

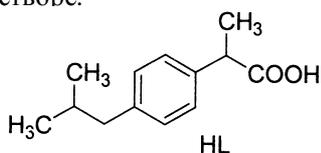
УДК 542.61:543.42:546.562:615.1

О.И. Желтвай, В.П. Антонович, И.И. Желтвай

КОМПЛЕКСЫ МЕДИ (II) С МАКРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ТЕТРАМИНАМИ — РЕАГЕНТЫ ДЛЯ ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИБУПРОФЕНА

Показано, что в интервале значений pH водной фазы 8—12 комплексы меди (II) с макроциклическими тетраминами Куртиса экстрагируются хлороформными растворами ибупрофена в виде окрашенных ионных ассоциатов с максимумом поглощения при 540 нм. Оптическая плотность экстрактов пропорциональна концентрации ибупрофена в интервале 0.1—2 мг/мл, что использовано для разработки методики его количественного определения в таблетированных формах.

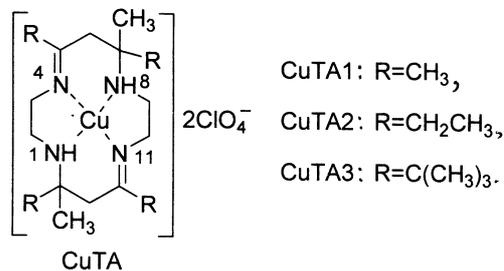
Ибупрофен [2-(4-изобутилфенил) пропионовая кислота] (HL) относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов и широко используется в медицинской практике. Для теста "количественное определение" в его субстанции многие фармакопеи рекомендуют метод pH-потенциометрического титрования, основанный на реакции нейтрализации гидроксидом натрия карбоксильной группы ибупрофена [1—3]. Этот метод не всегда применим к таблетированным формам и многокомпонентным препаратам, так как некоторые из них содержат вспомогательные вещества кислотного характера. Ибупрофен хорошо растворим в хлороформе и легко может быть количественно выделен из различных лекарственных форм сложного состава. Поэтому представляется целесообразным разработать простую и доступную методику его количественного определения непосредственно в хлороформном растворе.



Известно, что ионы меди (II) образуют с карбоновыми кислотами окрашенные в сине-зеленый цвет комплексы, которые экстрагируются различными органическими растворителями [4]. Это свойство использовано [5] для разработки методики экстракционно-фотометрического определения ибупрофена в виде его медного комплекса. Недостатки этой методики состоят в том, что оптимальные условия экстракции соблюдаются в очень узком интервале значений pH, а интенсивность окраски аналитической формы не очень велика. Необходимо

отметить, что определение ибупрофена в виде координационного соединения относится к так называемым "обратным" задачам, где в роли аналитического реагента выступают ионы *d*-металла (M^{n+}), а светопоглощение комплекса, связанное с *d-d*-переходами центрального иона, тем выше, чем меньше соотношение $M^{n+}:L$. В отличие от "прямых" задач (фотометрическое определение металлов), где чувствительность, как правило, улучшается с увеличением соотношения $M^{n+}:L$, в "обратных" задачах светопоглощение аналитических форм тем выше, чем больше ионов *d*-металла связывает определяемый лиганд.

Куртисом [6, 7] обнаружена неожиданная реакция конденсации кетонов с алифатическими диаминами, приводящая к образованию ненасыщенных циклических тетраминов, обладающих высокой комплексообразующей способностью по отношению к ионам 3*d*-металлов. В частности, 5,7,7,12-, 14,14-гексаметил-1,4,8,11-тетраазациклотетрадека-4,11-диен образует с ионами меди (II) водорастворимый, устойчивый и ярко окрашенный комплекс (CuTA) красного цвета, пригодный для фото-



метрического определения меди в присутствии кобальта и никеля [8]. Некоторые органические сое-

