

Е. В. Нижникова, А. П. Подтероб

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМОСТЕЙ СОЛЕЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИНОВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Белорусский государственный университет, Минск

Понятие “физиологически активные амины” охватывает широкий класс веществ, характер воздействия которых на организм человека многофункционален и сложен. Сюда относят средства, действующие на периферические медиаторные процессы (адреномиметик эфедрин, холинолитик платифиллин, антигистаминный препарат димедрол), средства, действующие на ЦНС (нейролептик аминазин, снотворное фенобарбитал), средства, действующие на чувствительные нервные окончания (местный анестетик новокаин), наркотические анальгетики (кодеин), спазмолитики (дибазол, папаверин), антисептические средства (хлорид триметилоктадециламмония, хлорид цетилпиридиния, биглюконат хлоргексидина) и др. [1].

Многообразие способов применения физиологически активных аминов обуславливает их активное использование в медицинской практике. Это, в свою очередь, требует наличия методов как качественного, так и количественного анализа подобного типа соединений.

В этой связи хотелось бы отметить важность разработки метода определения произведения растворимости (ПР) осадков, образованных катионами физиологически активных аминов и анионами кислот-осадителей (ТФБ⁻, Ріс⁻ и т.д.).

Осаждение часто используется для качественного обнаружения физиологически активных аминов. Накопление банка данных по ПР осадков физиологически активных аминов с анионами осадителей позволило бы качественно характеризовать присутствие соответствующего амина в анализируемом объекте.

В литературе описывается фотометрическая методика определения ПР пикратных и тетрафенилборатных солей физиологически активных аминов [2].

Задачей данного исследования являлась разработка новой альтернативной методики расчета величин ПР с помощью ИСЭ в варианте потенциометрического титрования. ИСЭ с поливинилхлоридными мембранами, пластифицированными эфирами фталевой кислоты, хорошо зарекомендовали себя в анализе физиологически активных аминов [3] и, в частности, ПАВ-антисептиков [4], поэтому были использованы в ходе данной работы для решения поставленной задачи.

Экспериментальная часть

В настоящей работе в качестве физиологически активных аминов были использованы разрешенные к медицинскому применению [1] ПАВ-антисептики: хлорид цетилпиридиния ч. (I), 20 %-ный раствор биглюконата хлоргексидина (II) (для наружного применения, концерн “Укрмедбиопрот”). Содержание основного вещества в водных растворах, приготовленных на основе указанных препаратов, проверяли методом осадительного потенциометрического титрования

тетрафенилборатом натрия (ТФБNa) с использованием электродной пары ИСЭ — хлоридсеребряный электрод сравнения (ЭВЛ — 1МЗ.1). Изменения потенциала регистрировали иономером ЭВ-74 приблизительно через 1 мин после прибавления очередной порции титранта. Использовали бюретку с ценой деления 0,02 мл. Вблизи точки эквивалентности титрант прибавляли порциями по 0,1 мл. Точную концентрацию ТФБNa устанавливали при осадительном потенциометрическом титровании раствора КСl с использованием пленочного К-валиномицинового электрода в качестве индикаторного.

Пластифицированные дибутилфталатом поливинилхлоридные мембраны ИСЭ с триоктилсульфоокислотой в качестве катионообменника готовили согласно [3]. Концентрация катионообменника в мембране в расчете на дибутилфталат составляет $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

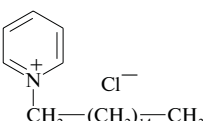
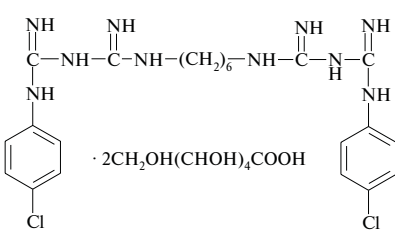
На основании результатов титрования растворов ПАВ-антисептиков ТФБNa строили кривые титрования (рис. 1 и 2). По кривым титрования определяли $E_{т.э}$ — потенциал электрода в точке эквивалентности. Наклон электродной функции θ для каждого ИСЭ определяли по соответствующему градуировочному графику. Для построения градуировочных графиков было приготовлено 4 раствора II с концентрациями, лежащими в диапазоне $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, а в случае I — 5 растворов в диапазоне $1 \cdot 10^{-5} - 2 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Располагая полученными данными, можно рассчитать ПР тетрафенилборатных солей цетилпиридиния и хлоргексидина и их растворимости без учета ионной силы раствора.

