

На правах рукописи

ШАШКОВА СВЕТЛАНА ОЛЕГОВНА

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОМОЩЬЮ
ВИЗУАЛЬНОЙ И ПРИБОРНОЙ КУПРИМЕТРИИ

15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата фармацевтических наук

ТОМСК, 2004

Работа выполнена на кафедре аналитической и органической химии
ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия МЗ РФ»

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук, профессор
КОБЕЛЕВА Т.А.

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
КРАСНОВ Е.А.

Ведущая организация: Башкирский государственный медицинский
университет

Защита состоится « » _____ 2004г. в 14 часов на заседании
Диссертационного Совета Д 208.096.04 при Сибирском государственном
медицинском университете по адресу: 634004, г. Томск, ул. Кирова, д. 16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Сибирского
государственного медицинского университета

Автореферат разослан « » _____ 2004г.

Ученый секретарь Диссертационного
Совета, доктор химических наук,
профессор

Юсубов М.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время в области фармации одной из актуальных проблем является совершенствование существующих и разработка новых универсальных способов анализа лекарственных веществ с применением реакционно-способных, высокочувствительных и не дорогостоящих реактивов. Таким требованиям отвечает фармакопейный реагент сульфат меди (II), который может принимать участие в реакциях комплексообразования, осаждения, окисления-восстановления с различными классами соединений. Для количественного определения веществ в субстанции и лекарственных формах перспективно использование объемного титрования с фотометрическим детектированием или визуальной индикацией точки эквивалентного взаимодействия реагирующих компонентов. Однако в литературе приводится мало сведений о применении сульфата меди (II) для указанных целей. Поэтому, следует расширять и систематизировать теоретические представления о реакционной способности ионов меди с целью доказательства возможности использования $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в фармацевтическом анализе. Применение в качестве титранта сульфата меди (II) позволит количественно определять лекарственные вещества по фармакологически активной части молекулы, расширить ассортимент индикаторов для фиксирования точки эквивалентного взаимодействия реагентов, устранить недостатки официальных способов анализа (метод Кьельдаля, кислотно-основное титрование в неводной среде, нитритометрия, аргентометрия и др.). Кроме того, куприметрический анализ с фотометрическим детектированием точки эквивалентности позволит сочетать точность объемных и чувствительность оптических методов, что будет способствовать уменьшению затраты лекарственных веществ (форм) и времени на одно количественное определение.

Для разработки аспектов использования сульфата меди (II) в фармацевтическом анализе в качестве объектов исследования выбраны наиболее часто применяемые в медицинской практике соединения с различной химической структурой: производные пурина (азатиоприн, аллопуринол, рибоксин, теобромин, теofilлин, этаден, эуфиллин), пиримидина (гексамидин, метилурацил, пентоксил), amino-, карбоновых, полиаминокarбоновых кислот (ацетилцистеин, гистамина дигидрохлорид, гистидина гидрохлорид, глицин, кислота глутаминовая, кислота фолиевая, метотрексат, натрия цитрат, пентацин, тетацин-кальция, трилон Б, цистеин), сульфаниламидные соединения (норсульфазол, салазопиридазин, сульгин, сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфамонетоксин, сульфapiидазин, этазол).

Цель работы. Теоретически обосновать и практически подтвердить возможность использования сульфата меди (II) для количественного

определения лекарственных веществ объемным титрованием с фотометрическим детектированием и визуальным фиксированием точки эквивалентного взаимодействия компонентов реакционной смеси.

Основные задачи исследования. 1. Установить оптимальные условия реакций ионов меди (I) и (II) с изучаемыми соединениями.

2. Определить чувствительность взаимодействия сульфата меди (II) с лекарственными веществами, состав и свойства продуктов реакций.

3. Изучить кинетические и термодинамические параметры протекаемых химических процессов на этапе образования равновесных систем и активированных комплексов.

4. Построить теоретические кривые титрования лекарственных веществ раствором сульфата меди (II) в зависимости от условий проведения анализа.

5. Рассчитать индикаторные ошибки и подобрать индикаторы для проведения анализа.

6. Выбрать оптимальные условия куприметрического титрования объектов исследования и предложить способы количественного определения их в субстанции, лекарственных формах, используя фотометрическое и визуальное фиксирование точки эквивалентности.

7. Провести сравнительную оценку разработанных способов фармацевтического анализа изучаемых соединений с официальными.

Научная новизна. Изучены реакционная способность сульфата меди (II) по отношению к производным пурина, пиримидина, amino-, карбоновым, полиаминокарбоновым кислотам, сульфаниламидным соединениям, состав и свойства (цвет, температура плавления, УФ-спектры поглощения, растворимость, теплоты растворения, константы устойчивости и растворимости) продуктов исследуемых взаимодействий.

Установлены термодинамические (энергия Гиббса, энтальпия, энтропия, энтальпия растворения) и кинетические (порядок реакции, константа скорости, энергия активации, предэкспонента, экспонента, коэффициенты A и B уравнения Аррениуса) параметры реакций ионов меди (I) и (II) с лекарственными веществами на этапе образования равновесных систем и активированных комплексов.

Впервые определены реальные константы устойчивости комплексных соединений катионов меди и анионов объектов исследования с учетом активной доли последних и конкурирующих лигандов реакционной смеси.

Рассчитаны и построены кривые куприметрического титрования, выбраны индикаторы и буферные системы для проведения анализа.

Выбраны оптимальные условия и предложены способы количественного определения производных пурина, пиримидина, amino-, карбоновых, полиаминокарбоновых кислот, сульфаниламидных соединений куприметрическим титрованием с фотометрическим детектированием и визуальной индикацией точки эквивалентности.

Практическая значимость и внедрение результатов работы.

Предложены новые способы куприметрического титрования с приборной и визуальной индикацией точки эквивалентности ряда веществ производных пурина, пиримидина, амино-, карбоновых, полиаминокарбоновых кислот, сульфаниламидных соединений в субстанции и лекарственных формах, отличающиеся простотой выполнения, экспрессностью, достаточной чувствительностью и точностью.

Написан раздел «Куприметрическое титрование» совместно с авторами учебника «Бионеорганическая и аналитическая химия» (Изд-во Мандр. и К, Тюмень, 2003г., кн.2, 424с.), рекомендованного к изданию учебно-методическим объединением МЗ России (УМО-120 от 20.03.2003г.). Подготовлены и изданы методические рекомендации «Использование куприметрии в анализе лекарственных средств», которые внедрены в учебный процесс Курского (акт от 24 мая 2002г.), Башкирского (акт от 30 мая 2002г.) государственных медицинских университетов и Тюменской государственной медицинской академии (акт от 10.09.2002 г.).

Апробация и публикации результатов исследования. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 8 научных статьях (3 – в центральной печати), доложены на международной научной конференции «Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности» (Томск, 2000г.), межвузовской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Тюмень, 2001г.), международном симпозиуме «Медицина и охрана здоровья» (Тюмень, 2001г.), международном форуме «Аналитика и аналитики» (Воронеж, 2003г.).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 153 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, выводов и списка литературы. Диссертация проиллюстрирована 43 таблицами и 24 рисунками. Библиография включает 358 источников, из которых 124 на иностранных языках.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Тюменской государственной медицинской академии по проблеме, утвержденной МЗ РФ «Научные образования биофармацевтических, физико-химических и ресурсно-экономических исследований» (номер государственной регистрации 01990008252).

Положения, выдвигаемые на защиту. Результаты исследований по определению чувствительности, изучению состава продуктов реакций и установлению химизма взаимодействия лекарственных веществ с ионами меди (I) и (II).

Данные по изучению физических (цвет, температура плавления, отношение к органическим растворителям), физико-химических (объяснение

УФ-спектров поглощения и оптических характеристик) свойств полученных продуктов и расчету констант растворимости.

Исследования по установлению и объяснению термодинамических параметров (энергия Гиббса, энтальпия, энтропия, энтальпия растворения) и кинетических констант (порядок реакции, константа скорости, энергия активации, предэкспонента, экспонента, коэффициенты А и В уравнения Аррениуса) на этапе протекания химических процессов лекарственных соединений с ионами меди (I) и (II).