динения анионного характера, в том числе капроновая или бромкапроновая кислоты, образуют с CuTA1 растворимые в хлороформе ионные ассоциаты, что было использовано для разработки различных вариантов экстракционно-фотометрического определения меди и никеля [9, 10]. Было найдено, что CuTA2 лучше извлекается указанными кислотами в хлороформ по сравнению с CuTA1, что было объяснено большей степенью его гидрофобности. Учитывая, что комплекс CuTA3 должен обладать еще большей гидрофобностью (за счет увеличения количества метильных групп), мы исследовали указанный ряд макроциклических комплексов меди как возможных реагентов для экстракционно-фотометрического определения ибупрофена.

Макроциклические тетрамины синтезировали на матрице перхлората меди (II) и получали в виде готовых медных комплексов (CuTA1–3). При этом руководствовались методикой, изложенной в [11], с некоторыми изменениями: 20 г $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 200 мл этанола и при перемешивании прибавляли 20 мл концентрированного аммиака. Образовавшийся голубой осадок $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{ClO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ фильтровали и высушивали. К полученному аммиачному комплексу меди прибавляли 150–200 мл ацетона (для получения медного комплекса CuTA1) или метилэтилкетона (для получения медного комплекса CuTA2) или метилизобутилкетона (для получения медного комплекса CuTA3). Смесь кипятили 1 ч, после охлаждения добавляли 16 мл этилендиамина и кипятили еще 24 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры растворитель отгоняли на ротаторном испарителе. CuTA1 и CuTA2 выделяли добавлением абсолютного этанола [11], а для получения CuTA3 остаток после удаления метилизобутилкетона растворяли в 200 мл воды и многократно встряхивали с хлороформом до его полного обесцвечивания. В дальнейшей работе использовали водный раствор CuTA3, не выделяя его в твердом виде.

Экстракцию ($V(\text{H}_2\text{O}) = V(\text{CHCl}_3) = 10$ мл) проводили в градуированных пробирках с притертыми пробками. После разделения фаз органический слой фильтровали через бумажный фильтр с приблизительно 200 мг безводного сульфата натрия. Спектры поглощения записывали на спектрофотометре Perkin-Elmer Lambda 9, ИК-спектры растворов в хлороформе регистрировали на спектрометре Specord-75 IR в кюветах толщиной 0.16 см и окошками из NaCl. Значения pH измеряли на иономере ЭВ-74 со стеклянным и хлорсеребряным электродами, титрование проводили с помощью

многофункциональной автоматической бюретки OP-930/1 Radelkis, Венгрия (точность отсчета объема 0.002 мл).

В работе использовали ибупрофен, выделенный из таблеток Ибупрофен-Дарница (ЗАО Фармацевтическая фирма Дарница) растворением их в хлороформе с последующим фильтрованием и упариванием растворителя. Полученный продукт дважды перекристаллизовывали из хлороформа. pH-Потенциометрическим титрованием установлено, что содержание основного вещества (ибупрофена)

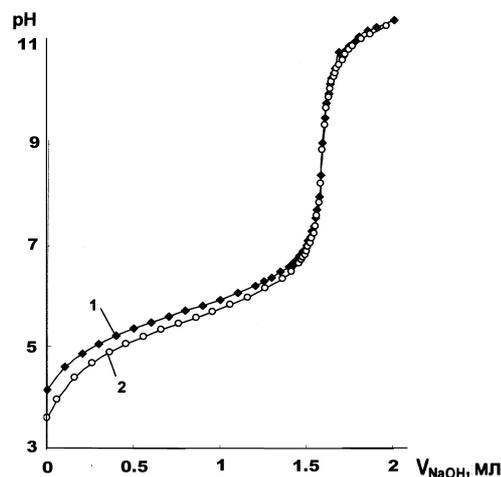


Рис. 1. Кривые pH-потенциометрического титрования ибупрофена в отсутствие (1) и в присутствии (2) макроциклического комплекса CuTA1. $C_{\text{NaOH}} = 0.1$ М, $V = 30$ мл, $V_{\text{MeOH}} = 50$ %, ибупрофен — 0.15 ммоль, CuTA1 — 0.1 ммоль, $\mu = 0.1$ (NaClO_4), $t = 22$ °С.