Формулы ПАВ-антисептиков, приведенные в табл. 1, указывают на то, что в случае образования тетрафенилборатной соли цетилпиридиния соотношение

Таблица 1

Используемые в работе ПАВ-антисептики

Название	Формула
N-цетилпиридинийхлорид	
1,6-Бис-[5-(n-хлорфенил)бигуанидо]гексана биглюконат	

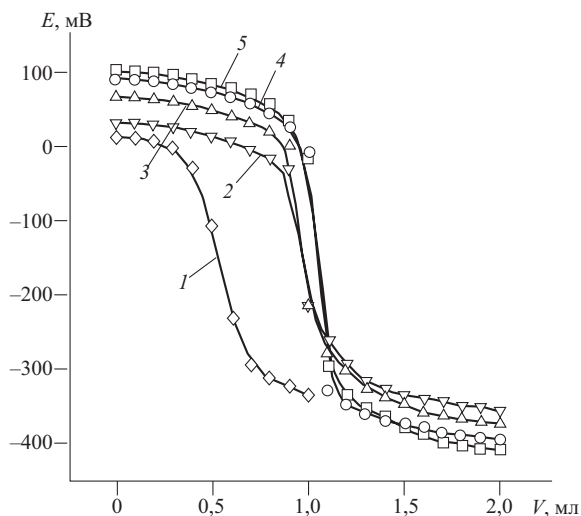


Рис. 1. Кривые титрования растворов цетилпиридиний хлорида 0,001 М раствором ТФБНа: 1 — $C_{\text{ПАВ-антисептика}} = 9,30 \cdot 10^{-6}$ М, 2 — $1,84 \cdot 10^{-5}$ М, 3 — $4,59 \cdot 10^{-5}$ М; 0,005 М раствором ТФБНа: 4 — $9,60 \cdot 10^{-5}$ М, 5 — $2,02 \cdot 10^{-4}$ М.

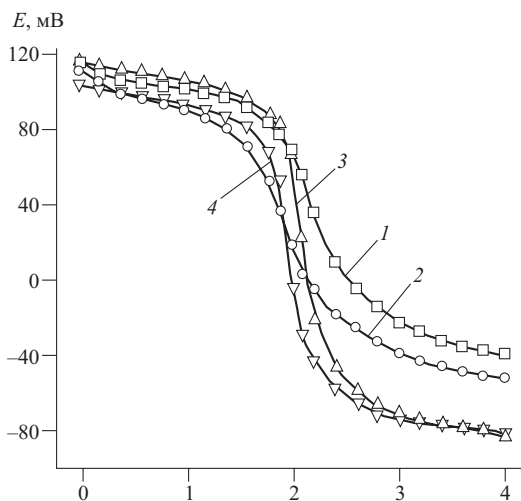


Рис. 2. Кривые титрования растворов хлоргексидина биглюконата 0,001 М раствором ТФБНа: 1 — $C_{\text{ПАВ-антисептика}} = 1,06 \cdot 10^{-4}$ М, 2 — $2,40 \cdot 10^{-4}$ М; 0,005 М раствором ТФБНа: 3 — $5,00 \cdot 10^{-4}$ М, 4 — $9,60 \cdot 10^{-4}$ М.

катион – анион в составе осадка 1:1, хлоргексидина — 1:2. Определим вид уравнения для нахождения величин ПР солей различного состава. Рассмотрим два варианта:

1. Соль состава $\text{KtAn}(1:1)$. В точке эквивалентности: $\text{KtAn} \rightleftharpoons \text{Kt}^+ + \text{An}^-$. Формула для нахождения ПР в этом случае имеет следующий вид:

$$\text{ПР} = [\text{Kt}^+][\text{An}^-] = [\text{Kt}^+]^2. \quad (1)$$

Равновесные концентрации $[\text{Kt}^+]$, $[\text{An}^-]$ выражаются в моль/л. Растворимость соли S (моль/л) рассчитывается по формуле:

$$S = [\text{Kt}^+] = \sqrt{\text{ПР}}. \quad (2)$$

Уравнение Нернста для нулевой точки (до начала титрования) и в точке эквивалентности:

$$E_0 = E^0 + \theta \lg C_0, \quad (3)$$

$$E_{\text{т.э}} = E_0 + \theta \lg \sqrt{\text{ПР}}, \quad (4)$$

где E_0 и $E_{\text{т.э}}$ — электродные потенциалы нулевой точки и точки эквивалентности, E^0 — стандартный электродный потенциал, θ — наклон градуировочного графика, C_0 — исходная концентрация катиона ПАВ-антисептика. В уравнении 4 равновесная концентрация катиона ПАВ-антисептика над осадком выражена через ПР.

