

УДК 543.42:615.361:615.074

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-2-293-300

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СПЕРМИН ПЕЛЯ ВРЕМЕН ЦАРСКОЙ РОССИИ

Яковшин Л. А.

*ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь, Россия
E-mail: chemsevntu@rambler.ru*

Проведен ИК- и спектрофотометрический анализ образца лекарственного препарата Спермин Пеля капли *Essentia Spermini-Poehl* (Органотерапевтический институт профессора доктора Пеля и сыновей, г. Санкт-Петербург), произведенного около 110–130 лет назад. Показано, что в ИК-спектре препарата присутствуют полосы поглощения, характерные для соли алифатического амина, что соответствует наличию действующего вещества спермина в виде солянокислой соли.

Ключевые слова: спермин, спермин Пеля, А. В. Пель, органолепараты, фармацевтический анализ, ИК-Фурье-спектроскопия, электронная спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

В конце XIX века в России профессором Александром Васильевичем Пелем (1850–1908) был разработан лекарственный препарат Спермин Пеля (*Spermini-Poehl*) [1–5]. Он выпускался Органотерапевтическим институтом профессора доктора Пеля и сыновей (г. Санкт-Петербург) и был практически единственным российским лекарственным средством, которое экспортировалось в конце XIX – начале XX веков [6] (рис. 1). Являлся тонизирующим средством, что указывалось на его упаковке (*Tonicum physiologicum*). Спермин Пеля назначался при множестве заболеваний [1, 3–5].



Рис. 1. Спермин Пеля капли (*Essentia Spermini-Poehl*) Органотерапевтического института профессора доктора Пеля и сыновей (фото автора статьи).

Действующим веществом данного средства был биогенный алифатический полиамин спермин (рис. 2), обнаруженный во всех эукариотических клетках [7–9]. Он также встречается у прокариот [10].

Для получения препарата спермин выделяли из яичек быков и жеребцов в виде солянокислой соли [1]. Таким образом, Спермин Пеля относился к органопрепаратам. Препарат Спермин Пеля капли (Essentia Spermini-Poehl) являлся 4 % водно-спиртовым раствором двойной соли, включающей спермин моногидрохлорид и хлорид натрия [1].

Лекарственные препараты под воздействием факторов внешней среды могут вступать в различные химические реакции. В частности, при хранении они могут подвергаться окислению, теряя при этом свою фармакологическую активность и приобретая новые свойства [11].

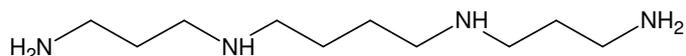


Рис. 2. Спермин.

Известно, что при окислении первичных и вторичных аминов получают смеси различных продуктов реакции [12, 13]. Окисление первичных аминов может происходить до нитросоединений [14]. В тоже время алифатические амины и полиамины обладают определенной стабильностью в водных растворах [15].

Данная статья посвящена ИК-спектроскопическому и спектрофотометрическому анализу препарата Спермин Пеля капли и оценке его сохранности примерно за столетний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец лекарственного препарата Спермин Пеля капли (Essentia Spermini-Poehl) Органотерапевтического института профессора доктора Пеля и сыновей (Санкт-Петербург, Россия), выпущенного до 1914 г. Образцу около 110–130 лет. Кроме того, анализировали налет с внутренней поверхности стенок верхней части склянки с препаратом.

ИК-Фурье-спектроскопия. Лекарственное средство для съемки спектров использовали без предварительной подготовки. ИК-спектры получены на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 (СИМЕКС, Россия) с универсальной оптической приставкой НПВО-А (нарушенного полного внутреннего отражения) с алмазным элементом и встроенным мини-монитором. Спектры получены в области 4000–550 см⁻¹ (спектральное разрешение 4 см⁻¹; 25 сканов). Для работы с ИК-спектрометром ФТ-801 использовали программу ZaIR 3.5 (СИМЕКС, Россия).