составляло 99.92 ± 0.03 %. Ввиду плохой растворимости ибупрофена в воде для титрования использовали водно-метанольный раствор, содержащий 50 % об. CH_3OH . Из кривой титрования 1 (рис. 1) по методу Гендерсона–Хассельбаха [12] была вычислена константа кислотной диссоциации ибупрофена ($\text{p}K_{\alpha} = 5.69 \pm 0.02$, $t = 22$ °С, $\mu = 0.1$ (NaClO_4), 50 % MeOH). Кривая титрования раствора, содержащего ибупрофен и макроциклический комплекс CuTA1, расположена в более кислой среде, что свидетельствует о вытеснении протонов из молекулы ибупрофена в результате комплексообразования с CuTA1. Обработка буферного участка кривой титрования в интервале значений pH 4–6 методом Бьеррума [13] дает функцию образования, по которой можно судить о наличии в водно-метанольной среде малопрочного комплекса с соотношением CuTA1 : L = 1:1 ($\lg K = 2.38$).

При встряхивании водных растворов макроциклических комплексов CuTA1–3 с хлороформным

раствором ибупрофена органический слой окрашивается в красный цвет за счет образования ионного ассоциата и перехода части макроциклического комплекса меди в органическую фазу. Красная окраска водной фазы при этом уменьшается.

Спектры поглощения водных растворов бинарных комплексов CuTA1-3 в видимой области состоят из широкой полосы *d-d*-перехода иона меди (II) с максимумом при длине волны $\lambda=510-535$ нм. В хлороформном экстракте этот максимум сдвигается в длинноволновую область (рис. 2). Величина этого сдвига ($\Delta\lambda$) падает в ряду CuTA1—CuTA2—CuTA3 и в такой же последовательности существенно снижаются значения молярных коэффициентов поглощения хлороформных экстрактов ионного ассоциата с ибупрофеном (табл. 1).

Изучено влияние pH водной фазы на светопоглощение ассоциатов ибупрофена с комплексами CuTA. Из данных, приведенных на рис. 3, видно, что при различных соотношениях CuTA1 : ибупрофен оптическая плотность экстрактов возрастает в интервале значений pH 6—8, затем остается постоянной в широком интервале pH, вплоть до сильнощелочной области. Эти данные согласуются с результатами pH-потенциометрического титрова-

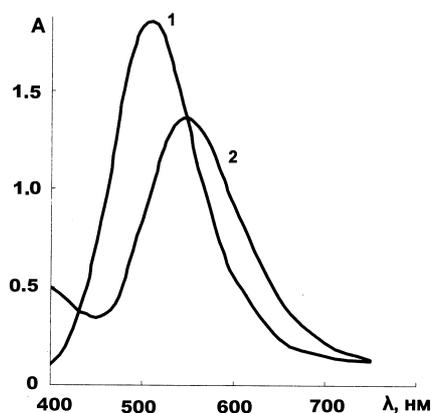


Рис. 2. Спектры поглощения водного раствора CuTA1 (1) и его хлороформного экстракта с ибупрофеном (2).

Т а б л и ц а 1

Фотометрические характеристики водных растворов CuTA и их хлороформных экстрактов с ибупрофеном

Соединение	$\lambda_{\text{макс, в'}}$ нм	$\epsilon_{\text{в}}$	$\lambda_{\text{макс, о'}}$ нм	$\epsilon_{\text{о}}$	$\Delta\lambda$
CuTA ₁	510	110	544	130	34
CuTA ₂	535	120	554	60	19
CuTA ₃	535	125	550	35	15

ния (рис. 1), согласно которым полная ионизация ибупрофена происходит при $\text{pH}>8$. Постоянство оптической плотности ионного ассоциата в щелочной области свидетельствует об отсутствии заметного гидролиза ионов меди (II), что является следствием высокой устойчивости катиона CuTA1²⁺, превышающей прочность комплекса медь (II)—ЭДТА [8].

