

УДК 541.49

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ РАВНОВЕСИЯ И ПРОЦЕССЫ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ БИОМЕТАЛЛОВ С БЕТАКСОЛОЛОМ

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

Тверской государственный университет
Кафедра неорганической и аналитической химии

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

Ключевые слова: кислотно-основные равновесия, биометаллы, бетаксолол, константы равновесий, комплексообразование.

Бетаксолол был впервые синтезирован фирмой Synthelabo для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. По своим фармакологическим свойствам бетаксолол является избирательным блокатором β_1 -адренорецепторов. Он не обладает внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим (местноанестезирующим) действием [1]. Кроме того, бетаксолол обладает еще и свойствами блокатора кальциевых каналов. Как известно, кальций необходим для мышечного сокращения, в том числе и гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Он депонируется в саркоплазматическом ретикулуме и поступает в клетку из межклеточного пространства, в котором его концентрация значительно выше. Открывая или блокируя каналы, по которым кальций входит в клетку, можно влиять на процесс мышечного сокращения. Поэтому препараты этой группы, такие как, например, нифедипин, давно используются в кардиологии для снижения артериального давления [2].

В данной статье исследуются свойства комплексообразования бетаксолола с катионами магния, кальция, никеля и меди. Применение антиаритмического препарата в клинических целях в определенных дозах приводит не только к положительному эффекту, но и к негативному. Поэтому изучение комплексообразования бетаксолола с катионами биометаллов имеет практическое значение [3].

С химической точки зрения бетаксолол представляет собой гетерофункциональное соединение (рис.1), обладающее гипотензивным,

антиангинальным, противоглаукомным, антиаритмическим действием [4].

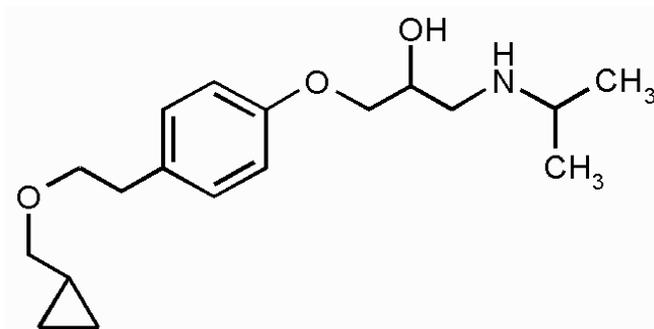


Рис. 1. Структурная формула бетаксолола

Экспериментальная часть

В качестве исходного активного вещества использовали очищенную лекарственную форму бетаксолола.

Растворы хлоридов магния, кальция, никеля и меди готовили растворением навесок соответствующей соли в бидистилляте с последующей стандартизацией при помощи комплексометрического титрования. Квалификация солей – «ч.д.а.».

Раствор фоновго электролита – хлорида натрия («ч.д.а.») – готовили растворением навески соли в бидистилляте.

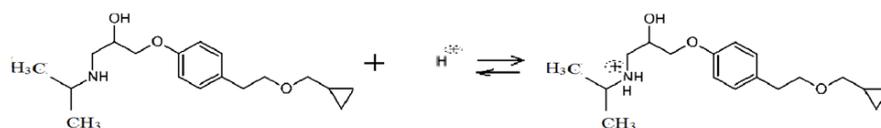
Титрантом служил бескарбонатный раствор гидроксида натрия.

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.

