

УДК 541.8.127:519.24/27

## **ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ КАТИОНОВ КАЛЬЦИЯ С КАРВЕДИЛОЛОМ**

**М.А. Феофанова, В.В. Новикова, И.С. Цветкова**

Тверской государственной университет  
*Кафедра неорганической и аналитической химии*

Методами рН-метрии и математического моделирования исследованы кислотно-основные и комплексообразующие свойства карведилола (Car) в водном растворе при температуре 37° С, на фоне 0,15 М NaCl. Установлены константы диссоциации карведилола и металлокомплекса.

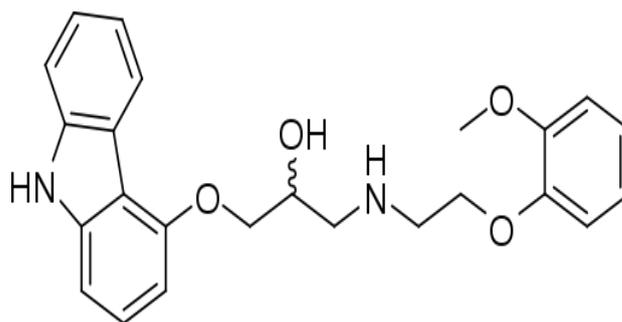
**Ключевые слова:** *кислотно-основные свойства, карведилол(Car), ион кальция.*

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности.

Среди ряда классов лекарственных средств, оказывающих положительное влияние на прогноз больных кардиологического профиля, выделяют бета-адреноблокаторы, снижающие риск и частоту сердечно-сосудистых осложнений. Повышение интереса к использованию бета-адреноблокаторов в клинической практике обусловлено тем, что они с момента их внедрения в 60-х годах прошлого столетия доказали свою эффективность и безопасность при длительном использовании [1].

Среди ряда лекарственных препаратов, широко применяемых в лечении хронической сердечной недостаточности, используют карведилол (Car) – неселективный бета-адреноблокатор. От других аналогичных препаратов карведилол отличается способностью проявлять антиоксидантное действие, т.е. связывать образующиеся свободные радикалы (эффект «ловушки») за счет наличия в его молекуле карбазольной группы [2]. Таким образом, бета-адреноблокатор III поколения карведилол является лекарственным средством с улучшенным клиническим профилем и дополнительными преимуществами, выделяющими его из данного класса лекарственных препаратов.

С химической точки зрения карведилол ([3 - (9Н-карбазол-4-илокси)-2-гидроксипропил] [2 - (2-метоксифенокс) этил] амин) представляет рацемат двух энантиомеров и относится к катионным амфифильным соединениям [3]. Структурная формула карведилола представлена на рис. 1.



Р и с . 1. Молекулярная формула карведилола

Наличие в молекуле карведилола аминогруппы говорит о его способности к образованию донорно-акцепторных связей с катионами металлов.

Отсюда целью данной работы является исследование кислотно-основных и металл-ионных равновесий в водных растворах карведилола при  $t = 37^{\circ}\text{C}$  и ионной силе 0,15 М (параметры физиологического раствора).

Среди катионов металлов нами был выбран кальций. Ионы кальция активно участвуют в процессах регулирования возбудимости и сократимости клеток миокарда и гладкой мускулатуры сосудов и деполяризации, а также в механизме сокращения мышечных клеток.

Для проведения исследования использовали очищенный карведилол, выделенный из лекарственной формы, чистота которого была подтверждена методом элементного анализа.

Раствор хлорида кальция готовили из соответствующей соли с последующей стандартизацией методом комплексометрического титрования. Квалификация солей – «ч.д.а.». Титрант – бескарбонатный раствор гидроксида натрия готовили растворением необходимого количества 50 % раствора NaOH в предварительно прокипяченной воде с последующей стандартизацией путем титрования навески сульфаминовой кислоты, предварительно очищенной перекристаллизацией[4]. Раствор фонового электролита – хлорида натрия («ч.д.а») – готовили растворением навески хлорида натрия в бидистилляте.