ИК-спектр препарата Спермин Пеля капли (Essentia Spermini-Poehl) (ν, см⁻¹): 3335 (ОН, NH, NH₃⁺), 2955 (СН), 2126 (NH₃⁺), 1642 (Н–О–Н, NH), 1633 (NH₃⁺), 1556 (NH₃⁺), 1455 (NH, СН), 1410 (NH, СН), 1353 (NH), 1345 (СН), 1211 (СН), 1111 (С–N, С–ОН), 1043 (С–N, С–ОН), 994 (С–N, С–С), 922 (С–Н), 607 (NH, Н–О–Н, ОН, СН).

ИК-спектр налета со стенок склянки с препаратом Спермин Пеля капли (Essentia Spermini-Poehl) (ν , см^{-1}): 3081 (NH, NH_3^+), 2905 (CH), 2848 (NH_3^+), 2673 (NH_3^+), 2401 (NH_3^+), 2120 (NH_3^+), 1648 (NH), 1638 (NH_3^+), 1543 (NH_3^+), 1458 (NH, CH), 1420 (NH, CH), 1362 (NH), 1339 (CH), 1083 (C–N), 1023 (C–N), 978 (C–N, C–C), 874 (NH^+), 792 (NH, CH), 659 (NH), 589 (CH).

ИК-спектр солянокислого бутиламина (ν , см^{-1}): 3392 (NH_3^+), 2970 (CH), 2958 (CH), 2912 (CH), 2865 (NH_3^+), 2819 (NH_3^+), 2771 (NH_3^+), 2749 (NH_3^+), 2726 (NH_3^+), 2548 (NH_3^+), 2479 (NH_3^+), 2401 (NH_3^+), 1655 (NH_3^+), 1594 (NH_3^+), 1452 (CH), 1390 (CH), 1376 (CH), 1336 (CH), 1208 (CH), 1158 (C–N), 1059 (C–N), 1046 (C–N, C–C), 919 (C–H), 804 (NH_3^+).

Спектрофотометрия. Для съемки спектра поглощения использовали раствор, полученный смешением 0,04 мл препарата и 10 мл дистиллированной воды. Спектр поглощения получен при температуре 25 °С на двухлучевом сканирующем спектрофотометре LEKI SS2110UV (MEDIORA OY, Финляндия) в кварцевых кюветах ($l = 1$ см). Для работы со спектрофотометром использовали встроенное программное обеспечение SS2110UV.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Образец Спермина Пеля капли (Essentia Spermini-Poehl) представляет собой бурюю жидкость со специфическим запахом (рис. 1).

В ИК-спектре препарата (рис. 3, спектр 1) широкая интенсивная полоса поглощения при 3335 см^{-1} обусловлена валентными колебаниями ассоциированных OH-, NH- и NH_3^+ -связей. Полоса поглощения валентных колебаний связей C–H присутствует при 2955 см^{-1} . Полосы поглощения деформационных колебаний СН-связей обнаружены при 1455, 1410, 1345 и 1211 см^{-1} . Полоса при 1410 см^{-1} соответствует колебаниям CH_2 , соседней с NH_3^+ .

Полоса поглощения при 1642 см^{-1} относится к деформационным колебаниям молекул воды и непротонированных групп NH и NH_2 . Деформационным колебаниям группы NH_3^+ соответствуют полосы при 1633 (асимметричные колебания) и 1556 см^{-1} (симметричные колебания). Близкие полосы поглощения в этой области имеются в ИК-спектре солянокислого бутиламина (рис. 4, спектр 2). Интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей C–N и C–O (в C–OH) препарата присутствуют в области $1100\text{--}1000 \text{ см}^{-1}$. Широкая полоса неплоских деформационных колебаний связей NH первичного амина, а также колебаний связей H–O–H и OH найдена при 607 см^{-1} .