Исследования по определению констант устойчивости комплексных соединений ионов меди и анионов изучаемых лекарственных веществ с учетом активной доли последних и конкурирующих лигандов буферных систем.

Данные по расчету и построению кривых куприметрического титрования, выбору индикаторов, буферных растворов, установлению индикаторных ошибок.

Исследования по выбору оптимальных условий и разработке способов анализа изучаемых лекарственных средств куприметрическим титрованием с визуальной и фотометрической индикацией точки эквивалентности.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Реакции ионов меди (I) и (II) с лекарственными веществами. Изучение состава и свойств продуктов их взаимодействия

Реакционную способность сульфата меди (II) изучали применительно к производным пурина, пиримидина, amino-, карбоновых, полиаминокарбоновых кислот, сульфаниламидным соединениям (табл. 1). В результате исследований установили, что рибоксин, теобромин, теofilлин, этаден, метилурацил, пентоксил, производные сульфаниловой кислоты вступают в реакцию с ионами меди (I), остальные – меди (II), с образованием мало растворимых комплексных соединений. При взаимодействии гистамина дигидрохлорида, гистидина гидрохлорида, глицина, кислоты глутаминовой, натрия цитрата, пентамина, тетамина кальция и трилона Б с сульфатом меди (II) получают истинные растворы синего цвета. Изучив влияние концентрации растворов лекарственных веществ, сульфата меди (II), ионов гидроксония, восстановителя (аскорбиновая кислота - КА, гидросиламина гидрохлорид - ГАГХ), органических добавок на выход продуктов реакций выявили оптимальные условия их протекания (табл. 2, 3). Различная химическая структура объектов исследования требует определенных условий взаимодействия их с $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Наличие в реакционной смеси этилового спирта или ацетона приводит к уменьшению выхода продуктов реакций ионов меди (I) или (II) с лекарственными препаратами (исключение составляет цистеин).

Таблица 1

Условия приготовления растворов лекарственных веществ

Лекарственное вещество	C, моль/л	Масса, г/100мл	Растворитель
Производные пурина			
Азатиоприн	0,010	0,2773	0,2 моль/л р-р NaOH
Аллопуринол	0,020	0,2722	0,2 моль/л р-р NaOH
Рибоксин	0,020	0,5366	вода
Теобромин	0,020	0,3603	0,2 моль/л р-р NaOH
Теofilлин	0,020	0,3964	0,2 моль/л р-р NaOH
Этаден	0,020	0,5863	вода
Эуфиллин	0,050	1,2014	вода
Производные пиридина			
Гексамидин	0,040	0,8730	0,1 моль/л р-р NaOH (при t = 60-80° C)
Метилурацил	0,025	0,3153	вода
Пентоксил	0,030	0,4684	0,1 моль/л р-р NaOH
Производные amino-, карбоновых, полиаминокарбоновых кислот			
Ацетилцистеин	0,040	0,6528	вода
Гистамина дигидрохлорид	0,030	0,5523	вода
Гистидина гидрохлорид	0,030	0,5745	вода
Глицин	0,100	0,7507	вода
Кислота глутаминовая	0,050	0,7357	вода (при t = 60-80° C)
Кислота фолиевая	0,005	0,2207	0,1 моль/л р-р NaOH
Метотрексат	0,005	0,2272	0,1 моль/л р-р NaOH
Натрия цитрат	0,020	0,7143	вода
Пентацин	0,020	0,9948	вода
Тетацин-кальция	0,020	0,7484	вода
Трилон Б	0,020	0,7445	вода
Цистеин	0,010	0,1212	вода
Сульфаниламидные соединения			
Норсульфазол	0,005	0,1277	0,01 моль/л р-р NaOH
Салазопиридазин	0,005	0,2018	0,01 моль/л р-р NaOH
Сульгин	0,005	0,1161	0,01 моль/л р-р H ₂ SO ₄
Сульфадимезин	0,005	0,1392	0,01 моль/л р-р NaOH
Сульфадиметоксин	0,005	0,1551	0,01 моль/л р-р NaOH
Сульфамонетоксин	0,005	0,1403	0,01 моль/л р-р NaOH
Сульфапирдазин	0,005	0,1401	0,01 моль/л р-р NaOH
Этазол	0,005	0,1422	0,01 моль/л р-р NaOH

Таблица 2

Оптимальная концентрация восстановителя

№ п/п	Лекарственное вещество	С(КА), моль/л	Объем р-ра КА, мл	С(ГАГХ), моль/л	Объем р-ра ГАГХ, мл
1	Рибоксин	0,010	8,0	0,010	3,0
2	Теобромин	0,100	1,0	0,100	1,0
3	Теофиллин	0,100	1,5	0,100	1,0
4	Этаден	0,100	1,0	0,100	1,0
5	Метилурацил	0,050	10,0		
6	Пентоксил	0,050	1,0		
7	Норсульфазол			0,005	7,0
8	Салазопиридазин			0,005	9,0
9	Сульгин	0,005	2,0		
10	Сульфадимезин			0,005	5,0
11	Сульфадиметоксин			0,005	5,0
12	Сульфамонетоксин			0,005	7,0
13	Сульфапиридазин			0,005	7,0
14	Этазол			0,005	5,0

Фотометрическим способом установили, что реакции ионов меди с лекарственными веществами имеют достаточно высокую чувствительность (табл. 3). Открываемый минимум соединений составляет $2,40 \cdot 10^{-6}$ - $7,96 \cdot 10^{-5}$ г/мл. Это способствует значительному снижению затрат объектов исследования и реактивов, что имеет достаточно большое значение в фармацевтическом анализе.

Используя методы молярных отношений, изомолярных серий, ограниченно-логарифмический, отношения наклонов, прямой линии и фотометрического титрования, установили, что в выбранных оптимальных условиях лекарственные вещества реагируют с ионами меди (I) или (II) в молярном отношении 1:1, за исключением ацетилцистеина и цистеина (2:1). Соединения, полученные в результате изучаемых взаимодействий, имеют различную окраску (кремовую, желтую, желто-зеленую, зеленую, серую, фиолетовую), температуру плавления от 178° С до 306° С, нерастворимы в бензоле, четыреххлористом углероде (за исключением продукта реакции норсульфазола с Cu^{+}). Продукты взаимодействия ионов меди (I) или (II) с производными пурина, пиримидина, норсульфазолом, сульфапиридазином растворимы или мало растворимы в 1,0 моль/л растворе хлороводородной (серной) кислоты. Практически все синтезированные соединения нерастворимы в растворах щелочей, этаноле, хлороформе, ацетоне. Константы растворимости в воде комплексов ионов меди (I) или (II) с объектами исследования при 20° С имеют значения $1,10 \cdot 10^{-11}$ - $1,99 \cdot 10^{-8}$, а

растворимость их составляет $3,32 \cdot 10^{-6}$ - $1,41 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Наименьшая растворимость характерна для продуктов взаимодействия Cu^+ с производными сульфаниловой кислоты. По сравнению с ними, более растворимы комплексные соединения ионов меди с кислотой фолиевой, метилурацилом, метотрексатом и пентоксилем. Это можно объяснить присутствием в молекулах веществ достаточно большого числа аналитико-активных группировок (гидроксильной, карбоксильной), способствующих увеличению растворимости.