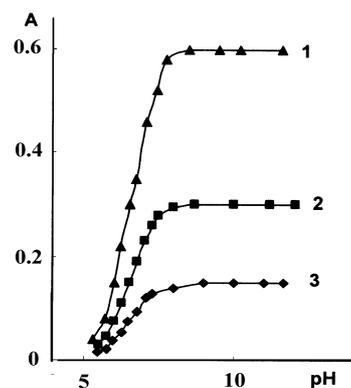


Рис. 3. Зависимость оптической плотности хлороформных экстрактов ассоциатов ибупрофена с CuTA1 от pH водной фазы: $C_{\text{CuTA1}}=0.01$ М; $C_{\text{HL}}=0.004$ (1), 0.002 (2), 0.001 М (3); $l=1$ см.

Кроме того, столь высокие значения pH делают невозможным присутствие в составе ионного ассоциата недиссоциированных форм ибупрофена, которые могут выступать в качестве сольватирующей составляющей. Установлено, что природа подщелачивающего реагента (NaOH, аммиак, Na₂CO₃) не влияет на оптическую плотность экстрактов, поэтому в последующих опытах экстракцию проводили при значении pH 10, которое создавали прибавлением к 9 мл водной фазы 1 мл 0.1 М раствора Na₂CO₃.

Оптическая плотность экстрактов очень сильно зависит от концентрации макроциклического комплекса в водной фазе (рис. 4). Так, при концентрации ибупрофена в хлороформе 0.004 моль/л максимум оптической плотности экстракта достигается примерно при 10-кратном избытке CuTA1 в водной фазе. Отсутствие четко выраженных перегибов на этих кривых не дает возможности определить соотношение компонентов в ионном ассоциате по методу молярных отношений.

При использовании метода изомолярных серий удается получить четкое соотношение компонентов CuTA : ибупрофен, равное 1:1. Как показали опыты, в органической фазе наиболее прочный ассоциат с ибупрофеном образует макроциклический комплекс CuTA1, а наименее прочный — CuTA3. При таком соотношении компонентов по-

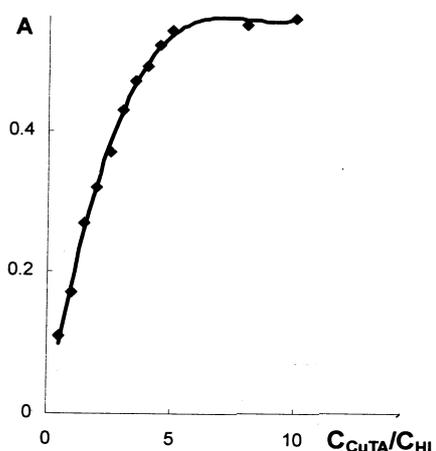


Рис. 4. Влияние избытка макроциклического комплекса CuTA1 в водной фазе на оптическую плотность экстракта ионного ассоциата. $C_{HL}=0.004$ моль/л, pH 10, $l=1$ см.

ложительный заряд иона меди (II) не скомпенсирован полностью отрицательным зарядом одного аниона ибупрофена, следовательно, экстрагирующийся ионный ассоциат должен содержать в своем составе перхлорат-анион. Это предположение подтверждается сравнением ИК-спектров хлороформных растворов ибупрофена и его ассоциата с CuTA1. В последнем присутствует очень сильная и широкая полоса при $\nu=1100$ см⁻¹, характерная для координационных соединений, содержащих перхлорат-анион [14].

