

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.8.127: 519. 24/27

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ РАВНОВЕСИЕ И ПРОЦЕССЫ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ИОНОВ Ca^{2+} И Mg^{2+} С АНАПРИЛИНОМ

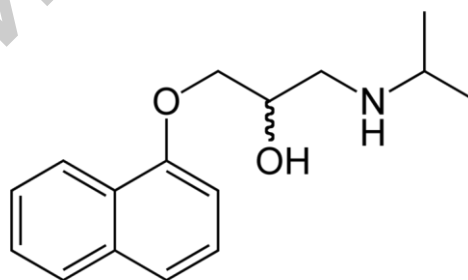
М.А. Феофанова, В.В. Новикова, И.С. Цветкова,
Н.В. Баранова, М.Н. Барина

Тверской государственный университет
Кафедра неорганической и аналитической химии

Методами рН-метрии исследованы кислотно-основные равновесия и процессы взаимодействия анаприлина с ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} в водном растворе при температуре 37°C на фоне 0.15M NaCl. Обнаружено образование комплексных форм различного состава и устойчивости. Определены константы устойчивости комплексов.

Ключевые слова: кислотно-основные равновесия, константы равновесий, анаприлин.

Исследование кислотно-основных и комплексообразующих свойств анаприлина имеет большое значение для аналитической химии, медицины и биологии. Антиаритмические препараты имеют разнообразные побочные эффекты – от слабовыраженных до угрожающих жизни пациента. Одним из побочных действий является образование невсасывающихся комплексов антиаритмических препаратов с магнием и кальцием. Поэтому определение комплексообразующих свойств антиаритмического препарата – анаприлина является актуальной темой.



Анаприлин - является β -блокатором действующим как в 1-, так и в 2-адренорецепторы (неизбирательного действия), проявляет мембраностабилизирующее действие. Анаприлин ослабляет влияние симпатической импульсации на β -рецепторы миокарда, тем самым уменьшается сила и частота сердечных сокращений, блокируется положительный хроно- и иотропный эффект кетахоламинов. Он

снижает потребность сердечной мышцы в кислороде. Под действием анаприлина снижается артериальное давление, а тонус бронхиальных мышц повышается через блокаду в 2-адренорецепторах. Также повышается сократительная способность матки. Анаприлин повышает секреторную и моторную активность органов желудочно-кишечного тракта [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходного активного вещества использовали очищенную лекарственную форму анаприлина. Растворы хлоридов магния и кальция готовили растворением навесок соли в бидистилляте с последующей стандартизацией при помощи комплексонометрического титрования. Квалификация солей – «ч.д.а.». Раствор фонового электролита – хлорида натрия готовили раствором навески соли в бидистилляте. Титрантом служил бескарбонатный раствор гидроксида натрия.

Измерения рН проводили при рН-потенциометрическом титровании с помощью цифрового иономера И-135 с точностью измерения величин рН 0.01. Калибровку иономера в режиме измерения рН проводили по стандартным буферным растворам со значениями рН, равными 1.65 и 9.18.

В качестве индикаторного электрода использовали стеклянный электрод ЭСЛ-63-07. Электродом сравнения служил насыщенный хлор-серебряный электрод ЭВЛ-1М3. Перед титрованием каждой новой серии растворов проводили калибровку стеклянного электрода титрованием раствора HCl с концентрацией $5 \cdot 10^{-3}$ М по компьютерному алгоритму калибровки стеклянного электрода в концентрированной шкале. Содержимое колбы переносили в термостатированную ячейку и титровали из микробюретки стандартным раствором гидроксида натрия. Заданную температуру с точностью до 0.1°C поддерживали с помощью термостата УТУ-2/77.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проверка чистоты активного вещества осуществлялась физико-химическими методами: элементный анализ (табл. 1), дериватография (рис. 1), ИК-спектроскопия (рис. 2).

Как следует из данных табл. 1, ожидаемые и найденные количества углерода, водорода, азота находятся в хорошем соответствии между собой.

Для определения безводности анаприлина был проведен термический анализ образца.