Ряд полос поглощения в ИК-спектре налета со стенок склянки (рис. 3, спектр 2) в общем аналогичен спектру жидкого препарата. Отсутствие растворителя в этом случае позволило детально увидеть область до 1000 см^{-1} , в которой наблюдаются в основном четыре полосы поглощения. В спектре жидкого средства эта область представлена широкой полосой поглощения, связанной с неплоскими деформационными колебаниями ассоциированных связей O–H и вращательными колебаниями воды.

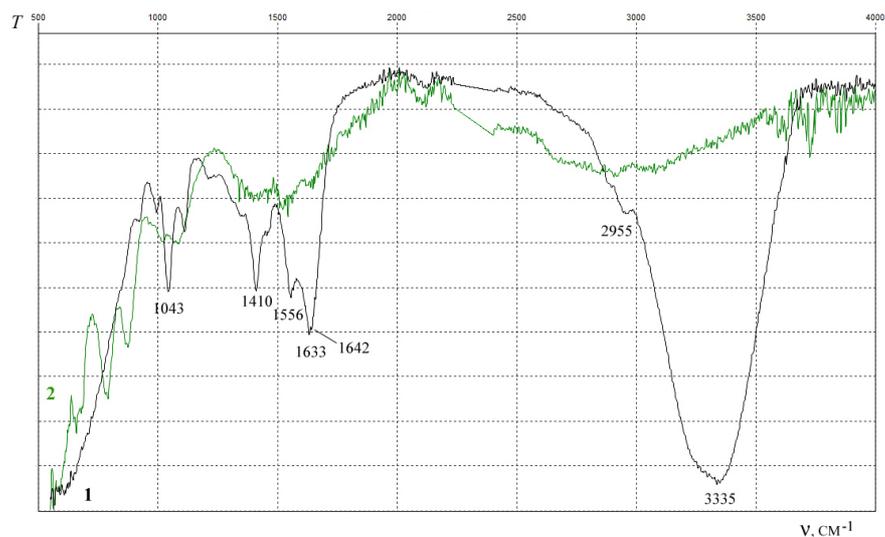


Рис. 3. ИК-спектры препарата Спермин Пеля капли (спектр 1) и налета с внутренней поверхности стенок склянки с препаратом (спектр 2).

При окислении первичных аминов могут образоваться альдегиды и карбоновые кислоты [12, 13], однако в ИК-спектре препарата не наблюдается поглощение группы C=O (область $1700\text{--}1760\text{ см}^{-1}$ [16]).

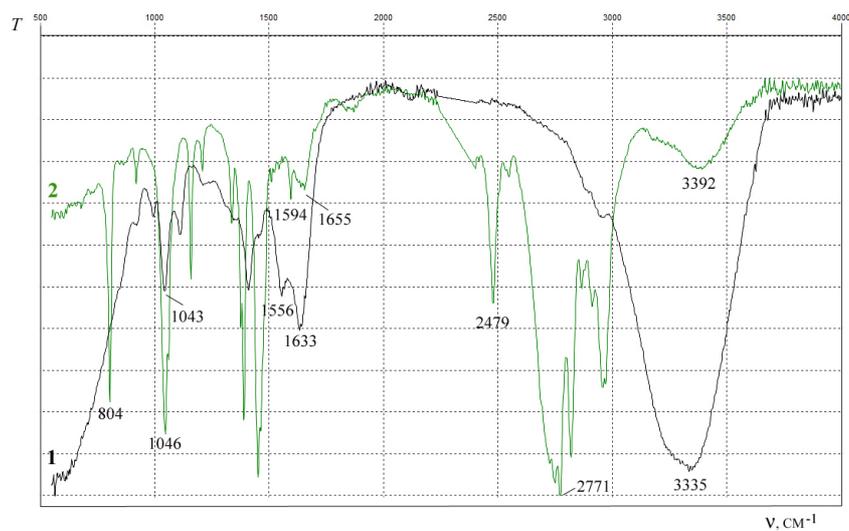


Рис. 4. ИК-спектры препарата Спермин Пеля капли (спектр 1) и солянокислого бутиламина (спектр 2).