Учитывая полученные данные, можно предположить, что в состав ионного ассоциата входит положительно заряженная молекула макроциклического комплекса меди (II), депротонированная молекула ибупрофена и анион перхлората. Уравнение экстракции может быть представлено в виде:



где индексы "в" и "о" относятся к водной и органической фазам соответственно. Уравнение константы экстракции имеет вид:

$$K_3 = \frac{[CuTA-L^+]_O [H^+]_B}{[CuTA^{2+}]_B [HL]_O},$$

откуда получаем

$$\lg \frac{[CuTA-L^+]_B}{[CuTA^{2+}]_O} = pH + \lg[HL]_O + \lg K_3.$$

Для расчета условной константы экстракции по этому уравнению можно использовать экспериментальные данные восходящих участков кривых рис. 3. Равновесные концентрации ионного ассоциата находили из значений оптической плотности

хлороформной фазы и соответствующих величин молярного коэффициента поглощения, равновесные концентрации макроциклического комплекса меди (II) в водной фазе — по разности $[C_{CuTA}]_B = C_{CuTA} - [CuTA-L]_O$, а равновесную концентрацию не связанного в ионный ассоциат ибупрофена — из выражения $[HL]_O = C_{HL} - [CuTA-L]_O$, где C_{CuTA} , C_{HL} — исходные концентрации.

Из графика, приведенного на рис. 5, видно, что экспериментальные точки зависимости оптической плотности от pH, выраженные в координатах

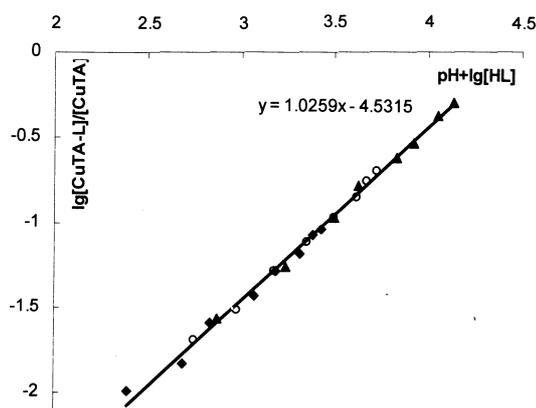


Рис. 5. Определение условной константы экстракции методом сдвига равновесия. $C_{HL}=0.004$ М (♦), $C_{HL}=0.002$ М (○), $C_{HL}=0.001$ М (Δ).

$\lg \frac{[CuTA-L^+]_B}{[CuTA^{2+}]_O} = f(pH + \lg[HL]_O)$, укладываются на прямую линию, что подтверждает справедливость схемы экстракции, выраженной уравнением (1). Свободный член уравнения этой прямой соответствует константе экстракции и составляет $\lg K_3 = -4.53$.

Отметим, что наши результаты по составу ионного ассоциата в хлороформе отличаются от данных [9, 10], полученных при экстракции указанных макроциклических комплексов меди (II) алифатическими карбоновыми кислотами. Кроме того, не подтверждается факт увеличения оптической плотности экстрактов по мере повышения количества метильных заместителей в структуре макроцикла. Вероятнее всего, эти расхождения связаны со свойствами и строением молекулы ибупрофена. В отличие от линейных капроновой или бромкапроновой кислот ибупрофен содержит объемные метильный и фенильный заместители непосредственно у карбоксильной группы, которые, видимо, наталкиваются на стерические препятствия со стороны заместителей, расположенных в положениях 5,7,12,14 макроцикла. Объем этих заместителей, ориентированных перпендикулярно плоскости макроцикла,

возрастает в ряду CuTA1 < CUTA2 < CuTA3, что затрудняет координату ибупрофена по аксиальной позиции к иону меди (II).