Путем несложных преобразований из (3) и (4) получаем уравнение для связи разности потенциалов с ПР:

$$\frac{\Delta E}{\theta} = \lg C_0 - \frac{1}{2} \lg \text{ПР}, \quad (5)$$

или

Таблица 2
Исходные данные для определения ПР и растворимости тетрафенилбората цетилпиридиния ($M = 623,77$)

C_0 , моль/л	$2,02 \cdot 10^{-4}$	$9,60 \cdot 10^{-5}$	$4,59 \cdot 10^{-5}$	$1,84 \cdot 10^{-5}$	$9,30 \cdot 10^{-6}$
E_0 , мВ	102	92	67	30	15
pC_0	3,69	4,02	4,34	4,74	5,03
ΔE , мВ	250	244	217	183	165
$\Delta E/\theta$	3,57	3,49	3,10	2,61	2,36

$$\frac{\Delta E}{\theta} = \frac{1}{2} p\text{ПР} - pC_0. \quad (6)$$

2. Соль состава $\text{KtAn}_2(1:2)$. Вывод уравнения осуществляется аналогичным способом. В точке эквивалентности: $\text{KtAn}_2 \rightleftharpoons \text{Kt}^{2+} + 2\text{An}^-$. Нахождение растворимостей основано на следующей системе уравнений:

$$\text{ПР} = [\text{Kt}^{2+}][\text{An}^-]^2, [\text{An}^-] = 2[\text{Kt}^{2+}], \text{ПР} = 4[\text{Kt}^{2+}]^3 \quad (7)$$

$$S = [\text{Kt}^{2+}] = \sqrt[3]{\frac{\text{ПР}}{4}}. \quad (8)$$

Уравнение Нернста для нулевой точки (до начала титрования) и в точке эквивалентности:

$$E_0 = E^0 + \theta \lg C_0, \quad (9)$$

$$E_{\text{т.э}} = E^0 + \theta \lg \left(\sqrt[3]{\frac{\text{ПР}}{4}} \right). \quad (10)$$

Из (9) и (10) получаем:

$$\frac{\Delta E}{\theta} = \lg C_0 - \lg \left(\sqrt[3]{\frac{\text{ПР}}{4}} \right), \quad (11)$$

или

$$\frac{\Delta E}{\theta} = 0,2 + \frac{1}{3} p\text{ПР} - pC_0. \quad (12)$$

Построив по экспериментальным данным соответствующие уравнениям (6) и (12) графики $\Delta E/\theta = f(pC_0)$, из величины отсекаемого на оси ординат отрезка найдем значения ПР. Растворимости солей связаны с ПР соотношениями (2) и (8).

Таблица 3
Исходные данные для определения ПР и растворимости тетрафенилбората хлоргексидина ($M = 1145,9$)

C_0 , моль/л	$1,06 \cdot 10^{-4}$	$2,40 \cdot 10^{-4}$	$5,00 \cdot 10^{-4}$	$9,60 \cdot 10^{-4}$
E_0 , мВ	134	146	155	168
pC_0	3,97	3,62	3,30	3,02
ΔE , мВ	110	122	131	144
$\Delta E/\theta$	3,50	3,89	4,17	4,64

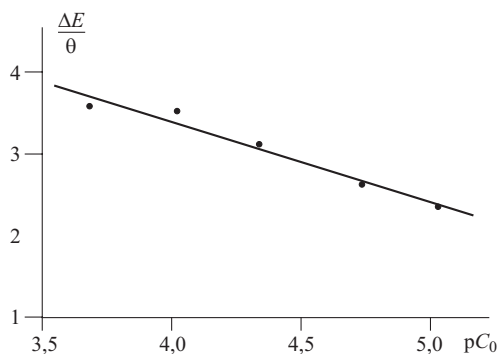


Рис. 3. Зависимость $\Delta E/\theta - pC_0$ для тетрафенилбората цетилпиридиния.

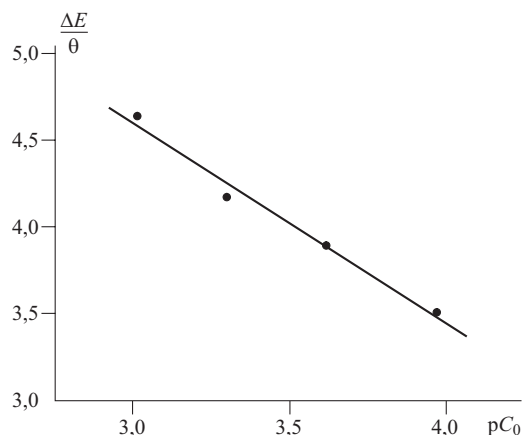


Рис. 4. Зависимость $\Delta E/\theta - pC_0$ для тетрафенилбората хлоргексидина.