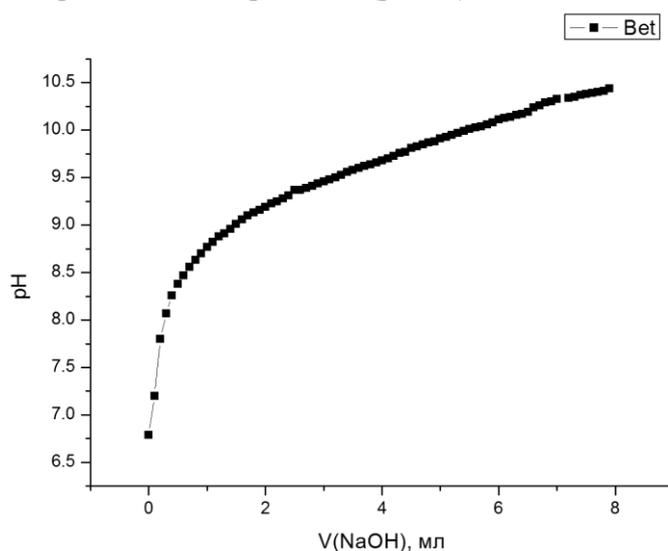
В качестве индикаторного электрода использовали стеклянный электрод ЭСЛ 63 07. Электродом сравнения служил насыщенный хлорсеребряный электрод ЭВЛ-1М3. Перед титрованием каждой новой серии растворов проводили калибровку стеклянного электрода титрованием раствора HCl с концентрацией $5 \cdot 10^{-3}$ М 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 UTU-2/77 [5].

Кислотно-основные равновесия в растворе бетаксолола представлены следующей схемой:



Методом потенциометрического титрования получена кривая рН-метрического титрования (рис. 2).



Р и с . 2. Кривая рН-метрического титрования водного раствора бетаксолола, NaOH 0.05 М, на фоне 0.15 М NaCl при температуре 37 °С

Спектр возможных молекулярных форм, исследуемой системы Bet-H₂O задан расширенной компонентной матрицей стехиометрических коэффициентов этих форм в термодинамическом базисе H⁺, Bet²⁻ (табл. 1).

Таблица 1

Молекулярная матрица системы Bet -H₂O. Базис Н⁺, Bet⁻

Молекулярная форма	lg(β_i)	H ⁺	Bet ⁻
H ⁺	0	1	0
Bet ²⁻	0	0	1
ОН ⁻	-13.40	-1	0
HBet ⁻	lg β_1	1	1

В результате моделирования химических равновесий с помощью программы DALSFЕК были идентифицированы формы, отвечающие протонированию аминогруппы. Рассчитанное нами значение величины десятичного логарифма константы протонирования было сопоставлено с аналогичными значениями, проведенными в литературе (табл. 2).

Таблица 2

Величина десятичных логарифмов констант протонирования бетаксалола

Кд	Экспериментальные данные	Литературные данные [6]
Betaksalol	9.4	9.4

Полученные нами данные использовали в дальнейшем и фиксировали в компонентных матрицах.

Для исследования комплексообразования в системах Bet–Mg²⁺, Bet–Ca²⁺, Bet–Ni²⁺, Bet–Cu²⁺ титровали водные растворы, содержащие компоненты в следующих мольных отношениях: М:Л: 1:1, 1:3, 1:5. Измерения велись при постоянной температуре, равной 37 °С и на фоне 0.15М хлорида натрия.

На рис.3, 4, 5 и 6 представлены кривые рН-метрического титрования системы: М–Bet.