В электронном спектре раствора препарата, полученного его разбавлением дистиллированной водой, имеется слабое поглощение около 260 нм (рис. 5),

соответствующее $n \rightarrow \pi^*$ -переходу [16], что, возможно, связано с присутствием продуктов частичного окисления действующего вещества. Наличие таких продуктов окисления, как альдегидов и карбоновых кислот ИК-спектроскопически не было установлено (отсутствует поглощение, характерное для группы C=O). У нитросоединений должны присутствовать две очень сильные полосы поглощения в областях 1565–1545 и 1385–1360 см^{-1} (колебания NO_2 -группы) в ИК-спектре и малоинтенсивная полоса $n \rightarrow \pi^*$ -перехода в УФ-спектре [16]. В ИК-спектре препарата имеется сильная полоса при 1556 см^{-1} и значительно меньшей интенсивности при 1353 см^{-1} , связанные в основном с поглощением NH_3^+ и NH соответственно. Это может указывать на небольшое содержание нитросоединений, поглощающих примерно в тех же областях.

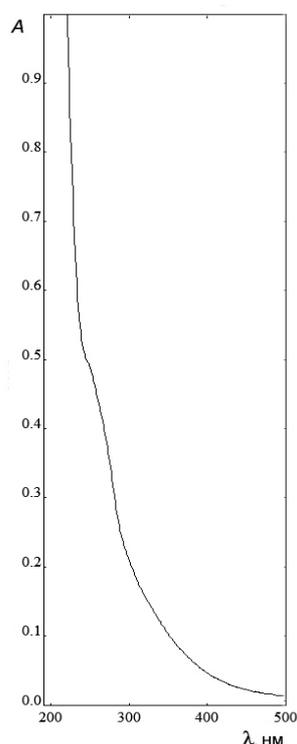


Рис. 5. Спектр поглощения раствора препарата Спермин Пеля капли.

Таким образом, данные ИК-спектроскопии указывают на определенную сохранность действующего вещества в препарате, что подтверждается наличием характеристических полос поглощения в его ИК-спектрах. Устойчивость субстанции обусловлена ее солеобразной природой, т.к. известно, что соли аминов более стабильны и менее подвержены окислению, чем соответствующие амины [17]. Естественно, что на сохранность препарата также повлияли условия его хранения и герметичность склянки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен детальный ИК-спектроскопический анализ с приставкой НПВО лекарственного препарата Спермин Пеля капли Essentia Spermini-Poehl, произведенного около 110–130 лет назад.
2. Подтверждено наличие действующего вещества – гидрохлорида спермина.
3. Сохранность активного компонента препарата обусловлена его солеобразной природой.

Работа выполнена на оборудовании Севастопольского государственного университета.