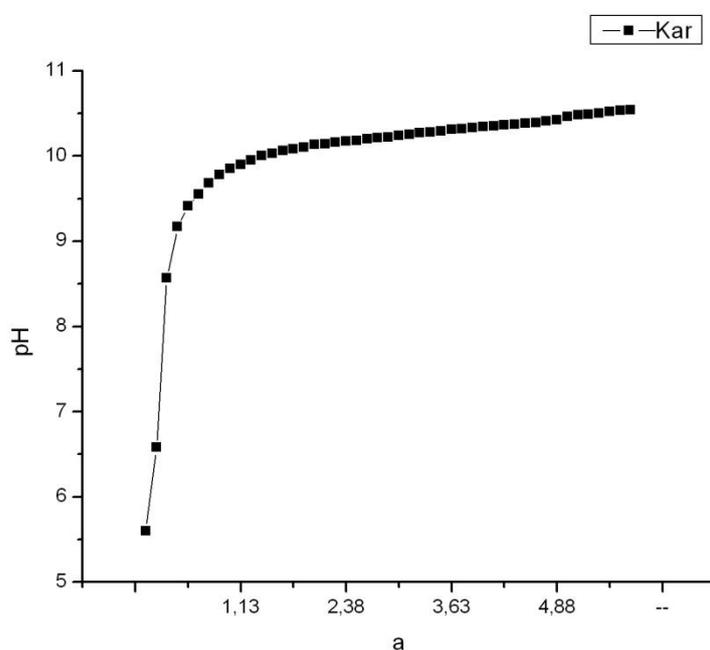
Измерения pH проводили при pH-потенциометрическом титровании с помощью цифрового иономера И-135 с точностью измерения величин pH 0,01. Калибровку иономера в режиме измерения pH проводили по стандартным буферным растворам со значениями pH, равными 1,65 и 9,18.

В качестве индикаторного электрода использовали стеклянный электрод ЭСЛ 63 07. Электродом сравнения служил насыщенный хлорсеребряный 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 концентрационной шкале. Содержимое колбы переносили в термостатированную ячейку и титровали из микробюретки стандартным раствором гидроксида натрия.

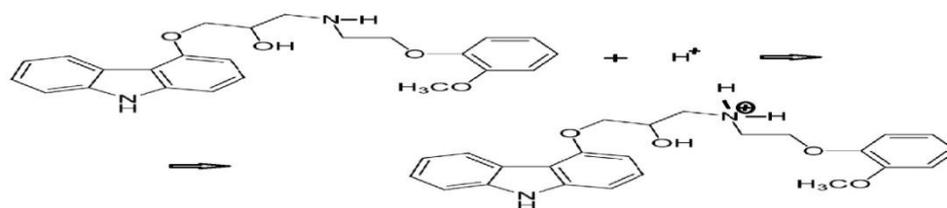
Титрование проводилось на фоне 0,15 М хлорида натрия при  $t = 37^{\circ}$ . Заданную температуру с точностью до  $0.1^{\circ}$  поддерживали с помощью термостата UTU-2/77. Металл-ионное равновесие моделировали с помощью универсальной компьютерной программы New DALSFEK (КСМ Soft, 2000 г.).

Первоначальный этап работы заключался в исследовании кислотно-основных равновесий в системе  $\text{Kar} - \text{NaCl} - \text{H}_2\text{O}$ . На рис. 2 представлена кривая рН-метрического титрования водного раствора карведилола, на которой проявляется одна буферная область в щелочной среде.



Р и с . 2 . Кривая рН - метрического титрования водного раствора карведилола  $\text{NaOH}$  0,05 М, на фоне 0,15 М  $\text{NaCl}$  при температуре  $37^{\circ}\text{C}$

По данным рН-метрического титрования в среде физиологического раствора (ионная сила 0,15  $\text{NaCl}$  и при  $t=37^{\circ}\text{C}$ ) с использованием метода математического моделирования получено значение логарифма константы диссоциации карведилола равное 9,8 и соответствующее отщеплению протона координированного аминогруппой. Именно с наличием в молекуле карведилола аминной группы связана способность карведилола образовывать комплексы с катионами металлов (схема представлена ниже).



При исследовании металл-ионного равновесия в системе  $\text{Ca}^{2+}$  – Кар –  $\text{NaCl}$  –  $\text{H}_2\text{O}$  в среде физиологического раствора  $\text{Ca}^{2+}$  – Кар была получена кривая рН – метрического титрования, представленная на рис 3.

