

УДК 541.49

ИССЛЕДОВАНИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНЫХ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ СОТАЛОЛА

**М.А. Феофанова, В.В. Новикова,
И.С. Цветкова, Н.В. Баранова, Г.И. Андреева**

Тверской государственный университет
Кафедра неорганической и аналитической химии

Методами рН-метрии и математического моделирования исследованы кислотно-основные и комплексообразующие свойства соталола (Sot) в водном растворе при температуре 37°C, на фоне 0.15 М NaCl. Установлены константы диссоциации, обнаружено образование комплексных форм различного состава и устойчивости.

Ключевые слова: *кислотно-основные свойства, соталол (Sot), константы равновесий.*

Сердечно-сосудистые заболевания справедливо называют эпидемией XX века. В течение многих лет они являются ведущей причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе и в России, составляя 55 % от общей смертности. Согласно статистике последних лет смертность от нарушения ритма сердца (аритмия) составляют около 10–15 % от всех смертельных исходов, причинами которых являлись болезни сердца [1].

В данной статье исследуется комплексообразование антиаритмического препарата соталола с катионами магния и кальция. Большинство антиаритмических препаратов нацелены на лечение аритмии вместе с применением магния. Магний обладает множеством клинических эффектов, позволяющих использовать его в качестве лекарственного средства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Но наиболее часто дефицит магния из-за образования невсасываемых комплексов магния происходит при одновременном применении с антиаритмическими препаратами [2].

Антиаритмические препараты отличаются друг от друга по своей структуре, но обладают одинаковым свойством значительно удлинять потенциал действия и рефрактерность волокон Пуркинью и мышечных волокон желудочков сердца. Среди множества антиаритмических препаратов наибольшее применение находит соталол.

Соталол – лекарственное средство, обладающее антиангинальным, антиаритмическим, гипотензивным действием. Он оказывает двойное действие – как неселективный β -адреноблокатор и как ингибитор кальциевых каналов.

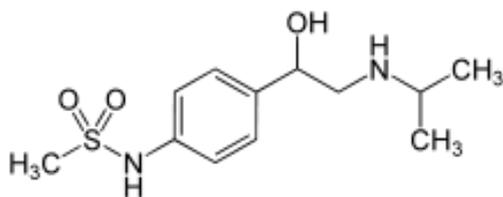


Рис. 1. Молекулярная формула соталола

С химической точки зрения соталол - гетерофункциональное соединение, содержащее бензольное кольцо с двумя заместителями в пара положении, замещенной аминогруппой и углеводородным радикалом, содержащий гидроксогруппу в протонированной форме.

Применение антиаритмического препарата в клинических целях в определенных дозах приводит не только к положительному эффекту, но и к негативному. Поэтому изучение комплексообразования соталола с катионами магния и кальция имеет практическое значение [3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходного активного вещества использовали очищенную лекарственную форму соталола.

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 («ч.д.а.») готовили раствором навески соли в бидистилляте. Титрантом служил бескарбонатный раствор гидроксида натрия.

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

В качестве индикаторного электрода использовали стеклянный электрод ЭСЛ-63-07. Электродом сравнения служил насыщенный хлор-серебряный электрод ЭВЛ – 1МЗ. 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 UTU-2/77 [4].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первом этапе была проверена чистота активного вещества с помощью физико-химических методов: элементного анализа (табл. 1), дериватографии (рис. 2), ИК-спектроскопии (рис. 3).

Для подтверждения предполагаемого количественного состава выделенных соединений был проведен элементный анализ. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты элементного анализа

Активное вещество	С		Н		N		S	
	$\omega_{\text{практ.}}$ %	$\omega_{\text{теор.}}$ %	$\omega_{\text{практ.}}$ %	$\omega_{\text{теор.}}$ %	$\omega_{\text{практ.}}$ %	$\omega_{\text{теор.}}$ %	$\omega_{\text{практ.}}$ %	$\omega_{\text{теор.}}$ %
Соталол	6,74	6,62	6,97	6,79	8,07	8,18	9,09	9,11

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

На рис. 2 приведены результаты исследования выделенного соталола.