Таблица 1

Результаты элементного анализа анаприлина

Активное вещество	Массовая доля элемента в образце, %					
	С		Н		N	
	Практическая	Теоретическая	Практическая	Теоретическая	Практическая	Теоретическая
Анаприлин	63,3	63,9	7,27	7,41	4,69	4,81

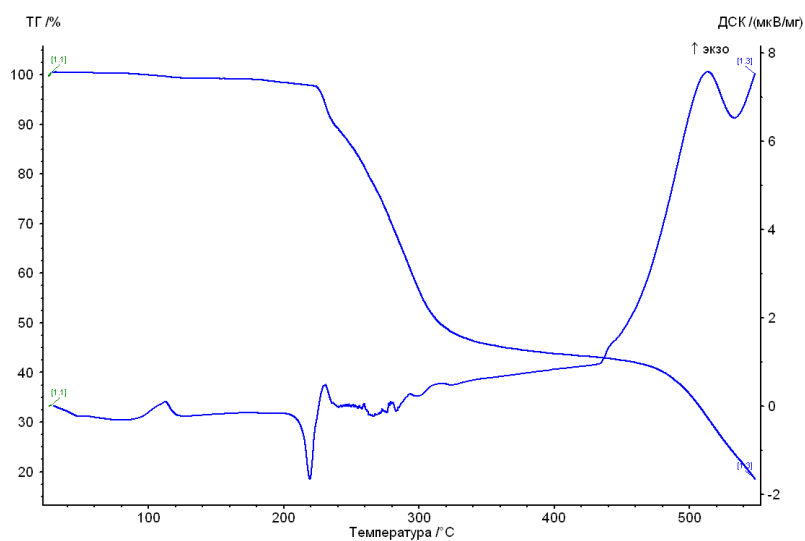
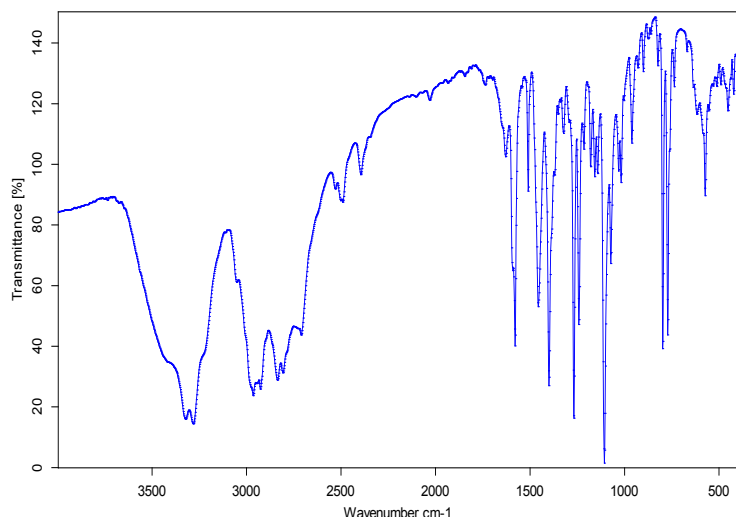


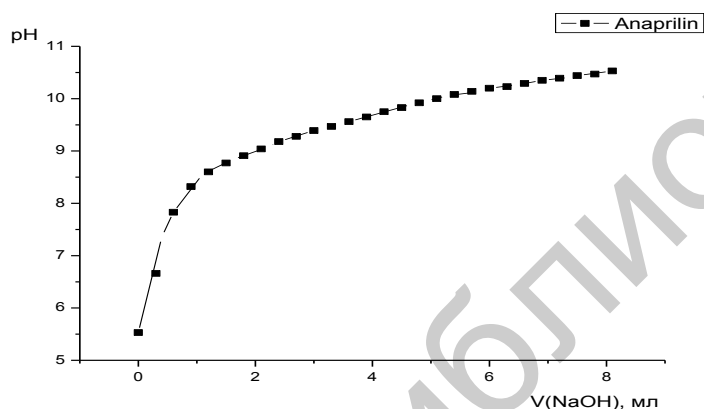
Рис. 1. Дериватограмма анаприлина

Из кривой дериватографического анализа видно, что в исследуемом веществе отсутствует вода, т. к. нет потери массы до 100°C и нет эндотермической реакции.

Для подтверждения чистоты анаприлина использовали ИК - спектроскопический метод анализа.



Р и с . 2 . ИК-спектр анаприлина



Р и с . 3 . Кривые рН-метрического титрования водного раствора анаприлина NaOH 0.05 М, на фоне 0.15 М NaCl при температуре 37°С

В спектре анаприлина полоса в области 3300 см^{-1} соответствует валентным колебаниям связи O–H [2–6]. В области с 1000 см^{-1} начинается область отпечатков пальцев, где идентифицировать полосы становится труднее. В этой области мы можем выделить деформационные колебания связи N–H – 800 см^{-1} [3]. Таким образом, исходя из результатов ИК- спектроскопического исследования, можно полагать, что анаприлин сохранил свою структурную целостность.