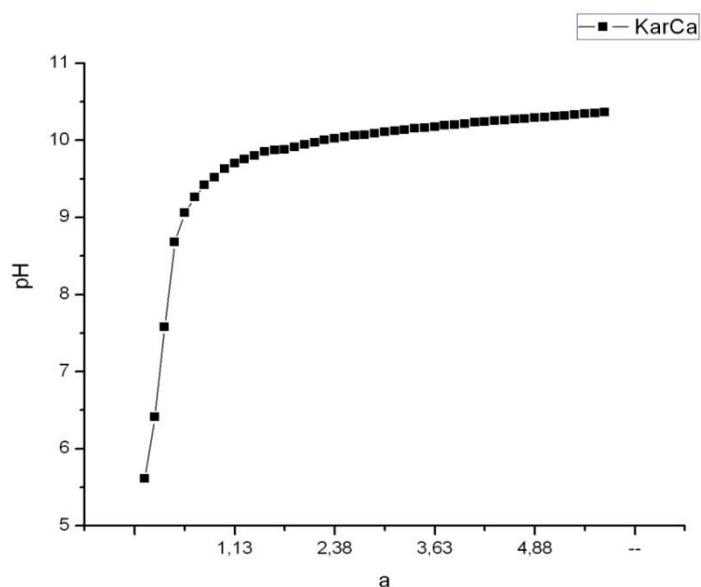
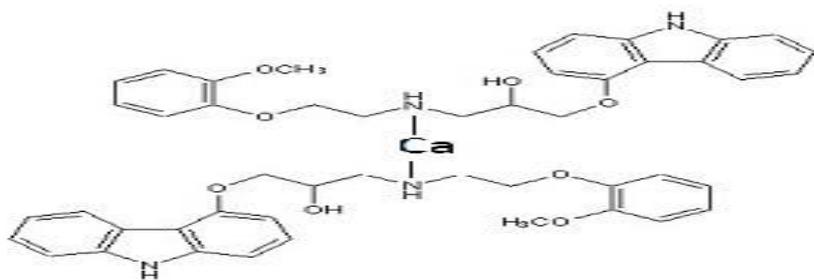


Рис. 3. Кривая рН - метрического титрования системы  $\text{Ca}^{2+}$  – Кар с мольным соотношением компонентов 1:1,  $\text{NaOH}$  0.05 М, на фоне 0.15 М  $\text{NaCl}$  при температуре  $37^\circ\text{C}$

По данным активного планируемого эксперимента рН-метрического титрования с использованием метода математического моделирования в исследуемой системе зафиксировано образование значимой по концентрации комплексной формы следующего состава:  $\text{Ca} - \text{Kar}^+$ , десятичный логарифм константы образования которой равен 7,9.

Предположительная схема координации иона кальция с карведилолом представлена ниже. В дальнейшем планируется выделить комплекс в твердом виде и исследовать его с помощью физико-химических методов.



### Список литературы

1. Гурова А.Ю., Дурнецова О.С., Морозова Т.Е., Цветкова О.А. // CardioСоматика (КардиоСоматика). 2011. № 4. С. 48–53.
2. Напалков Д.А., Сеидова Н.М. // ФАРМАТЕКА. 2010. № 11. С. 18–23.
3. Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. № 2. С.81–85.
4. Сусленникова В. М., Киселева Е. К. Руководство по приготовлению титрованных растворов. Л.: Химия, 1973. 144 с.

## STUDY COMPLEX CALCIUM CATIONS WITH CARVEDILOL

M.A. Feofanova, V.V. Novikova, I.S. Tsvetkova

Tver state University  
Chair of inorganic and analytical chemistry

PH-metry methods and mathematical modeling studied acid-base and complexing properties of carvedilol (Kar) in aqueous solution at a temperature of 37 ° C, against 0.15 M NaCl. Installed constantan dissociation carvedilol and metal complex.

**Keywords:** acid-base properties, carvedilol (Kar), calcium ion.

*Об авторах:*

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой 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, novikovavictori@yandex.ru

ЦВЕТКОВА Илона Сергеевна – студентка 1 курса магистратуры химико – технологического факультета Тверского государственного университета.