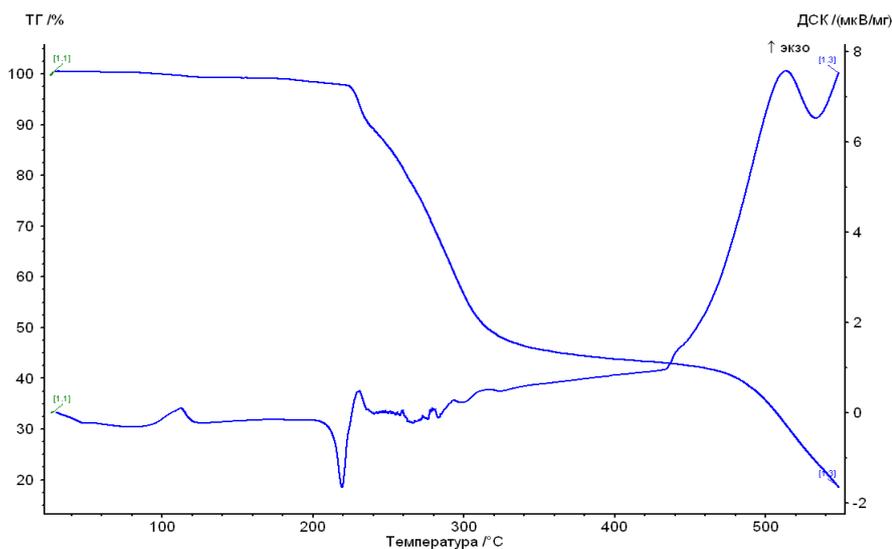


Рис. 2. Дериватограмма соталола

Из кривой потери массы видно, что вещество не содержит воды, т. к. нет потери массы до 100°C и нет эндотермической реакции.

Далее для подтверждения чистоты полученного соталола, использовали ИК-спектроскопический метод анализа.

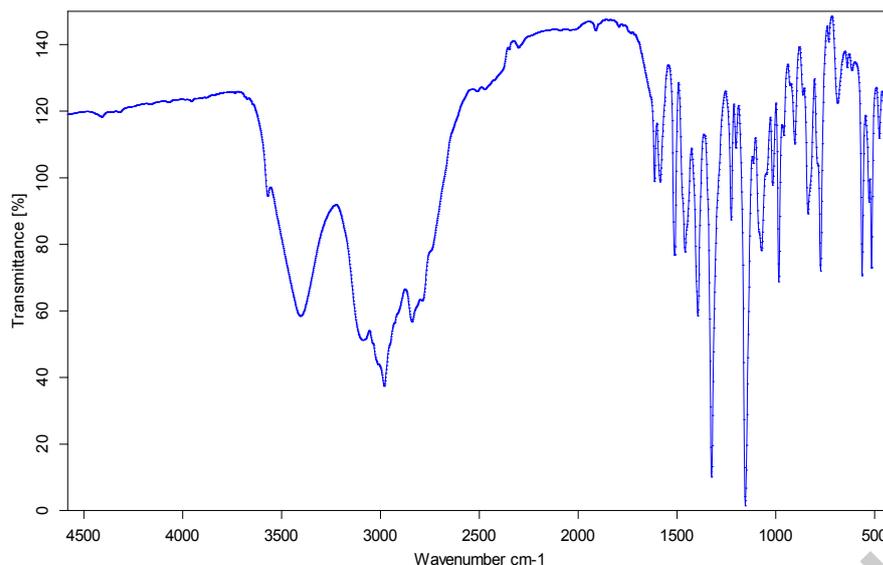


Рис. 3. ИК-спектр соталолола

ИК-спектр соталолола представлен на рис. 3. В спектре соталолола полоса поглощения в области 3405 см^{-1} соответствует валентным колебаниям связи O-H. Поглощение в области 1325 см^{-1} , вероятно, следует приписать асимметричным колебаниям связей O=S=O внутри сульфатной группировки, а полоса 1155 см^{-1} отвечает симметричным колебаниям связей O=S=O. Полоса в области 3570 см^{-1} отвечает валентным колебаниям связи N-H в монозамещенной сульфамидной группе и перекрывается с валентными колебаниями O-H. Валентные колебания связи C-H в области $3000 - 2800\text{ см}^{-1}$. Таким образом, исходя из результатов ИК-спектроскопического исследования, можно полагать, что соталол сохранил свою структурную целостность [5].