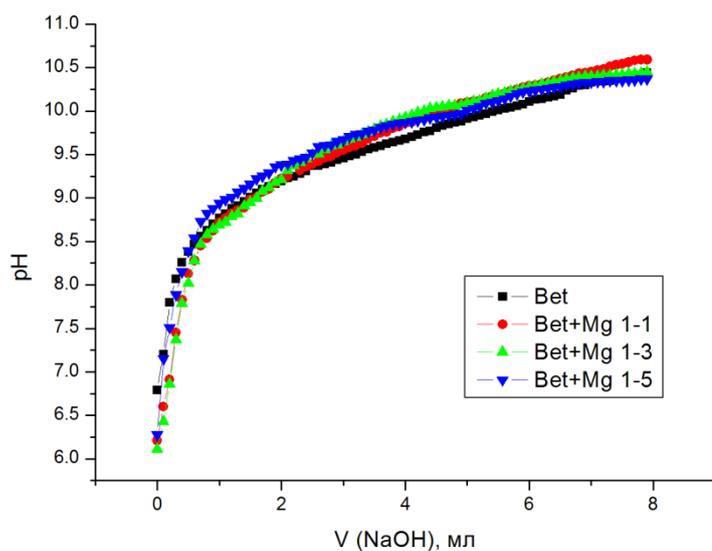


Рис.3. Кривая рН-метрического титрования системы Mg^{2+} - Bet с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:3, 1:5, NaOH 0.05 М на фоне 0.15 М NaCl при температуре 37 °С

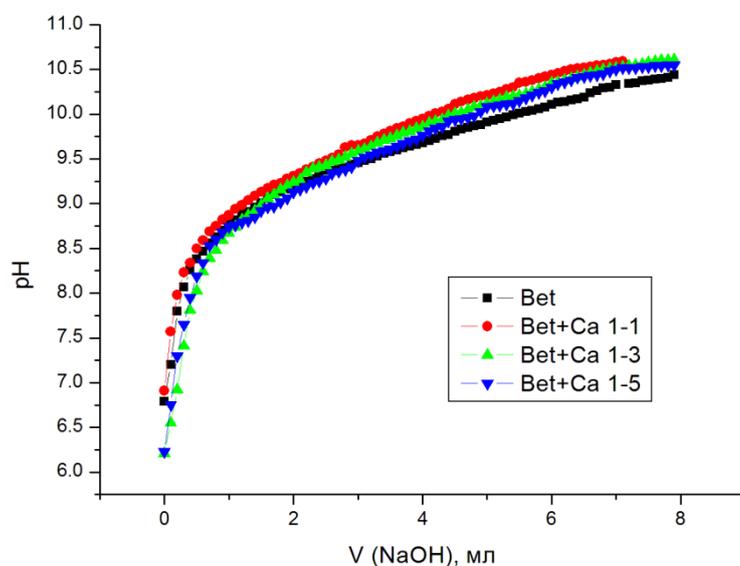


Рис.4. Кривая рН-метрического титрования системы Ca^{2+} - Bet с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:3, 1:5, NaOH 0.05 М на фоне 0.15 М NaCl при температуре 37 °С

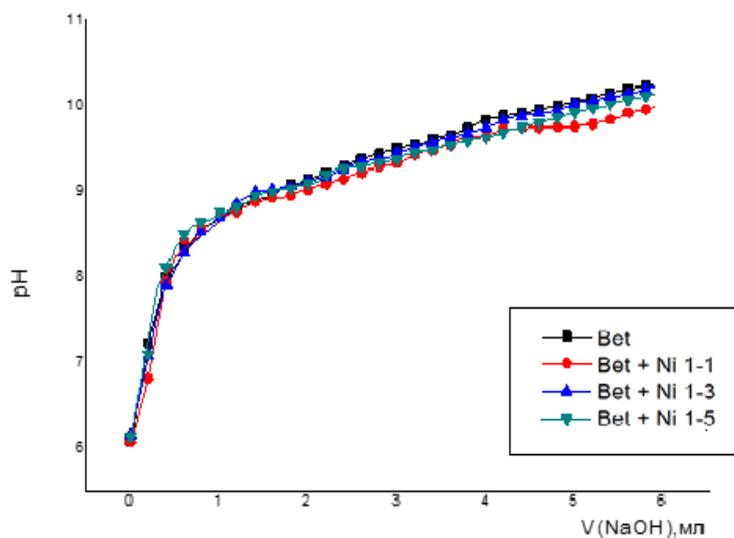


Рис. 5. Кривая рН-метрического титрования системы Ni²⁺–Bet с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:3, 1:5, NaOH 0.05 М на фоне 0.15 М NaCl при температуре 37 °С