Таблица 3

Оптимальные значения pH среды и чувствительность реакций ионов меди (I) или (II) с лекарственными веществами

№ п/п	Лекарственное вещество	pH	Угловой коэф.(θ)	C_{\min} , г/мл
1	Азатиоприн	6,5-7,5	0,04	$4,56 \cdot 10^{-5}$
2	Аллопуринол	6,0-8,0	0,15	$1,32 \cdot 10^{-5}$
3	Рибоксин	6,5-7,5	0,05	$3,88 \cdot 10^{-5}$
4	Теобромин	6,0-8,0	0,08	$2,68 \cdot 10^{-5}$
5	Теофиллин	4,5-7,0	0,05	$4,00 \cdot 10^{-5}$
6	Этаден	5,5-8,0	0,03	$7,96 \cdot 10^{-5}$
7	Этилендиамин (в эуфиллине)	8,5-10,0		
8	Гексамидин	9,5-10,5	0,45	$4,32 \cdot 10^{-5}$
9	Метилурацил	10,0-11,0	0,63	$3,20 \cdot 10^{-6}$
10	Пентоксил	8,5-10,0	0,06	$3,36 \cdot 10^{-5}$
11	Ацетилцистеин	1,0-3,0	0,04	$4,85 \cdot 10^{-5}$
12	Гистамина дигидрохлорид	9,5-11,0	0,31	$6,40 \cdot 10^{-6}$
13	Гистидина гидрохлорид	9,0-11,0	0,28	$7,20 \cdot 10^{-6}$
14	Глицин	9,5-10,5	0,11	$1,82 \cdot 10^{-5}$
15	Кислота глутаминовая	9,0-11,0	0,17	$1,17 \cdot 10^{-5}$
16	Метотрексат	9,0-10,5	0,36	$5,60 \cdot 10^{-6}$
17	Цистеин	8,0-12,0	0,12	$1,58 \cdot 10^{-5}$
18	Норсульфазол	7,0-8,0	0,16	$1,24 \cdot 10^{-5}$
19	Салазопиридазин	7,0-8,0	0,13	$1,56 \cdot 10^{-5}$
20	Сульгин	9,5-10,5	0,38	$5,20 \cdot 10^{-6}$
21	Сульфадимезин	6,0-7,5	0,27	$7,60 \cdot 10^{-6}$
22	Сульфадиметоксин	7,0-8,5	0,22	$9,20 \cdot 10^{-6}$
23	Сульфамонетоксин	7,0-8,5	0,24	$8,40 \cdot 10^{-6}$
24	Сульфапиридазин	6,5-7,5	0,36	$5,60 \cdot 10^{-6}$
25	Этазол	7,0-8,5	0,12	$1,68 \cdot 10^{-5}$

Изучив спектры поглощения лекарственных веществ и продуктов взаимодействия их с ионами меди (I) или (II) сделали вывод, что вновь

синтезированные соединения относятся к комплексным. Химическая структура лигандов характеризуется наличием гетероатомов азота, в некоторых случаях и серы, имеющих не поделенную пару электронов и π -разрыхляющие молекулярные орбитали гетероциклических и ароматических колец. Гетероатомы включены в замкнутую систему сопряженных связей. Это обуславливает возможность возникновения различных связей между ионами меди и лигандами. С одной стороны происходит образование донорно-акцепторных σ -связей за счет не поделенных электронных пар азота (серы) и свободных 4s- и 4p-атомных орбиталей ионов меди. С другой стороны высокая электронная плотность на Cu^+ (Cu^{2+}) способствует делокализации d_{π} -электронов меди на π -разрыхляющие орбитали молекул органического соединения. Образующаяся π -связь дополняет σ -связь, что способствует упрочнению комплексов. Внедрение ионов меди в структуру анализируемых соединений, на основании вышеописанных эффектов, вызывает изменение интенсивности и положения максимумов поглощения лекарственных препаратов. Это наглядно видно из приведенных данных табл.4. Так, спектры поглощения комплексов ионов меди с метилурацилом и пентоксилем имеют максимум поглощения при одной и той же длине волны 263 нм и одинаковые значения удельного показателя поглощения. Это свидетельствует о том, что введение в комплекс меди (I) с метилурацилом в положение 5 гидроксометильной группировки не оказывает влияние на спектр поглощения. Полосы спектра поглощения комплексного соединения меди (II) с метотрексатом гипсохромно смещены на 5-6 нм. При этом проявляется ярко выраженный гипохромный эффект. Электронные спектры поглощения гексамидина, теобромина, теофиллина и продуктов реакций их с ионами меди отличаются по интенсивности, а по положению $\lambda_{\text{макс}}$ полос поглощения они идентичны. В данном случае, в растворе хлороводородной кислоты вероятно образуются тройные комплексы, состоящие из органического основания, ионов меди и хлорид-ионов. Это подтверждается литературными данными, из которых известно, что в галогенидах некоторых металлов неподеленная пара электронов, прочно связанная с соединением не может принимать участие в π -сопряжении лиганда и поэтому смещение максимума поглощения света не происходит. Характеризуя спектры поглощения комплексных соединений ионов меди с производными пурина, можно отметить следующее. Для полос спектров поглощения продуктов реакций ионов меди с аллопуринолом, азатиоприном, рибоксином, этаденом отмечается смещение $\lambda_{\text{макс}}$ на 4-31 нм в сторону длинных волн с изменением интенсивности поглощения, по сравнению с УФ-спектрами лекарственных

Оптические характеристики спектров поглощения лекарственных веществ и продуктов реакций их с ионами меди (I) или (II)

№ п/п	Лекарственное вещество			Продукт реакции	
	Название	● _{макс.} нм	$E_{1cm}^{1\%}$	● _{макс.} нм	$E_{1cm}^{1\%}$
1	Азатиоприн	213	1000	210	700
		280	620	286	470
2	Аллопуринол	205	800	205	650
		250	370	257	300
3	Рибоксин	249	420	217	460
4	Теобромин	204	825	204	730
		272	620	276	460
5	Теофиллин	206	700	205	600
		272	630	272	440
6	Этаден	220	420	224	1000
		281	480	287	770
7	Гексамидин	252	7,25	252	2,78
		258	9,00	258	3,75
		264	7,08	264	2,95
8	Метилурацил	260	714	263	189
9	Пентоксил	260	714	263	189
10	Кислота фолиевая	286	428	289	333
11	Метотрексат	246	533	240	107
		309	558	304	154
12	Норсульфазол	235	230	255	120
		328	30	328	45
13	Салазопиридазин	208	163	211	260
		355	130	255	80
14	Сульфадимезин	240	250	250	400
		320	4	327	32
15	Сульфадиметоксин	209	110	210	200
		242	92	245	28
		323	6	327	32
16	Сульфапиридазин	212	220	215	440
		307	500	310	1200
17	Этазол	211	119	242	300
		245	58		
		340	8	325	50

веществ. Кроме того, в спектре комплексного соединения ионов меди (I) с рибоксином появляется полоса в коротковолновой области с максимумом

поглощения при длине волны 217 нм, не характерная для лекарственного препарата. У спектров поглощения комплексных соединений меди (I) с производными амидов сульфаниловой кислоты имеется по 2-3 полосы, отличающиеся значениями оптических параметров. Для УФ-спектров продуктов реакций сульфата меди (II) с салазопиридазином, сульфадиметоксином и сульфапиридазином в присутствии восстановителя характерна первая полоса в области длин волн 210-215 нм, батохромно смещенная по сравнению с $\lambda_{\text{макс.}}$ лекарственных веществ. В спектрах комплексов меди (I) с сульфаниламидными соединениями имеются полосы с максимумом поглощения при 242-255 нм (за исключением продукта реакции Cu^+ с сульфапиридазином) и 310-328 нм. Они смещены в коротковолновую область на 3-20 нм, по сравнению с объектами исследования. Максимумы поглощения продукта взаимодействия ионов меди (I) с этазолом при 242 нм и 325 нм гипсохромно смещены относительно УФ-спектра лекарственного вещества. У синтезированного соединения реактива с салазопиридазином появляется полоса поглощения с $\lambda_{\text{макс.}} = 255$ нм, отсутствующая в спектре препарата, этазолом – исчезает первый максимум поглощения в области 211 нм, характерный для лиганда. Полосы спектров поглощения комплексных соединений ионов меди с производными амидов сульфаниловой кислоты (за исключением норсульфазола и сульфадиметоксина в области 240 нм) характеризуются гиперхромным эффектом с увеличением удельного показателя в 1,5 – 8,0 раз, по сравнению с данной оптической характеристикой лекарственных веществ.