На втором этапе были исследованы химические равновесия в составляющей подсистеме $\text{Sot} - \text{NaCl} - \text{H}_2\text{O}$. На рис. 4 представлена кривая рН-метрического титрования водного раствора соталолола.

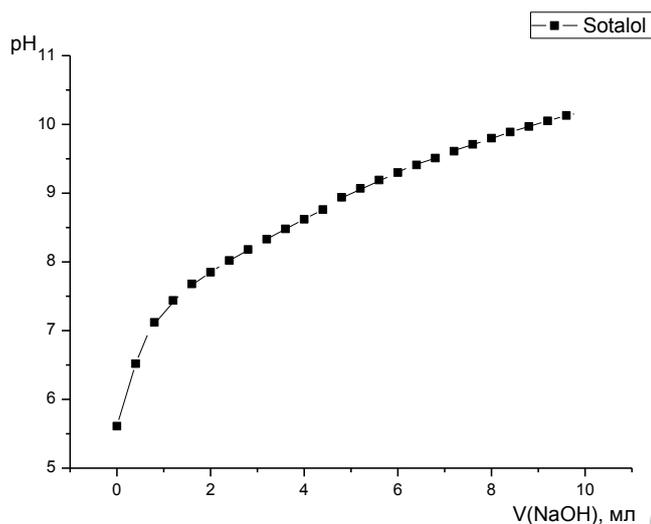


Рис. 4. Кривые pH-метрического титрования водного раствора соталола, NaOH 0.05 M, на фоне 0.15 M NaCl при температуре 37°C

В результате моделирования химических равновесий с помощью программы DALSFЕK были идентифицированы две формы, отвечающие протонированию сульфогруппы и аминогруппы (рис. 5). Рассчитанное нами значение величины десятичного логарифма константы протонирования было сопоставлено с аналогичными значениями, приведенными в литературе (табл. 2).

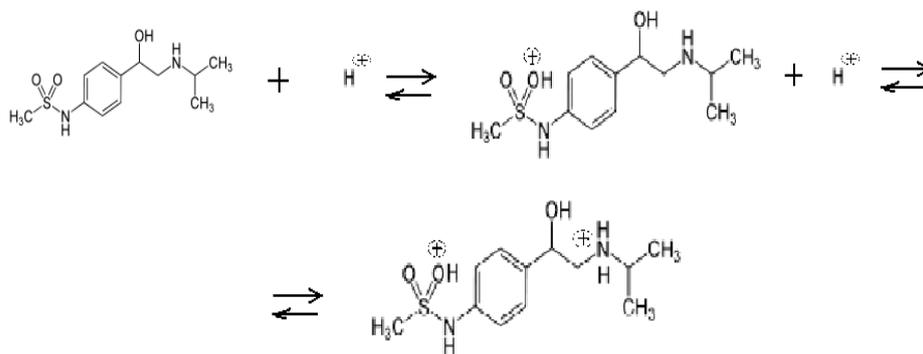


Рис. 5. Реакция протонирования соталола

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

Таблица 2

Величина десятичных логарифмов констант протонирования соталола

Кд	Практические значения	Литературные данные [6]
Sot (sulfonamide)	8,29	8,3
Sot (amine)	10,1	9,8

Для исследования комплексообразования в системах Sot – M^{2+} ($M^{2+} = Ca^{2+}, Mg^{2+}$) титровали водные растворы, содержащие компоненты в следующих мольных отношениях M:L: 1:1, 1:2, 1:3. Измерения велись при постоянной температуре, равной 37°C, и на фоне 0.15M хлорида натрия.

На рис. 6 представлены кривые рН-метрического титрования системы Ca^{2+} – Sot с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3.

