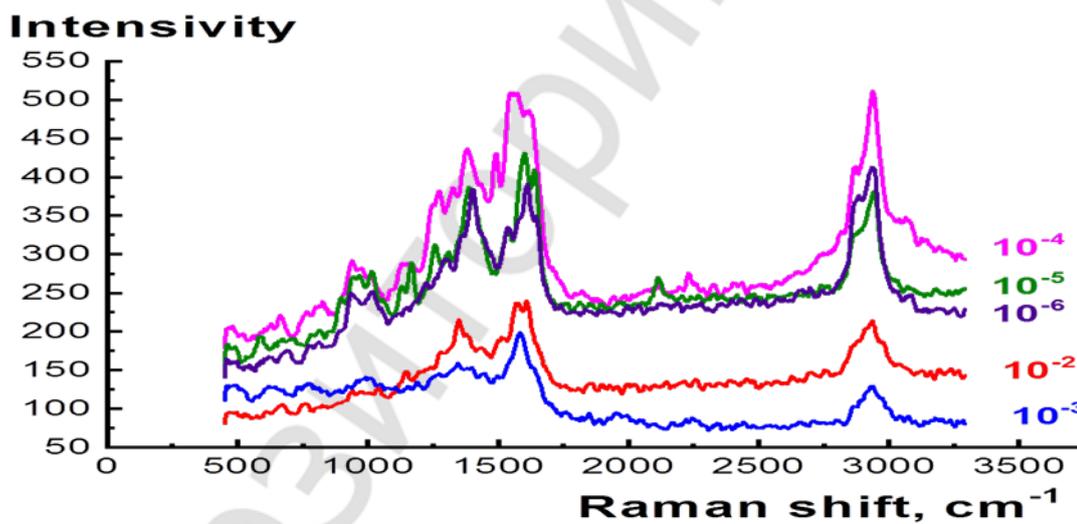
В работе были использованы подложки BelSERS (БГУИР, Республика Беларусь) полученные по методике, ранее описанной в литературе [3,5], изготовленных путем электрохимического травления пластин монокристаллического кремния, с последующим нанесением наночастиц металлов путем химического осаждения из водных растворов из  $AgNO_3$  и  $H[AuCl_4]$  соответственно.

Перед исследованием спектров ГКР подложки с наночастицами золота вымачивали в рабочем растворе на протяжении 2 часов, после чего дважды промывали дистиллированной водой, высушивали и записывали спектр.

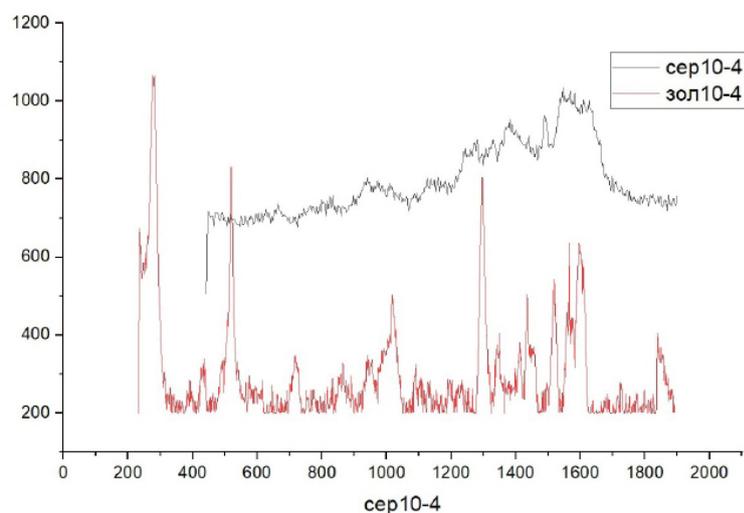
**Результаты и их обсуждение.** На спектрах ГКР растворов (в концентрациях  $10^{-4}$  и  $10^{-6}$  М) мельдония, полученных с использованием SERS-субстратов на основе наноструктур золото/пористый кремний, наблюдались полосы, характерные для данного соединения. Полосы при  $1596\text{ см}^{-1}$ ,  $1566\text{ см}^{-1}$  ( $NH_2$  bending),  $1436\text{ см}^{-1}$  ( $CH_3$  bending),  $1413\text{ см}^{-1}$  (изгиб  $CH_3$ ),  $865\text{ см}^{-1}$ ,  $720\text{ см}^{-1}$  (skeletal stretching),  $519\text{ см}^{-1}$  ( $CH_3$  деф) соотносятся с сигналами фрагмента триметилгидразиния, который входит в структуру мельдония. Полученные характеристические полосы близки с данными исследований растворов мельдония на подложках на основе наноструктур серебро/пористый кремний [1,2]. Эти значения хорошо коррелируют с данными литературы [4], когда эффект SERS был получен при использовании коллоидных наночастиц серебра. На рисунке 1 представлены SERS-спектры растворов мельдония в различных концентрациях. Появление полос при  $1300\text{ см}^{-1}$  связано с образованием аморфного углерода под действием излучения лазера. Полученные результаты хорошо соотносятся с данными исследования растворов мельдония методом ГКР на серебряных подложках (рисунок 2) [1,2]. При сравнении спектров ГКР мельдония на серебряных и золотых подложках (рисунок 3), можно увидеть, что на спектре мельдония на золотых подложках присутствует пик при  $519\text{ см}^{-1}$  сильной интенсивности, который, вероятнее всего, принадлежит колебаниям связи C-H в метильных группах. Также была предпринята попытка записать спектр растворов мельдония на золотых подложках, используя лазер с длиной волны 473 нм. Однако, на спектре отсутствовали характеристические полосы и наблюдались сигналы, сравнимые с фоном.