Термодинамика и кинетика изучаемых химических реакций

Для получения более полной информации о взаимодействии ионов меди с лекарственными веществами провели исследования по изучению термодинамических и кинетических параметров происходящих процессов. При установлении термодинамических величин, фотометрическим способом определяли константы растворимости и растворимость (P) продуктов реакций в воде в температурном режиме 20⁰, 30⁰, 40⁰ С. По значениям растворимости комплексных соединений установили, что теплоты растворения их ($\Delta H_{\text{раств.}}$) находятся в пределах 30,03 – 121,31 кДж/моль⁻¹ (табл. 5). Следовательно, процесс растворения продуктов исследуемых реакций является эндотермическим и самопроизвольно протекать не может, так как энергетически более выгодно взаимодействие ионов меди (I) или (II) с лекарственными веществами. Для подтверждения высказанного предположения определяли термодинамические параметры реакций образования комплексных соединений: изменение свободной энергии (ΔG), энтальпию (ΔH), энтропию (ΔS). При их расчете использовали экспериментально установленные константы устойчивости ($\Delta \rho$) продуктов исследуемых взаимодействий (табл. 6). Полученные данные показали, что ΔG имеет отрицательные значения. Следовательно, изучаемые реакции протекают самопроизвольно в сторону образования труднорастворимых

соединений. Величины ΔG подтверждают, что взаимодействие ионов меди с лекарственными веществами происходит достаточно полно и практически до конца. Энергии Гиббса исследуемых реакций отличаются незначительно. Это показывает, что в результате их образуются вещества одинаковой природы. Цифровые данные энтальпии (табл. 6) позволяют отнести взаимодействия ионов меди с объектами исследований к экзотермическим процессам. Продукты таких реакций более устойчивы по сравнению с исходными веществами. Это подтверждает вывод о самопроизвольном образовании комплексных соединений. По значениям ΔG видно, что устойчивость продуктов изучаемых реакций при нагревании понижается. Это характерно для экзотермических процессов, в которых, по принципу Ле Шателье, с увеличением температуры равновесие смещается в сторону образования исходных веществ.

Таблица 5

Растворимость и теплоты растворения комплексных соединений ионов меди (I) или (II) с лекарственными веществами

№ п/п	Лекарственное вещество	Параметр			
		P, моль/л			$\Delta H_{\text{раств.}}$ кДж \cdot моль ⁻¹
		20 ⁰ C	30 ⁰ C	40 ⁰ C	
1	Гексамидин	$3,46 \cdot 10^{-5}$	$1,03 \cdot 10^{-4}$	$3,19 \cdot 10^{-4}$	84,69
2	Метилурацил	$1,41 \cdot 10^{-4}$	$2,33 \cdot 10^{-4}$	$3,10 \cdot 10^{-4}$	30,03
3	Пентоксил	$1,07 \cdot 10^{-4}$	$2,10 \cdot 10^{-4}$	$2,74 \cdot 10^{-4}$	35,85
4	Кислота фолиевая	$7,23 \cdot 10^{-5}$	$1,44 \cdot 10^{-4}$	$2,33 \cdot 10^{-4}$	44,61
5	Метотрексат	$8,67 \cdot 10^{-5}$	$1,54 \cdot 10^{-4}$	$2,17 \cdot 10^{-4}$	34,98
6	Норсульфазол	$3,32 \cdot 10^{-6}$	$1,00 \cdot 10^{-5}$	$2,30 \cdot 10^{-5}$	73,79
7	Салазопиридазин	$3,32 \cdot 10^{-6}$	$6,56 \cdot 10^{-5}$	$8,00 \cdot 10^{-5}$	121,31
8	Сульфадимезин	$4,12 \cdot 10^{-6}$	$2,79 \cdot 10^{-5}$	$3,00 \cdot 10^{-5}$	75,69
9	Сульфамонетоксин	$3,32 \cdot 10^{-6}$	$2,83 \cdot 10^{-5}$	$5,48 \cdot 10^{-5}$	106,89
10	Этазол	$3,61 \cdot 10^{-5}$	$9,00 \cdot 10^{-5}$	$2,17 \cdot 10^{-4}$	68,38

Таблица 6

Константы устойчивости комплексных соединений ионов меди (I) или (II) с лекарственными веществами и термодинамические параметры их образования

№ п/п	Комплексное соединение ионов меди с:	Ω		$-\Delta G, \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$		$-\Delta H, \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	$-\Delta S, \text{Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$	
		20° С	40° С	20°С	40°С		20° С	40° С
1	гексамидином	$8,33 \cdot 10^8$	$0,98 \cdot 10^7$	49,98	41,84	169,37	407,47	407,44
2	метилурацилом	$5,03 \cdot 10^7$	$1,04 \cdot 10^7$	43,15	42,00	60,09	57,82	57,80
3	пентоксилом	$8,77 \cdot 10^7$	$1,33 \cdot 10^7$	44,50	42,64	71,91	93,55	93,51
4	кислотой фолиевой	$1,91 \cdot 10^8$	$1,84 \cdot 10^7$	46,40	43,48	89,21	146,11	146,10
5	метотрексатом	$1,33 \cdot 10^8$	$2,12 \cdot 10^7$	45,52	43,85	70,01	83,58	83,58
6	норсульфазолом	$9,09 \cdot 10^1$	$1,87 \cdot 10^9$	61,40	55,49	148,06	295,77	295,75
7	салазопиридазином	$9,09 \cdot 10^1$	$1,56 \cdot 10^8$	61,40	49,04	242,76	618,98	618,91
8	сульфадимезином	$5,88 \cdot 10^1$	$1,11 \cdot 10^9$	60,34	54,14	151,34	310,58	310,54
9	сульфамонотоксинамом	$9,09 \cdot 10^1$	$3,33 \cdot 10^8$	61,40	51,01	213,85	520,31	520,26
10	этазолом	$7,69 \cdot 10^8$	$2,13 \cdot 10^7$	49,79	43,86	136,73	296,72	296,71

Значительное различие величин ΔS (табл. 6) реакций образования внутрикомплексных соединений ионов меди с лекарственными веществами можно объяснить особенностями химического строения органической части молекул. Проведенные исследования показали, что энтропия изучаемых взаимодействий практически не изменяется с повышением температуры, так как продукты их имеют достаточно большие величины констант устойчивости.

На основании полученных экспериментальных данных можно сделать вывод, что взаимодействие ионов меди (I) и (II) с объектами исследований по термодинамическим параметрам соответствуют реакциям, которые можно применять для количественного определения лекарственных веществ. Однако в фармацевтическом анализе предпочтение отдают быстрым реакциям. Поэтому, в дополнение к исследованиям термодинамики, изучили кинетику процессов образования комплексных соединений меди.

О быстроте взаимодействия ионов меди с изучаемыми объектами судили по величинам констант скоростей, энергий активации (E) реакций, которые определяли после установления фотометрическим способом их порядка. Выявили, что взаимодействия ионов меди с лекарственными веществами

описываются кинетическим уравнением псевдопервого порядка. По тангенсам углов наклона прямых графической зависимости натурального логарифма оптической плотности от времени протекания реакций при 20⁰-40⁰ С рассчитали константы скоростей реакций. Их величины находятся в пределах $0,69 \cdot 10^{-3} - 9,20 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ (табл. 7). Это свидетельствует о том, что реакции сульфата меди (II) с изучаемыми соединениями протекают достаточно быстро. Скорость их возрастает с повышением температуры от 20⁰ до 40⁰ С в 1,8 – 3,1 раза. Близкие величины констант скоростей реакций характеризуют одинаковую природу образующихся продуктов.

По значениям k определили энергию активации образования комплексных соединений ионов меди с лекарственными веществами (25,88 – 43,24 кДж/моль), показывающую какой минимальной избыточной энергией должна обладать молекула, чтобы быть способной к химическому взаимодействию. Реакции ионов меди (I) или (II) с объектами исследования характеризуются низкими величинами энергии активации, поэтому скорость их незначительно меняется от температуры, что характерно для быстрых взаимодействий. Следовательно сульфат меди (II) является перспективным реактивом для фармацевтического анализа.