Расчет показал, что в исследуемой системе при соотношениях между металлом и лигандом 1:1, 1:2 и 1:3 возможно образование следующих комплексных форм: $lg\beta_{CaSot} = 3.15 \pm 0.006$, $lg\beta_{CaOHSot} = 5.9 \pm 0.029$

Концентрационная диаграмма распределения форм в системе Ca^{2+} – Sot при температуре 37°C в фоне 0.15M хлорида натрия представлена на рис. 7.

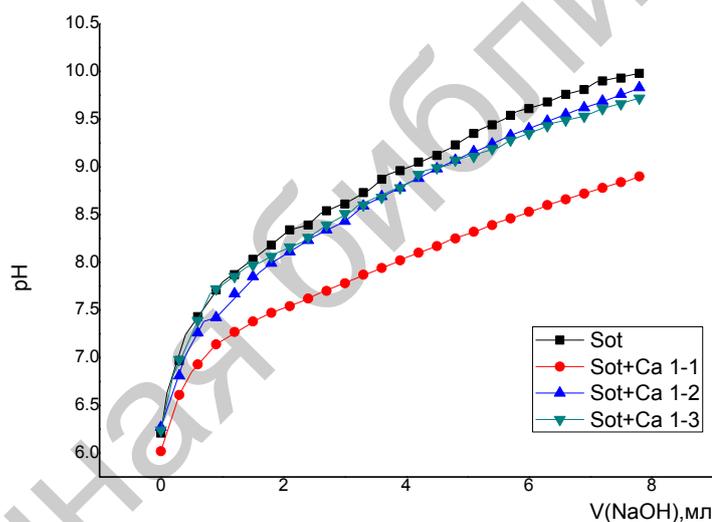


Рис. 6. Кривые рН-метрического титрования системы Ca^{2+} – Sot с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3. NaOH 0.05 M, на фоне 0.15 M NaCl при температуре 37°C

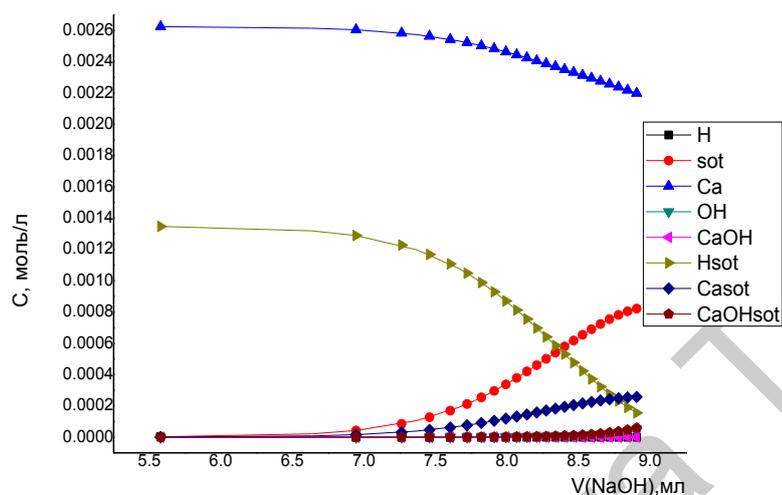


Рис. 7. Концентрационная диаграмма распределения форм в системе Ca^{2+} – Sot при температуре 37°C и фоновом электролите 0.15M NaCl

Как видно из данных диаграмм распределения, в физиологически значимом интервале pH доминируют либо средние, либо гидроксокомплексы, причем эти комплексные формы малоустойчивы.

Комплексообразование ионов магния с соталолом исследовалось в аналогичных условиях. Кривые титрования исследуемой системы приведены на рис. 8. Внешний вид представленных кривых аналогичен кривым титрования системы Ca^{2+} – Sot.