Результаты и их обсуждение

Описанная выше методика определения произведений растворимости может быть применена для установления соответствующей величины всех физиологически активных аминов, образующих нерастворимые осадки с анионами кислот-осадителей. Накопление банка данных по ПР такого типа осадков позволило бы усовершенствовать процедуру обнаружения, разделения и анализа физиологически активных аминов.

В настоящей работе определялись ПР двух солей: тетрафенилбората цетилпиридиния и тетрафенилбората хлоргексидина. Необходимые для определения величины объединены в табл. 2, 3. Значения ПР приведены в табл. 4.

На рис. 3, 4 представлены графики зависимости $\Delta E/\theta = f(pC_0)$ для каждой соли. Значение ПР находили из величины отсекаемого на оси ординат отрезка. Прямую строили по методу наименьших квадратов.

Сравнивать величины ПР рассматриваемых солей некорректно, т.к. соли имеют различный состав, но можно сравнить растворимости солей, которые связаны с ПР соотношениями (2) и (8). Исходя из рассчитанных растворимостей тетрафенилборат цетилпиридиния в 3 раза лучше растворим, чем тетрафенилборат хлоргексидина. Соль цетилпиридиния растворима лучше вследствие нескольких причин. Во-первых, масса катиона цетилпиридиния почти в два раза меньше, чем у катиона хлоргексидина. Во-вторых, при образовании осадка в случае цетилпиридиния к катиону добавляется один ТФБ⁻, а в случае двухзарядного катиона хлоргексидина — два. Образующийся во втором случае осадок тяжелее и объемнее, а потому выпадает при меньшей концентрации катионов.

Таблица 4

Результаты определения ПР тетрафенилборатных солей цетилпиридиния и хлоргексидина

Определяемые величины	Тетрафенилборат цетилпиридиния	Тетрафенилборат хлоргексидина
ПР	$2 \cdot 10^{-15}$	$2 \cdot 10^{-24}$
p ПР	14,7	23,7
S , моль/л	$5 \cdot 10^{-8}$	$8 \cdot 10^{-9}$
S , мг/л	$3,1 \cdot 10^{-2}$	$1,0 \cdot 10^{-2}$

В фотометрической методике величины ПР рассчитываются по значениям равновесных концентраций аниона осаждаемой формы амина, определяемых по оптическому поглощению водной фазы, находящейся в равновесии с осадком, согласно [2]. В предложенной потенциометрической методике основным инструментом исследования является ИСЭ, обратимый к катиону соответствующего физиологически активного амина. В целом фотометрические методики анализа физиологически активных аминов [2, 5] наряду с химическими и микробиологическими [6–9] отличаются сложностью и трудоемкостью. Потенциометрия же зарекомендовала себя как удобный и быстрый метод исследования процессов с участием физиологически активных аминов [10–12]. В этой связи представляет интерес изучение возможностей ее использования для решения проблемы определения ПР свежесожденных солей физиологически активных аминов.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1–2, Гамта, Вильнюс (1994).
2. A. J. Dill, O. Popovych, *J. Chem. Eng. Data*, **14**(2), 240–243 (1969).
3. В. А. Репин, В. В. Егоров, Г. Л. Старобинец, *Журн. аналит. химии*, **43**(7), 1318–1322 (1988).
4. В. В. Егоров, В. А. Репин, В. Е. Капуцкий, *Журн. аналит. химии*, **51**(10), 1080–1082 (1996).
5. И. Ф. Зиминая, В. Е. Капуцкий, *Коллоидн. журн.*, **56**(4), 503–508 (1994).
6. Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих, *Органический анализ*, Химия, Ленинград (1981).
7. *Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм*, Н. П. Максюткина, Ф. Е. Каган, Ф. А. Митченко и др. (ред.), Здоровье, Киев (1976).
8. Л. И. Погодина, *Анализ многокомпонентных лекарственных форм*, Вышэйшая школа, Минск (1985).
9. *Пособие по химическому анализу лекарств*, Кулешова М. И. (ред.), Медицина, Москва (1974).
10. М. А. Зареченский, А. Н. Гайдукевич, Е. Г. Кизим, *Фармация*, **37**(4), 88–92 (1988).
11. А. П. Подтероб, Е. В. Зубец, Е. И. Янковский, *Мат. междунар. конф. молодых ученых и студентов "Сахаровские чтения 2001 года: экологические проблемы XXI века"*, Минск (2001), с. 186.
12. А. П. Подтероб, В. В. Егоров, Е. И. Янковский, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(5), 33–36 (2002).

Поступила 03.02.03.