Проведенные исследования позволили рассчитать коэффициенты А и В уравнения Аррениуса реакций ионов меди с лекарственными веществами (табл. 7). Это имеет практическую и теоретическую значимость, так как по ним можно рассчитывать константы скоростей взаимодействия сульфата меди (II) с объектами исследования при любой температуре. Коэффициент А позволяет определять значения предэкспоненты и экспоненты уравнения Аррениуса (A_0 , \mathcal{E}). Согласно проведенных расчетов установили, что доля результативных соударений, которые завершаются взаимодействием ионов меди с лекарственными веществами при температуре 20 – 40⁰ С, равна $1,95 \cdot 10^{-8} - 4,80 \cdot 10^{-5}$ (табл. 7). Это так же свидетельствует о том, что изучаемые реакции протекают достаточно быстро с возможной фиксацией их скорости. Предэкспоненциальный множитель уравнения Аррениуса для исследуемых взаимодействий имеет значения от $0,83 \cdot 10^2 \text{ с}^{-1}$ до $356,78 \cdot 10^2 \text{ с}^{-1}$. Эти величины соответствуют числу соударений молекул с учетом их химического строения, обуславливающего пространственные препятствия. Вероятность нужной ориентации молекул в момент соударения, определяющая долю столкновений реагирующих соединений, выражается энтропией активации (\mathcal{S}^*). Для изучаемых взаимодействий \mathcal{S}^* находится в пределах от $-232,65 \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$ до $-224,93 \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$. Энтропия активации имеет отрицательные значения, потому что количество способов ориентаций,

Кинетические параметры исследуемых взаимодействий

№ п/п	Лекарственное вещество	t° С	Параметр					σ
			$k \cdot 10^{-3}, \text{с}^{-1}$	E, кДж \cdot моль ⁻¹	A	B	$A_0 \cdot 10^2, \text{с}^{-1}$	
1	Гексамидин	20	2,02	25,88	4,43	3116,76	0,83	$2,43 \cdot 10^{-5}$
		40	3,99					$4,80 \cdot 10^{-5}$
2	Метилурацил	20	1,15	42,02	10,51	5062,05	356,78	$3,23 \cdot 10^{-8}$
		40	3,47					$9,71 \cdot 10^{-8}$
3	Пентоксил	20	0,99	37,98	8,68	4569,41	58,43	$1,69 \cdot 10^{-7}$
		40	2,68					$4,59 \cdot 10^{-7}$
4	Кислота фолиевая	20	0,69	43,24	10,49	5207,28	352,91	$1,95 \cdot 10^{-8}$
		40	2,14					$6,08 \cdot 10^{-8}$
5	Норсульфа- зол	20	2,78	26,58	5,03	3197,02	1,53	$1,83 \cdot 10^{-5}$
		30	4,03					$2,62 \cdot 10^{-5}$
		40	5,60					$3,66 \cdot 10^{-5}$
6	Салазопири- дазин	20	1,85	30,00	6,01	3608,37	4,07	$0,45 \cdot 10^{-5}$
		30	2,68					$0,67 \cdot 10^{-5}$
		40	4,07					$0,99 \cdot 10^{-5}$
7	Сульфадиме- зин	20	4,30	28,99	6,46	3486,89	6,37	$1,01 \cdot 10^{-5}$
		30	6,52					$1,45 \cdot 10^{-5}$
		40	9,20					$1,83 \cdot 10^{-5}$
8	Сульфамо- нометоксин	20	1,67	26,58	4,51	3203,03	0,91	$2,62 \cdot 10^{-5}$
		30	2,38					$3,66 \cdot 10^{-5}$
		40	3,35					$1,03 \cdot 10^{-5}$
9	Этазол	20	2,68	27,98	5,27	3365,41	2,63	$1,50 \cdot 10^{-5}$
		30	4,02					$2,14 \cdot 10^{-5}$
		40	5,60					$2,43 \cdot 10^{-5}$

приводящих к протеканию реакций, меньше общего числа возможных ориентаций молекул сульфата меди (II) и лекарственных веществ.

Исследования по изучению кинетических параметров реакций образования комплексных соединений ионов меди с лекарственными препаратами показали, что энергия активации превышает кинетическую энергию более чем в 10 раз. Следовательно, изучаемые взаимодействия не нарушают максвелл-больцмановского распределения частиц по энергиям и

активированные комплексы некоторое время находятся в равновесии с молекулами исходных реагентов. Это позволило рассчитать энтальпию (ΔH^*) и свободную энергию (ΔG^*). Для изучаемых реакций процессы образования активированных комплексов характеризуются величиной ΔH^* равной 23,28–40,80 кДж/моль⁻¹. Положительные значения энтальпии активации показывают, что исследуемые реакционные системы стремятся к упорядочению. Свободная энергия активации позволяет судить, как ведут себя переходные комплексы в процессе химического взаимодействия. Для изучаемых реакций она имеет значения 91,45–111,22 кДж/моль⁻¹. Положительные величины свободной энергии активации свидетельствуют о том, что активированные комплексы стремятся превратиться в комплексные соединения ионов меди с лекарственными веществами, так как при отрицательных значениях ΔG^* переходные комплексы могли бы перейти в состояние исходных компонентов.

Результаты исследований свидетельствуют о достаточно быстром протекании взаимодействия ионов меди (I) или (II) с изучаемыми соединениями, благодаря образованию активированных комплексов. Это необходимо для проведения количественного анализа лекарственных веществ объемным титрованием с визуальной или фотометрической фиксацией точки эквивалентности.

Анализ изучаемых лекарственных препаратов куприметрическим методом с фотометрическим детектированием точки эквивалентности

По рассчитанным и построенным теоретическим кривым фотометрического титрования производных пурина раствором сульфата меди (II) с учетом изученных соотношений реагирующих компонентов и найденных цифровых значений констант растворимости продуктов реакций, выявили, что анализ с достаточной точностью можно проводить в пределах концентраций лекарственных веществ и титранта равных 0,005 – 0,050 моль/л при добавлении первой порции раствора сульфата меди (II) в половинном объеме от теоретически необходимого.

На основании экспериментальных данных установили пределы значений pH, содержания объектов исследования в пробе, концентрации восстановителя, объем этилового спирта, при которых получают кривые титрования, позволяющие фиксировать точку эквивалентного взаимодействия лекарственного вещества и титранта при минимальной ошибке измерения оптической плотности. Выбранные оптимальные условия куприметрического титрования изучаемых соединений с фотометрической индикацией точки эквивалентности позволили разработать способы количественного определения их в субстанции. Статистическая обработка полученных данных показала, что относительная ошибка анализа составляет $\pm 0,33 - 1,44$ % (табл. 8) при затрате времени на одно определение от 3 мин

до 20 мин и содержании лекарственного вещества от 0,32 мг до 19,32 мг в пробе.

Разработанные способы применили для анализа изучаемых соединений в лекарственных формах. Установили, что вещества, используемые в качестве наполнителей при таблетировании, антиоксиданты и соединения, применяемые для изотонирования растворов, не мешают проведению количественного определения.

Предлагаемые способы титрования объектов исследования раствором сульфата меди (II) дают возможность анализировать вещества по фармакологически активной части молекулы, имеют достаточную точность, устраняют недостатки официальных методов анализа. Кроме того, их использование позволяет снизить затрату изучаемых соединений на одно количественное определение в 3 – 13 раз, лекарственных форм в 2 – 34 раза и время проведения анализа в 2 – 15 раз, по сравнению с методиками нормативной документации. Используя куприметрическое титрование с фотометрическим детектированием точки эквивалентности можно проводить испытания на однородность дозирования и определение соединений в одной терапевтической дозе. Следовательно, разработанные способы титрования могут быть успешно использованы в работе ОТК заводов, контрольно-аналитических лабораторий для проведения фармацевтического анализа изучаемых соединений с применением высокорекреационного, недорогого реактива сульфата меди (II).

Куприметрическое титрование соединений с визуальной фиксацией точки эквивалентности

Для разработки методик анализа комплексонов (пентамина, тетамина-кальция, трилона Б), производных amino- и карбоновых (гистидина гидрохлорида, глицина, кислоты глутаминовой, метионина, натрия цитрата), сульфаниловой (норсульфазола, сульфадимезина, сульфадиметоксина, сульфамонетоксина, сульфацидазина, этазола) кислот рассчитывали и строили теоретические кривые титрования с учетом влияния pH среды, природы буферного раствора, активной доли лиганда, определяли индикаторные ошибки.