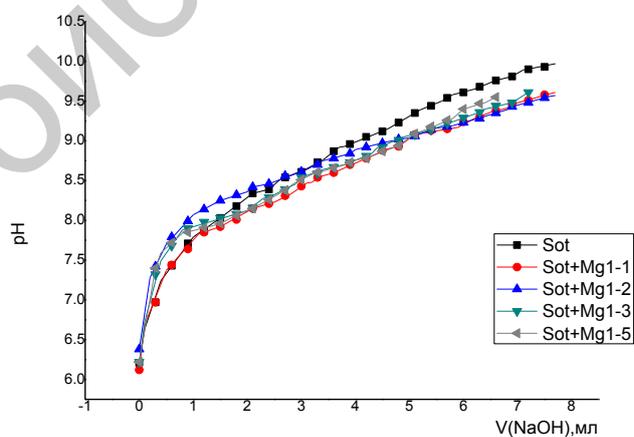
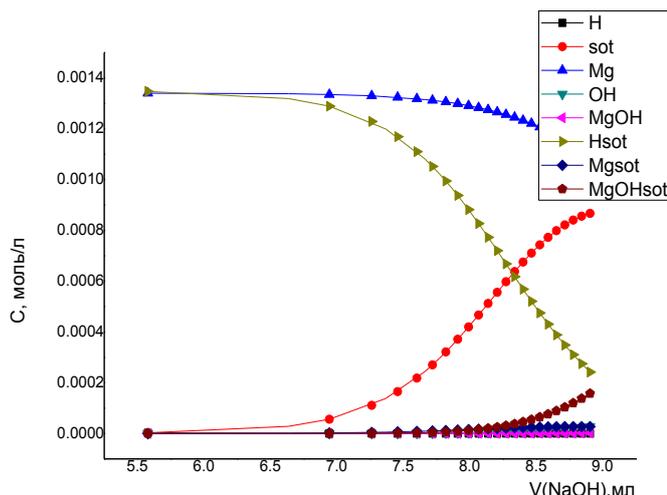


Рис. 8. Кривые pH-метрического титрования системы Mg^{2+} – Sot с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:2, 1:3 и 1:5 NaOH 0.05M , на фоне 0.15M NaCl при температуре 37°C



Р и с . 9 . Концентрационная диаграмма распределения форм в системе Mg^{2+} – Sot при температуре $37^{\circ}C$ и в фоновом электролите $0.15M NaCl$

Показано, что для исследованной системы характерно образование всего лишь двух комплексных форм, состава: $lg\beta_{MgSot} = 1.45 \pm 0.006$, $lg\beta_{MgOHSot} = 5.9 \pm 0.006$. В физиологически значимом интервале pH доминируют либо средние, либо гидроксокомплексы, причем эти комплексные формы малоустойчивы.

Если сравнивать комплексообразующие свойства соталола с ионами магния и кальция, то устойчивость комплекса соталола с ионами магния ниже, чем устойчивость аналогичных кальцийсодержащих форм.

Список литературы

1. Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения Рук-во по внутренним болезням. Изд 2. Под ред А.Л. Мясникова. М.: Медицина. 1958. 496 с.
2. Mark N. Gomez. Anesthesiology V. 89. № 1.July 2008. URL: <http://www.critical.ru/actual/IT/magni.htm>.
3. Романенко В.В., Романенко З.В. // Медицинские новости. 2009. № 11. С. 11–18.
4. Сусленикова В. М., Киселева Е.К. Руководство по приготовлению титрованных растворов. Л.: Химия, 1973. 144 с.
5. Heel RC., Avery GS. Drug Treatment. Sidney: ADIS, Ed., 1980. P. 1212–1222.
6. Арзамасцев А.П., Титова А.В. // Хим.-фарм. журнал 2008. Т. 42, № 8. С. 47–51.

TUDY OF ACID-BASE AND COMPLEXING PROPERTIES OF SOTALOL

M.A. Feofanova, V.V. Novikova, I.S. Tsvetkova, N.V. Baranova, G.I. Andreeva

Tver state University
Department of inorganic and analytical chemistry

Methods pH-metry and mathematical simulation of investigated acid-base and complexing properties sotalol(Sot) in aqueous solution at 37°C., on the background of 0.15 M NaCl. Installed dissociation constants, determined the formation of complex shapes of different composition and sustainability.

Keywords: *acid-baseproperties, sotalol(Sot), equilibriumconstant.*

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 I 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.

АНДРЕЕВА Галина Иосифовна, кандидат технических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: d002120@tversu.ru.