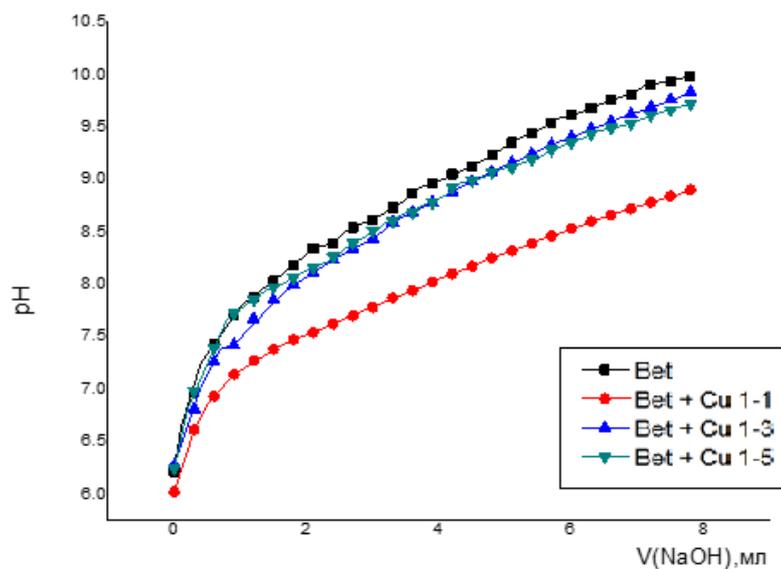


Рис. 6. Кривая рН-метрического титрования системы Cu²⁺– Bet с мольным соотношением компонентов 1:1, 1:3, 1:5, NaOH 0.05 М на фоне 0.15 М NaCl при температуре 37 °С

Для каждой исследованной системы были построены диаграммы распределения комплексных форм в зависимости от рН-раствора.

Анализ диаграмм распределения показал, что в физиологически значимом интервале рН в растворе доминируют либо средние, либо гидроксокомплексы, логарифмы констант образования которых приведены ниже:

$\lg\beta_{\text{CaBet}} = 1.98 \pm 0.027$, $\lg\beta_{\text{MgOHBet}^-} = 2.82 \pm 0.006$, $\lg\beta_{\text{MgBet}} = 1.03 \pm 0.006$,
 $\lg\beta_{\text{MgOHBet}^-} = 2.47 \pm 0.002$, $\lg\beta_{\text{NiBet}} = 1.41 \pm 0.004$, $\lg\beta_{\text{NiOHBet}^-} = 2.47 \pm 0.003$,
 $\lg\beta_{\text{Cu Bet}} = 3.01 \pm 0.004$, $\lg\beta_{\text{NiOHBet}^-} = 3.03 \pm 0.001$.

Список литературы

1. Еричев В.П. // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: материалы Всерос. научно-практической конф. М.: 1999. С. 126–128
2. Osborne N. et al. // Exp. Eye Res. 1999. V. 69, P. 333–342.
3. Шилов А.М., Князева Л.В. // Рус. мед. журн. 2013. № 5. С.56–58.
4. Моисеев В. С. // Журнал Провизор. 2001. № 22. С.67–69.
5. Сусленникова В. М., Киселева Е. К. Руководство по приготовлению титрованных растворов. Л.: Химия, 1973. 144 с.
6. Buckley, MM; Goa, KL; Clissold, SP (July 1990). "Ocular betaxolol. A review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in glaucoma and ocular hypertension.". Drugs 40 (1): 75-90.

ACID-BASE BALANCE AND THE FORMATION OF COMPLEXES OF BIOMETALS WITH BETAXOLOL

**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 Ca^{2+} and Mg^{2+} 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 and ecological feasibility study.

Key words: *acid-base equilibrium, biometals, betaxolol, equilibrium constants, complexation.*

об авторах:

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

НОВИКОВА Виктория Владимировна – студентка 2 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета, novikovaviktori@yandex.ru.

ЦВЕТКОВА Илона Сергеевна – студентка 2 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета, ilonochkac@yandex.ru.

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

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