**Рис. 1** – Спектры ГРП мельдония. Золото/пористый кремний, концентрации  $10^{-4}$  и  $10^{-6}$  М, лазер с  $\lambda=633\text{нм}$



**Рис. 2** – ГР-спектры растворов мельдония концентраций от  $10^{-2}$  до  $10^{-6}$  моль/л по данным статьи [2]



**Рис. 3** – ГКР спектры растворов мельдония на серебряных и золотых подложках

Для золотых подложек при записи спектров наблюдались намного более узкие полосы, по сравнению с таковыми для серебряных подложек, что может быть связано с уменьшением степени взаимодействия молекул мельдония с частицами золота (рис.3).

Если рассмотреть полученные данные с точки зрения адсорбции, то можно предположить наличие хемосорбции между молекулами мельдония и золота, поскольку:

1) Подложки после вымачивания в растворе исследуемого вещества промывались водой, причем вещество водорастворимо, однако регистрировался сигнал SERS, что может происходить только при химическом связывании вещества с подложкой.

2) Сигнал SERS мало зависел от степени разбавления, что, видимо, связано с тем, что активные центры наночастиц полностью насыщались молекулами вещества при вымачивании в растворе.

Было проведено сравнение КР-спектров мельдония и новокаина, поскольку в указанных соединениях имеются общие структурные фрагменты.

#### 1. Сравнение спектра КР новокаина и ИК-спектра

Значения максимумов полос в ИК-спектре и спектре КР для раствора новокаина сходны, например, появление полос в области  $840-810\text{ см}^{-1}$  на ИК-спектре свидетельствует о наличии пара-дизамещённого бензольного кольца, а на спектре КР значение равно  $848\text{ см}^{-1}$ .

**Табл. 1.** Сравнение максимумов полос ИК-спектра и спектра ГКР новокаина

Спектр КР, $\text{см}^{-1}$	Отнесение полос	ИК-спектр, $\text{см}^{-1}$
848	Связь С-Н в ароматическом кольце	837
1168	Связь С-Н в алифатических аминах	1142
1267	Связь С-Н в ароматических аминах	1280
1332	Связь С-Н в цепи	1374
1526	Связь С-Н в ароматическом кольце	1501
1610	Связь С-Н в ароматическом кольце	1600

1700	Сложноэфирная группировка	1750
2332	Соли третичных ароматических аминов	2400