Список литературы

1. Rational organotherapy with reference to urosemiology / A. Poehl, P. J. Tarchanoff, Alf. Poehl [et al.]. – Philadelphia: P. Blakiston's Son & Co., 1906. – 239 p.
2. Эльяшевич Е. Г. Александр Васильевич Пель – крупнейший ученый – провизор нового времени / Е. Г. Эльяшевич, Е. С. Данченко // Вестник фармации. – 2012. – № 2 (56). – С. 50–55.
3. Долгов Г. В. Профессор А. В. Пель – основоположник органотерапии в России / Г. В. Долгов, Д. П. Пуга // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Т. 48, № 2. – С. 88–90.
4. Пель А. В. Спермин: Новое стимулирующее средство / А. В. Пель. – СПб.: тип. Эттингера, 1890. – 20 с.
5. Poehl A. V. Die Physiologisch-Chemischen Grundlagen der Spermintheorie Nebst Klinischem Material zur Therapeutischen Verwendung des Sperminum-Poehl / A. V. Poehl. – Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1898. – 330 p.
6. Fischer M. Lebendige Verbindungen: Biobibliographisches Lexikon der Biochemiker zwischen Deutschland und Russland im 19. Jahrhundert. Bd 12 / M. Fischer. – Aachen: Shaker, 2013. – 237 p.
7. Polyamine metabolism and oxidative protein folding in the ER as ROS-producing systems neglected in virology / Smirnova O. A., Bartosch B., Zakirova N. F. [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 4. – 1219.
8. Pegg A. E. The function of spermine / Pegg A. E. // IUBMB Life. – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 8–18.
9. Casero R. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases / Casero R., Marton L. // Nat. Rev. Drug Discov. – 2007. – Vol. 6. – P. 373–390.
10. Michael A. J. Polyamine function in archaea and bacteria / Michael A. J. // J. Biol. Chem. – 2018. – Vol. 293, № 48. – P. 18693–18701.
11. Государственная Фармакопея РФ XIV издание. Т. 1. – М., 2018. – 1814 с. [Электронный ресурс] URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (дата обращения: 27.06.2023).
12. Reid K. F. Properties and reactions of bonds in organic molecules / K. F. Reid. – New York: American Elsevier Pub. Co., 1968. – 556 p.
13. Sodium periodate/TEMPO as a selective and efficient system for amine oxidation / Galletti P., Martelli G., Prandini G. [et al.] // RSC Adv. – 2018. – Vol. 8, № 18. – P. 9723–9730.
14. Robert J. D. Basic principles of organic chemistry, sec. ed. / J. D. Robert, M. C. Caserio. – Menlo Park: W.A. Benjamin Inc., 1977. – 1595 p.
15. Вредные химические вещества. Азотсодержащие органические соединения: Справ. изд. / Т. П. Арбузова, Л. А. Базарова, Э. Л. Балабанова [и др.]; под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова, Б. А. Ивина. – СПб.: Химия, 1992. – 432 с.
16. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – М.: Изд-во МГУ, 1979. – 240 с.
17. Ouellette R. J. Organic chemistry: structure, mechanism, and synthesis. – 1st ed. / R. J. Ouellette, J. D. Rawn. – San Diego: Elsevier Inc., 2014. – 1240 p.

ANALYSIS OF THE DRUG SPERMINE POEHL FROM THE TIMES OF IMPERIAL RUSSIA

Yakovishin L. A.

*Sevastopol State University, Sevastopol, Russia
E-mail: chemsevntu@rambler.ru*

At the end of the 19th century in Russia, Professor Alexander Vasilyevich Poehl (1850–1908) developed the drug Spermine Poehl (Spermini-Poehl). It was produced by the Organotherapeutic Institute of Prof. Dr. Poehl and Sons (St. Petersburg, Russia) and was practically the only Russian drug that was exported in the late 19th – early 20th centuries. It was a tonic drug (Tonicum physiologicum). Spermine Poehl was prescribed for many diseases.

The active ingredient of Spermine Poehl was the biogenic aliphatic polyamine spermine, found in all eukaryotic cells. It also occurs in prokaryotes. To obtain the drug Spermine Poehl, spermine was isolated from the testes of bulls and stallions as a hydrochloric acid salt. Thus, Spermine Poehl was classified as an organo-preparation. Spermin Poehl drops (Essentia Spermini-Poehl) was a 4 % aqueous-alcoholic solution of a double salt including spermine monohydrochloride and sodium chloride.

A sample of the drug Spermin Poehl drops Essentia Spermini-Poehl, produced approximately 110–130 years ago, was studied. In the IR spectrum of Spermin Poehl drops, a broad intense absorption band at 3335 cm^{-1} is due to the stretching vibrations of the associated OH-, NH-, and NH_3^+ bonds. The bending vibrations of the NH_3^+ group correspond to the bands at 1633 cm^{-1} (asymmetric vibrations) and 1556 cm^{-1} (symmetric vibrations). Intense absorption bands of C–N and C–O (in C–OH) stretching vibrations of the drug are present in the region of $1100\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$.