На первом этапе были исследованы химические равновесия в составляющей подсистеме An – NaCl – H₂O.

На рис. 3. представлена кривая рН-метрического титрования водного раствора анаприлина.

Спектр возможных молекулярных форм исследуемой системы An – H₂O задан расширенной компонентной матрицей стехиометрических коэффициентов этих форм в термодинамическом базисе H⁺, An⁻.

Таблица 2
Молекулярные формы исследуемой системы An – H₂O

№	Молекулярная форма	Lg(β _i)	H ⁺	An ⁻
1	H ⁺	0	1	0
2	An ⁻	0	0	1
3	OH ⁻	-13.40	-1	0
4	HAn ⁻	Lgβ ₁	1	1

В результате моделирования химических равновесий с помощью программы DALSFЕК была идентифицирована форма, отвечающая протонированию аминогруппы. Рассчитанное нами значение величины десятичного логарифма константы протонирования было сопоставлено с аналогичными значениями, приведенными в литературе (табл. 3).

Таблица 3
Величина десятичных логарифмов констант протонирования анаприлина

Кд	Практическое значение	Литературные данные [2]
Анаприлин	9,3	9,5

Результат, полученный при исследовании этой подсистемы, использовали в дальнейшем и фиксировали в компонентных матрицах.

Для исследования комплексообразования в системах An – Me²⁺ (Me²⁺ = Ca²⁺, Mg²⁺) титровали водные растворы, содержащие компоненты в следующих мольных отношениях: M:L: 1:1, 1:2, 1:3. Измерения велись при постоянной температуре равной 37°С и на фоне 0.15M хлорида натрия.

На рис. 4. представлена кривая рН-метрического титрования системы Ca²⁺ – An с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3.

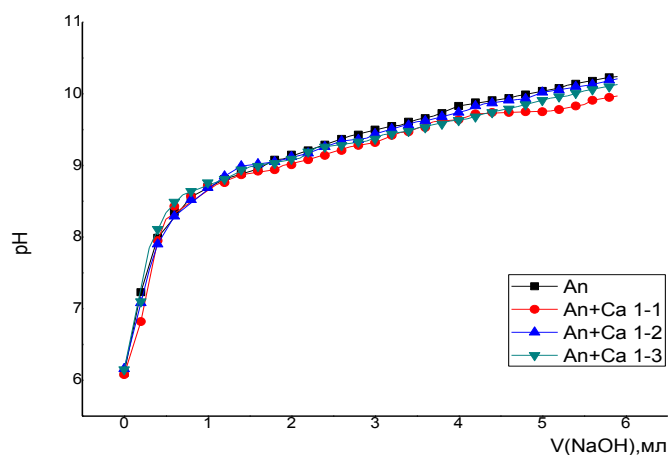


Рис. 4. Кривые pH-метрического титрования системы Ca^{2+} - An с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3. NaOH 0.05 M, на фоне 0.15 M NaCl при температуре 37°C

Молекулярная матрица исследуемых систем представлена в табл. 4.

Таблица 4
Молекулярная матрица системы Ca^{2+} - An. Базис H^+ , An^-

Молекулярная форма	$\text{Lg}(\beta_i)$	H^+	An^-	Ca^{2+}
H^+	0	1	0	0
An^-	0	0	1	0
Ca^{2+}	0	0	0	1
OH^-	-13.40	-1	0	0
HAn^-	8.29	1	1	0
CaOH^+	-12.70	-1	0	1
$\text{Ca}(\text{OH})_2$	-25.84	-2	0	1
Ca An_2	$\text{Lg}\beta_1$	0	1	1

Расчет показал, что в исследуемой системе при соотношениях между металлом и лигандом 1:1, 1:2 и 1:3 возможно образование следующей комплексной формы: $\text{Lg}\beta_{\text{CaAn}_2} = 1.98834 \pm 0.027$.

Концентрационная диаграмма распределения форм в системе Ca^{2+} - An при температуре 37°C на фоне 0.15M хлорида натрия представлена на рис. 5.