Таблица 8

Результаты статистической обработки данных количественного определения лекарственных веществ титрованием раствором сульфата меди (II)
($n = 10$, $\sigma = 0,95$)

Лекарственное вещество	Время реакции после добавления титранта		Метрологические характеристики				
	первой порции	очередной порции	$\bar{W}, \%$	S_w	m_{σ}	$\mp A, \%$	$\sigma, \%$
Азатиоприн	10-20с	10-20с	99,08	0,25	0,56	0,57	99,08 \mp 0,56
Аллопуринол	1 мин	1 мин	99,61	0,18	0,41	0,41	99,61 \mp 0,41
Рибоксин	2 мин	1 мин	99,21	0,37	0,82	0,83	99,21 \mp 0,82
Теобромин	1 мин	1 мин	99,79	0,17	0,40	0,40	99,79 \mp 0,40
Теofilлин	1 мин	20-30с	99,76	0,22	0,50	0,50	99,76 \mp 0,50
Этаден	2 мин	1 мин	99,56	0,26	0,59	0,59	99,56 \mp 0,59
Этилендиамин	5-10с	5-10с	15,96	0,10	0,23	1,44	15,96 \mp 0,23
Теofilлин (в эуфиллине)	1 мин	20-30с	82,15	0,43	0,97	1,18	82,15 \mp 0,97
Гексамидин	10-15с	10-15с	99,59	0,24	0,55	0,55	99,59 \mp 0,55
Метилурацил	1 мин	1 мин	98,90	0,18	0,41	0,41	98,90 \mp 0,41
Пентоксил	2 мин	2 мин	99,25	0,24	0,54	0,55	99,25 \mp 0,54
Ацетилцистеин	1 мин	1 мин	99,61	0,36	0,80	0,81	99,61 \mp 0,80
Гистамина дигидрохлорид	5-10с	5-10с	99,14	0,20	0,48	0,48	99,14 \mp 0,48
Гистидина гидрохлорид	5-10с	5-10с	99,10	0,23	0,55	0,55	99,10 \mp 0,55
Глицин	5-10с	5-10с	99,90	0,26	0,59	0,59	99,90 \mp 0,59
Кислота глутаминовая	5-10с	5-10с	100,00	0,20	0,47	0,47	100,00 \mp 0,47
Кислота фолиевая	20-30с	20-30с	99,59	0,28	0,63	0,63	99,59 \mp 0,63
Метотрексат	20-30с	20-30с	99,39	0,15	0,34	0,35	99,39 \mp 0,34
Цистеин	2 мин	1 мин	99,09	0,33	0,74	0,75	99,09 \mp 0,74
Норсульфазол	3 мин	2 мин	99,46	0,27	0,61	0,61	99,46 \mp 0,61
Салазопиридазин	2 мин	1 мин	99,49	0,31	0,71	0,71	99,49 \mp 0,71
Сульгин	3 мин	2 мин	100,88	0,19	0,42	0,41	100,88 \mp 0,42
Сульфадимезин	2 мин	1 мин	99,61	0,41	0,94	0,94	99,61 \mp 0,94
Сульфадиметоксин	1 мин	1 мин	99,88	0,35	0,79	0,79	99,88 \mp 0,79
Сульфамониметоксин	2 мин	1 мин	99,57	0,14	0,33	0,33	99,57 \mp 0,33
Сульфапиридазин	2 мин	2 мин	100,35	0,27	0,62	0,61	100,35 \mp 0,62
Этазол	3 мин	2 мин	99,51	0,36	0,80	0,81	99,51 \mp 0,80

В результате реакции сульфата меди (II) с гистидина гидрохлоридом, глицином, натрия цитратом, пентацином, тетацином-кальция, трилоном Б, образуются комплексные соединения с константами устойчивости (β) $1,79 \times 10^{15}$ - $3,16 \times 10^{21}$ (табл. 9). По их значениям строили кривые титрования, как показано на рисунке. Однако при количественном анализе объектов исследования необходимо соблюдать ряд условий. Например, создавать определенные значения pH реакционной смеси с помощью буферных растворов. Поэтому для построения реальных кривых куприметрического титрования использовали значения кажущихся констант устойчивости ($\beta^{\text{с}}$), которые устанавливали экспериментально (табл. 10) или рассчитывали по формулам с учетом активной доли протонируемых и конкурирующих лигандов при различных значениях pH среды. Полученные данные показали, что, по сравнению с теоретической, на реальной кривой скачок значительно уменьшается. Так, при титровании 50,0 мл 0,05 моль/л раствора тетацина-кальция (трилона Б) 0,05 моль/л раствором сульфата меди (II) в присутствии ацетатной буферной системы (pH = 5,0), величина скачка на кривой уменьшается с 10,9 до 2,65 единиц pCu и точка эквивалентности смещается в область pCu = 5,92. Это свидетельствует о том, что в реальных условиях сложнее подобрать индикаторы для фиксирования точки эквивалентного взаимодействия реагирующих веществ, позволяющие проводить анализ с низкой погрешностью.

Полученные результаты по расчету и построению кривых титрования показали, что пентацин, тетацин-кальция и трилон Б количественно можно определять с относительной ошибкой не превышающей $\pm 0,1$ % в среде ацетатного (pH = 4,0-6,0), фосфатного (pH = 7,0), боратного (pH = 8,0-10,0) и аммиачного (pH = 10,0) буферного раствора. Наибольшие скачки на кривых титрования лекарственных соединений наблюдаются в присутствии фосфатной и боратной буферной систем. Куприметрическое титрование пентацина нельзя проводить в среде ацетатного буфера с pH = 4,0, из-за отсутствия на кривой скачка титрования (pH = 4,60 - 4,70). Ввиду высокой способности цитрат-ионов к протонированию, анализ натрия цитрата следует осуществлять только при наличии боратного буферного раствора при pH среды от 8,0 до 9,0. В этом случае область скачка на кривой титрования имеет значения pCu 4,60 - 6,67 и 4,60 - 6,49, а точка эквивалентности - 5,64 и 5,55, соответственно. Куприметрическое титрование глицина можно проводить при pH = 9,0 (боратный буфер) и pH = 7,0 (фосфатный буфер). В среде же боратной буферной системы при pH = 10,0 анализировать лекарственный препарат не следует, так как область скачка на кривой титрования уменьшается до 1,39 единиц pCu. Проведенные исследования по расчету и построению кривых титрования позволили установить, что куприметрически можно анализировать гистидина гидрохлорид в среде боратного буфера (pH = 8,0 - 10,0), а кислоту глутаминовую - только в присутствии боратной буферной системы при pH = 8,0 - 9,0. Титрование изучаемых аминокислот раствором

Таблица 9

Константы устойчивости комплексных соединений ионов меди (II) с
лекарственными веществами

Лекарственное вещество	δ	$\lg \delta$	Реальные условия			
			Буферная система	pH	δ^ξ	$\lg \delta^\xi$
Гистидина гидрохлорид	$2,57 \cdot 10^1$ 7	17,41	Фосфатная	7,0	$9,86 \cdot 10^{14}$	14,99
			Боратная	8,0	$1,08 \cdot 10^{16}$	16,03
				9,0	$5,08 \cdot 10^{15}$	15,74
				10,0	$2,75 \cdot 10^{14}$	14,44
Глицин	$1,79 \cdot 10^1$ 5	15,25	Фосфатная	7,0	$2,70 \cdot 10^{12}$	12,43
			Боратная	8,0	$2,78 \cdot 10^{13}$	13,44
				9,0	$1,58 \cdot 10^{13}$	13,20
				10,0	$5,21 \cdot 10^{11}$	11,72
Натрия цитрат	$1,00 \cdot 10^1$ 8	18,00	Фосфатная	7,0	$7,26 \cdot 10^8$	8,86
			Боратная	8,0	$9,29 \cdot 10^9$	9,97
				9,0	$6,18 \cdot 10^9$	9,79
				10,0	$1,30 \cdot 10^9$	9,11
Пентацин	$3,16 \cdot 10^2$ 1	21,50	Ацетатная	4,0	$1,01 \cdot 10^8$	8,00
				5,0	$1,27 \cdot 10^{10}$	10,10
				6,0	$3,18 \cdot 10^{12}$	12,50
			Фосфатная	7,0	$1,81 \cdot 10^{16}$	16,26
			Боратная	8,0	$1,51 \cdot 10^{18}$	18,18
				9,0	$3,92 \cdot 10^{18}$	18,59
				10,0	$8,22 \cdot 10^{17}$	17,91
			Аммиачная	10,0	$4,03 \cdot 10^{12}$	12,61
Тетрацин-кальция (трилон Б)	$6,31 \cdot 10^1$ 8	18,80	Ацетатная	4,0	$3,63 \cdot 10^8$	8,56
				5,0	$3,53 \cdot 10^{10}$	10,55
				6,0	$2,22 \cdot 10^{12}$	12,35
			Фосфатная	7,0	$2,75 \cdot 10^{15}$	15,44
			Боратная	8,0	$3,24 \cdot 10^{16}$	16,51
				9,0	$2,03 \cdot 10^{16}$	16,31
				10,0	$2,87 \cdot 10^{15}$	15,46
			Аммиачная	10,0	$1,41 \cdot 10^{10}$	10,15