IR spectroscopy indicates a certain preservation of the active substance in the drug, which is confirmed by the presence of characteristic absorption bands in its IR spectra. The stability of the substance is due to its salt-like nature, as amine salts are known to be more stable and less susceptible to oxidation than the corresponding amines. Naturally, the stability of the preparation was also affected by the tightness of the vial and its storage conditions.

Keywords: spermine, Spermine Poehl, A. V. Poehl, organo-preparations, pharmaceutical analysis, IR-Fourier spectroscopy, UV-Vis spectroscopy.

References

1. Poehl A., Tarchanoff P. J., Poehl Alf., Wachs P., *Rational organotherapy with reference to urosemiology*, 239 p. (P. Blakiston's Son & Co., Philadelphia, 1906).
2. Elyashevich E. G., Danchenko E. S., Alexander Vasilyevich Poehl – the largest scientist – pharmacist of the new time, *Vestnik farmatsii*, 2, 50 (2012). (in Russ.).
3. Dolgov G. V., Puga D. P., Professor Pel A. V. – the founder of organotherapy, *Journal of obstetrics and women's diseases*, 48 (2), 88 (1999). (in Russ.).
4. Pel A. V., *Spermin: A new stimulant*, 20 p. (Ettinger, St. Petersburg, 1890). (in Russ.).

5. Poehl A. V., *Die Physiologisch-Chemischen Grundlagen der Spermintheorie Nebst Klinischem Material zur Therapeutischen Verwendung des Sperminum-Poehl*, 330 p. (Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1898).
6. Fischer M., *Lebendige Verbindungen: Biobibliographisches Lexikon der Biochemiker zwischen Deutschland und Russland im 19. Jahrhundert*. Bd 12, 237 p. (Shaker, Aachen, 2013).
7. Smirnova O. A., Bartosch B., Zakirova N. F., Kochetkov S. N., Ivanov A. V., Polyamine metabolism and oxidative protein folding in the ER as ROS-producing systems neglected in virology, *Int. J. Mol. Sci.*, **19** (4), 1219 (2018).
8. Pegg A. E., The function of spermine, *IUBMB Life*, **66** (1), 8 (2014).
9. Casero R., Marton L., Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**, 373 (2007).
10. Michael A. J., Polyamine function in archaea and bacteria, *J. Biol. Chem.*, **293** (48), 18693 (2018).
11. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed.*, **1**, 1814 p. (Moscow, 2018), <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (Accessed June 27, 2023). (in Russ.).
12. Reid K. F., *Properties and reactions of bonds in organic molecules*, 556 p. (American Elsevier Pub. Co., New York, 1968).
13. Galletti P., Martelli G., Prandini G., Colucci C., Giacomini D., Sodium periodate/TEMPO as a selective and efficient system for amine oxidation, *RSC Adv.*, **8** (18), 9723 (2018).
14. Robert J. D., Caserio M. C., *Basic principles of organic chemistry*, sec. ed., 1595 p. (W.A. Benjamin Inc., Menlo Park, 1977).
15. *Harmful chemicals. Nitrogen-containing organic compounds*, ed. B. A. Kurlyandsky, V. A. Filova, B. A. Ivin, 432 p. (Khimiya, St. Petersburg, 1992). (in Russ.).
16. Kazitsyna L. A., Kupletskaya N. B., *Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in organic chemistry*, 240 p. (Izd-vo MSU, Moscow, 1979). (in Russ.).
17. Ouellette R. J., Rawn J. D., *Organic chemistry: structure, mechanism, and synthesis*, 1st ed., 1240 p. (Elsevier Inc., San Diego, 2014).