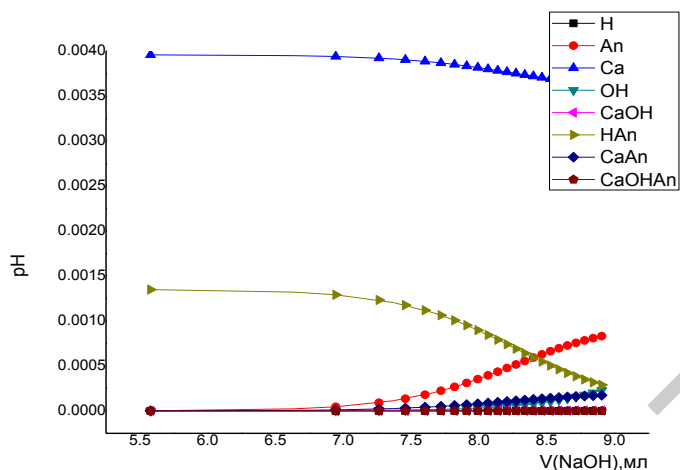


Рис. 5. Концентрационная диаграмма распределения форм в системе Ca^{2+} – An, температура 37°C и на фоновый электролит 0.15M хлорида натрия

Комплексообразование ионов магния с анаприлином исследовалось в аналогичных условиях.

Кривые титрования исследуемой системы приведены на рис. 6. Внешний вид представленных кривых аналогичен кривым титрования системы Ca^{2+} – An.

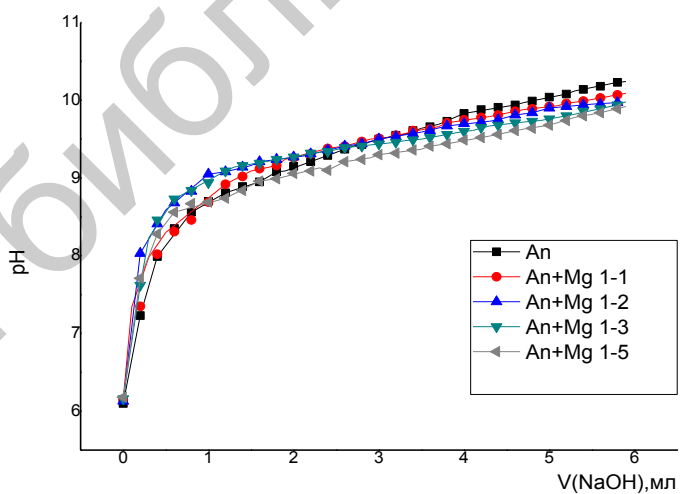


Рис. 6. Кривые pH-метрического титрования системы Mg^{2+} – An с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3 и 1:5 NaOH 0.05 M, на фоне 0.15 M NaCl при температуре 37°C

Таблица 5
Молекулярная матрица системы $Mg^{2+} - An^-$. Базис H^+ , An^-

Молекулярная форма	$Lg(\beta_i)$	H^+	An^-	Mg^{2+}
H^+	0	1	0	0
An^-	0	0	1	0
Mg^{2+}	0	0	0	1
OH^-	-13.40	-1	0	0
HAn^-	8.29	1	1	0
$Mg OH^+$	-11.58	-1	0	1
$Mg (OH)_2$	-24.00	-2	0	1
$Mg OH An^-$	$Lg\beta_2$	-1	1	1

Показано, что для исследованной системы характерно образование всего лишь одной комплексной формы состава $Lg\beta_{MgOHAn^-} = 5, 86 \pm 0.00219$.

Список литературы

1. Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Мир, 1977.
2. Heel R.C., Avery G.S. Drug Treatment. Sidney: ADIS, Ed., 1980. P. 1212–1222.
3. З.Арзамасцев А.П., Титова А.В. // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42, №.8. С. 47–51.
4. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965. 216 с.
5. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кёргин Д., Моррил Т. Идентификация органических соединений. М.: Мир, 1983.
6. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. М.: Химия, 1979.

**ACID-BASE BALANCE AND PROCESSES OF CHELATION IONS
Ca²⁺ AND Mg²⁺ WITH ANAPRILIN**

**M. A. Feofanova, V.V. Novikova, I.S. Tsvetkova, N.V. Baranova,
M. N. Barinova**

Tver state University
Department of inorganic and analytical chemistry

Methods pH-metry investigated acid-base balance and interaction processes anaprilina with ions Ca²⁺ and Mg²⁺ in aqueous solution at 37°C with the background of 0.15 M NaCl. Found education complex shapes of different composition and sustainability. Defined constants of stability of complexes.

Keywords: *acid-base equilibrium state, equilibrium constant, anaprilin.*

Об авторах:

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: m000371@tversu.ru

НОВИКОВА Виктория Владимировна – студентка 1 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета, e-mail: novikovaviktori@yandex.ru

ЦВЕТКОВА Илона Сергеевна – студентка 1 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета, e-mail: ilonochkac@yandex.ru

БАРАНОВА Надежда Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: nbaranova78@mail.ru

БАРИНОВА Мария Николаевна – аспирант кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: d002120@tversu.ru