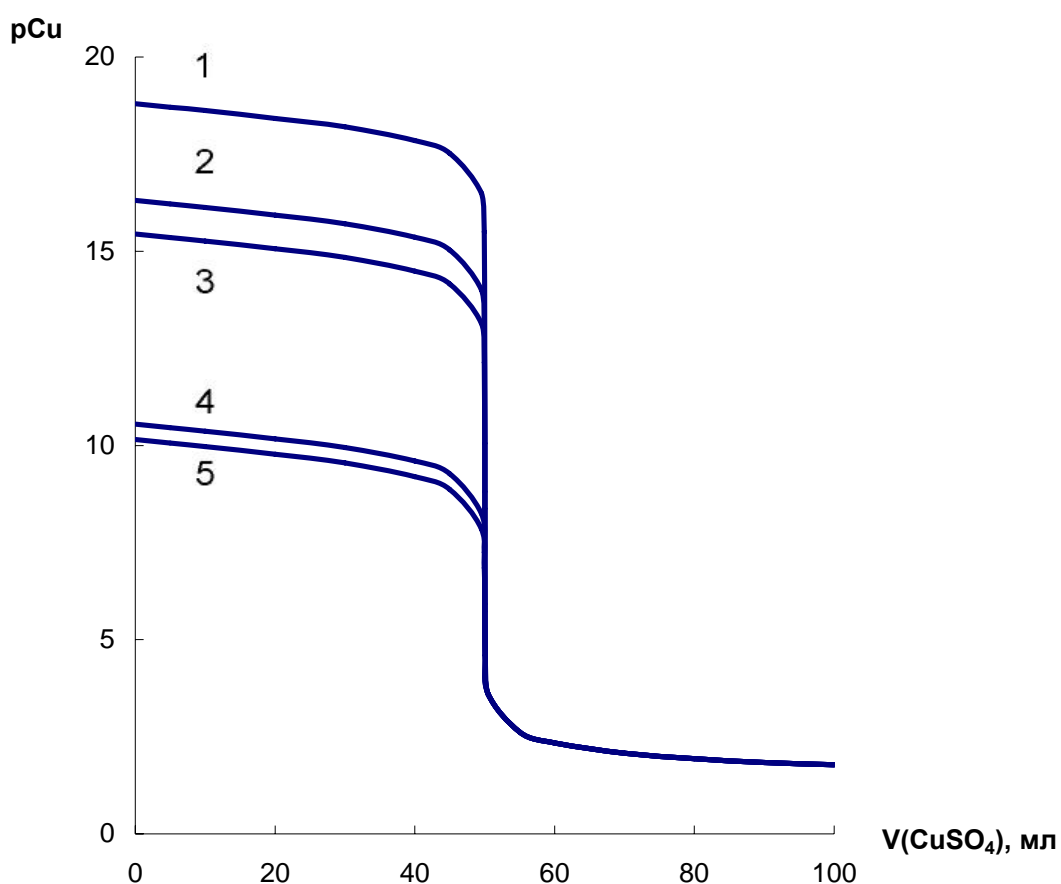


Рис. Кривые титрования тетраамина-кальция (трилона Б) раствором сульфата меди (II).

1- теоретическая кривая.

Буферная система:

2 - боратная рН = 9,0; 3 – фосфатная рН = 7,0;

4 – ацетатная рН = 5,0; 5 – аммиачная рН = 10,0

Таблица 10

Константы устойчивости комплексных соединений ионов меди (I) с лекарственными веществами

Лекарственное вещество	Ω^{ξ}	$\lg \Omega^{\xi}$
Норсульфазол	$2,69 \cdot 10^9$	9,43
Сульфадимезин	$4,27 \cdot 10^9$	9,63
Сульфадиметоксин	$2,04 \cdot 10^{10}$	10,31
Сульфамометоксин	$6,21 \cdot 10^9$	9,79
Сульфапиридазин	$1,16 \cdot 10^{10}$	10,06
Этазол	$1,50 \cdot 10^9$	9,18

сульфата меди (II) лучше всего проводить при значении рН среды 8,0, так как на кривых титрования наблюдается наибольший скачок. Это позволяет

увеличить точность анализа, унифицировать методику куприметрического титрования лекарственных веществ и расширить ассортимент индикаторов для фиксирования точки эквивалентности.

Рассчитывая кривые куприметрического титрования сульфаниламидных соединений установили, что анализ объектов исследования можно проводить с использованием 0,01 – 0,10 моль/л растворов сульфата меди (II). При этом величина скачка титрования увеличивается с возрастанием константы устойчивости комплексного соединения и концентрации реагирующих веществ.

Для куприметрического титрования изучаемых соединений использовали металлхромные индикаторы, так как они обладают достаточно большой чувствительностью по сравнению с другими металл-индикаторами. Анализ в присутствии ацетатного буферного раствора можно проводить с добавлением в реакционную смесь пирогаллового или бромпирогаллового красного, в среде фосфатного, боратного или аммиачного буфера - кислотного хромового темно-синего, хромотропа 2В, беррилона II. При этом в конце титрования окраска анализируемого раствора меняется с красной на синюю или сине-фиолетовую. Показатель титрования или интервал перехода окраски указанных индикаторов при определенных значениях pH среды, входят в область скачков рассчитанных кривых куприметрического определения лекарственных веществ. На примере анализа сульфаниламидных соединений при pH = 8,0 в присутствии хромотропа 2В установили, что на индикаторную ошибку титрования концентрация сульфата меди (II) влияет незначительно. Рассчитав ошибки куприметрического титрования (ОТ) лекарственных веществ в присутствии мурексида, пирокатехинового фиолетового, хромотропа 2В установили, что индикаторная ошибка достаточно мала ($1,36 \cdot 10^{-2}$ - $7,84 \cdot 10^{-7}$) и поэтому практически не влияет на погрешность анализа. Меньшее значение ОТ имеет в среде фосфатной и боратной буферной системы, что учитывали при разработке методик количественного определения изучаемых соединений в субстанции и лекарственных формах.