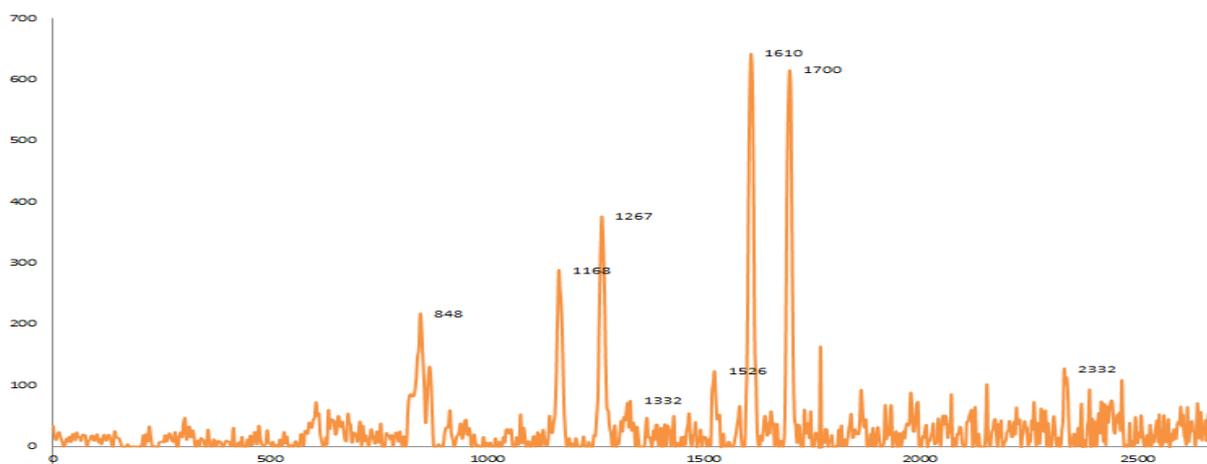


Рис. 4 – Спектр КР твёрдого новокаина, подложка - стекло

### Выводы:

1 Использование золотых подложек в качестве SERS-субстратов является эффективным методом усиления сигналов при снятии спектров ГКР, при этом они имеют преимущество по сравнению с серебряными подложками, так как у золота бактерицидные свойства выражены слабее, что является неоспоримым преимуществом при анализе биологических жидкостей. Кроме того, использование лазера с длиной волны 473 нм для снятия спектров на данных золотых подложках оказалось неэффективным.

2 Для золотых подложек при записи спектров наблюдались намного более узкие полосы, по сравнению с таковыми для серебряных подложек, что может быть связано с уменьшением степени взаимодействия молекул мельдония с частицами золота.

3 Инфракрасная спектроскопия базируется на изменении дипольного момента молекулы, а Рамановская спектроскопия на активных колебаниях связей, при которых происходит изменение поляризуемости связей. Важно отметить, что колебания связей проявляются в обоих спектрах, но с различной интенсивностью. ИК-спектроскопия и спектроскопия комбинационного рассеяния являются взаимодополняющими методами.

4 Сигнал SERS мало зависит от степени разбавления.

### Литература

1. Детектирование мельдония в субмолярных концентрациях методом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния / В.Н.Беляцкий, Е.Н.Галюк, О.Н.Ринейская и др. // Инновационные технологии в фармации. – Иркутск, 2018. – № 5.
2. Изучение порошков и разбавленных растворов мельдония методом поверхностноусиленной рамановской спектроскопии (SERS) / В.Н.Беляцкий, А.В.Бондаренко, О.Н.Ринейская и др. // VI Респ. конф. по аналит. химии с межд. участием. Аналитика РБ – 2018. – Минск, 2018 – С.115-117.
3. Мосунов, А.А Исследование комплексообразования биологически активных веществ на SERS-подложках методами комбинационного рассеивания / А.А.Мосунов, А.А.Елецкая, А.В. Бондаренко // Актуальные вопросы биологической физики и химии, 2018, том 3, № 2, с. 285-289.
4. Facile chemical routes to mesoporous silver substates for SERS analysis / E. Tastekova // Beilstein Jour-

nal of nanotech. – 2018. – v.9. – P.880-889.

5. Formation regularities of plasmonic silver nanostructures on porous silicon for effective surface-enhanced Raman scattering / H.V. Bandorenka // Nanosc. Research Lett. – 2016. – №11. – P. 262.

Репозиторий БГМУ