Проведенные исследования позволили установить оптимальные условия анализа и разработать методики куприметрического титрования пентацина, тетамина-кальция, трилона Б, гистидина гидрохлорида, глицина, кислоты глутаминовой, метионина, натрия цитрата, норсульфазола, сульфадимезина, сульфадиметоксина, сульфамонетоксина, сульфапиридазина, этазола в субстанции и лекарственных формах. Результаты статистической обработки показали, что количественное определение изучаемых объектов можно проводить с относительной ошибкой $\pm 0,23 - 0,92$ % при затрате времени на один анализ 3 – 5 мин. Предлагаемые способы куприметрического титрования лекарственных веществ с визуальной фиксацией точки эквивалентности просты в выполнении, доступны, не требуют больших затрат времени и реактивов. Кроме того, полученные данные показали, что количественное определение сульфаниламидных соединений разработанным способом можно проводить

при различном соотношении их со стрептоцидом (продукт гидролиза лекарственных веществ), так как с последним не реагируют ионы одновалентной меди. В случае же применения нитритометрии получаются завышенные результаты, вследствие титрования суммы компонентов анализируемой смеси. Это показывает преимущество предлагаемого способа анализа объектов исследования перед официальным методом.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что лекарственные препараты производные пурина, пиримидина, сульфаниламидные соединения вступают в химическую реакцию с ионами меди (I) и (II), образуя трудно растворимые комплексные соединения. При взаимодействии производных amino-, карбоновых и полиаминокарбоновых кислот с $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ получаются растворимые комплексные соединения. Определены оптимальные концентрации ионов гидроксония, сульфата меди (II), восстановителей (аскорбиновая кислота, гидроксиламина гидрохлорид) и органических добавок (этанол, ацетон) на выход продуктов химических реакций и рассчитана их чувствительность ($C = 2,40 \cdot 10^{-6} - 7,96 \cdot 10^{-5}$ г/мл).

2. Методами изомольярных серий, молярных отношений, ограниченно-логарифмическим, прямой линии, отношения наклонов, фотометрического титрования установлен состав реагирующих компонентов, предложен химизм изучаемых реакций и рассчитаны титры сульфата меди (II) по исследуемым соединениям.

3. Синтезированы продукты исследуемых взаимодействий и определены их физические свойства (цвет, температура плавления, отношение к растворителям). Изучены УФ-спектры поглощения комплексных соединений, объяснен механизм поглощения света, рассчитаны оптические характеристики и константы растворимости.

4. Рассчитаны теплоты растворения продуктов реакций при температурах 20°, 30°, 40°C. Показано, что процесс растворения является эндотермическим ($\Delta H_{\text{раств.}} = 30,03 - 121,31$ кДж·моль⁻¹), самопроизвольно протекать не может, так как энергетически более выгодно взаимодействие ионов меди (I) и (II) с лекарственными соединениями.

5. Определены термодинамические параметры реакций образования комплексных соединений. Показано, что близкие значения энергии Гиббса свидетельствуют о получении веществ одинаковой природы. Отрицательные значения энтальпии (от -242,76 до -60,09 кДж·моль⁻¹) и энтропии (от -618,98 до -57,80 Дж·К⁻¹·моль⁻¹) позволяют отнести взаимодействие ионов меди с объектами исследований к экзотермическим процессам, самопроизвольно протекающим в сторону образования продуктов реакций.

6. Установлен порядок и рассчитаны кинетические константы изучаемых реакций при температурах 20°, 30°, 40°C. Низкие значения

энергии активации ($25,88-43,24$ кДж·моль⁻¹) свидетельствуют о быстрых взаимодействиях, константа скорости которых ($k = 0,69 \cdot 10^{-3} - 9,20 \cdot 10^{-3}$ с⁻¹) незначительно меняется от изменения температуры. Показано, что скорость изучаемых реакций подчиняется закону Аррениуса, согласно которого рассчитана доля результативных соударений катионов меди с анионами лекарственных веществ ($\alpha = 1,95 \cdot 10^{-8} - 4,80 \cdot 10^{-5}$), подтверждающая быстроту протекания химических процессов с возможной фиксацией их скорости.

7. Рассчитаны значения энтальпии ($23,28-40,80$ кДж·моль⁻¹), энтропии (от $-232,65$ до $-224,93$ Дж·К⁻¹·моль⁻¹), свободной энергии активации ($91,45-111,22$ кДж·моль⁻¹) на этапе образования активированных комплексов. Показано, что положительные значения энтальпии и свободной энергии активации свидетельствуют об упорядочении реакционных систем, стремлении активированных комплексов превратиться в хелатные соединения ионов меди с лекарственными веществами, а низкие величины энтропии соответствуют скорости протекания химических реакций.

8. Рассчитаны и построены теоретические кривые титрования ряда соединений раствором сульфата меди (II) с приборной индикацией точки эквивалентности. Установлено, что лекарственные препараты рационально титровать с достаточной точностью $0,005 - 0,050$ моль/л растворами титранта, прибавляя объем первой порции их в половинном количестве от теоретически рассчитанного.

9. Выбраны оптимальные условия куприметрического анализа лекарственных соединений с фотометрическим детектированием, предложены способы анализа их в субстанции и лекарственных формах с относительной ошибкой анализа равной $\pm 0,33-1,44\%$ и затрате исследуемого вещества от $0,32$ мг до $19,32$ мг.

10. Установлены реальные константы устойчивости комплексных соединений с учетом активной доли анализируемого вещества и конкурирующих лигандов буферных систем. Рассчитаны, построены кривые куприметрического титрования производных аминок-, полиаминокарбоновых кислот, сульфаниламидных соединений в зависимости от рН среды, выбраны индикаторы и установлены индикаторные ошибки.

11. Определены оптимальные условия анализа и разработаны методики куприметрического титрования с визуальной индикацией точки эквивалентности пентамина, тетамина-кальция, трилона Б, гистидина гидрохлорида, глицина, кислоты глутаминовой, метионина, натрия цитрата, сульфаниламидных соединений в субстанции ($A = \pm 0,23-0,92\%$, затрата времени на анализ $3-5$ мин) и лекарственных формах.

12. Проведена сравнительная оценка предлагаемых способов анализа с официальными. Показано, что титрование лекарственных средств раствором сульфата меди (II) с фотометрическим и визуальным фиксированием точки эквивалентности позволяет устранить недостатки количественного определения объектов исследования по методикам нормативной документации. Во многих случаях имеется преимущество по

затрате исследуемых соединений, времени на проведение анализа и объективности получаемых результатов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Сичко А.И. Применение куприметрии в анализе тетацина-кальция / А.И. Сичко, Т.А. Кобелева, С.О. Шашкова // Научный вестник Тюменской медицинской академии. - Тюмень, 2000. - №1. - С. 72-74.

2. Куприметрическое определение лекарственных средств объемным и фотометрическим титрованием / А.И. Сичко, Т.А. Кобелева, С.О. Шашкова и др. // Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности: Матер. Междунар. науч. конф. - Томск, 2000. - С. 111-112 .

3. Кинетические параметры взаимодействий ряда лекарственных веществ с сульфатом меди / С.О. Шашкова, Е.М. Шаповалова, Т.А. Угрюмова и др. // Медицина и охрана здоровья: Междунар. Симпозиум. - Тюмень, 2001. - С. 100.

4. Шашкова С.О. Термодинамика реакций ионов меди (I) и (II) с лекарственными веществами / С.О. Шашкова // Научный вестник Тюменской медицинской академии. - Тюмень, 2000. - №4. - С. 37.

5. Фотометрический анализ лекарственных веществ с использованием сульфата меди (II) / С.О. Шашкова, А.И. Сичко, Т.А. Кобелева, Т.А. Угрюмова // Научный вестник Тюменской медицинской академии. - Тюмень, 2000. - №4. - С. 37.

6. Сичко А.И. Использование соединений меди в анализе лекарственных средств / А.И. Сичко, Т.А. Кобелева, С.О. Шашкова // Тюменский медицинский журнал. - Тюмень, 2001. - №1. - С. 57-60.

7. Шашкова С.О. Анализ лекарственных соединений куприметрическим титрованием в сочетании с фотометрией / С.О. Шашкова // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины: Матер. XXXV юбилейной межвуз. науч. конф. - Тюмень, 2001. - С. 111-113.

8. Шашкова С.О. Теоретические и практические аспекты куприметрии в анализе лекарственных средств / С.О. Шашкова, А.И. Сичко, Т.А. Кобелева // Аналитика и аналитики: Междунар. Форум. - Воронеж, 2003. - Том II. - С. 388.

Шашкова Светлана Олеговна

Совершенствование фармацевтического анализа некоторых лекарственных средств с помощью визуальной и приборной куприметрии

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Подписано к печати 25.06.2004г. Тираж 100 экз. Заказ № 133 / 2004
Ксерокс ТГМА Усл. печ. л. 1.0
Лицензия № Г-0389 от 01.04.1999 г.
Тюмень ул. Одесская, 54