Несмотря на такие различия в экстрагируемости при использовании 0.1 М водных растворов макроциклических комплексов соблюдается линейная зависимость между оптической плотностью экстракта ионного ассоциата и концентрацией ибупрофена в хлороформе в интервале 0.1—2 мг/мл (рис. 6). Высокие значения коэффициентов корреляции R свидетельствуют о четкой линейной связи оптической плотности (y) и концентрации (x), а малые величины свободных членов в аппроксимирующих уравнениях (1) и (2) — о незначимых систематических погрешностях. При этом, как и ожидалось, наибольшей чувствительностью обладает CuTA1. С использованием этого реагента нами раз-

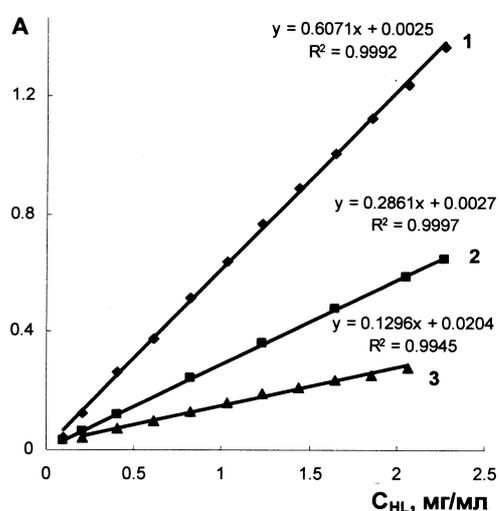


Рис. 6. Градуировочные графики для определения ибупрофена в виде ионных ассоциатов с медными макроциклическими комплексами: 1 — CuTA1; 2 — CuTA2; 3 — CuTA3.

Т а б л и ц а 2

Результаты определения ибупрофена в таблетированных формах различных производителей ($n=5$, $P=0.95$)

Название препарата и фирма-производитель	Предложенная методика		рН-титрование	
	Найдено, мг	S_p , %	Найдено, мг	S_p , %
Ибупрофен-Дарница (ЗАО Дарница, Киев)	200.0 ± 5.1	2.1	200.0 ± 2.5	1.0
Ибупром (США)	199.6 ± 5.5	2.2	199.4 ± 4.5	1.8
Нурофен (Великобритания)	199.6 ± 5.6	2.3	199.6 ± 4.8	1.9
Болинет Упса (Франция)	201.2 ± 4.8	1.9	—	—

работана методика определения ибупрофена в таблетированных формах. Для этого взвешивали 100 мг (точная навеска) тщательно растертого препарата, переносили в пробирку с притертой пробкой и встряхивали с 10 мл хлороформа. После отстаивания раствор фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу на 50 мл. Операцию встряхивания повторяли еще три раза, собирая объединенный фильтрат. Содержимое колбы доводили хлороформом до метки. Аликвотную часть ($V_a=10$ мл) переносили в воронку для экстракции, прибавляли 5 мл насыщенного раствора CuTA (0.1 моль/л), 1 мл 1 М раствора Na_2CO_3 и встряхивали в течение 1—2 мин. После разделения фаз измеряли оптическую плотность хлороформного слоя по сравнению с холостой пробой, не содержащей ибупрофен, после чего по калибровочному графику определяли концентрацию ибупрофена в экстракте. Его содержание в таблетке (мг) находили по формуле:

$$X = 50 \cdot C \cdot m_T / g,$$

где C — концентрация ибупрофена, найденная по калибровочному графику; m_T — средняя масса таблетки; g — навеска.

Количественное определение ибупрофена проводили в таблетках следующего состава: Ибупрофен-Дарница (ибупрофен 200 мг, целлюлоза, краскармелоза натрия, аэросил А-300, крахмал, магния стеарат), Ибупром (ибупрофен 200 мг, крахмал, порошок целлюлозы, камедь гуара, тальк, диоксид кремния, кросповидон, ПЭГ 400, белый воск, воск карнауби, опакод черный), Нурофен (ибупрофен 200 мг, крахмал, кислота стеариновая, сахар, кальция сульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза, акация, опалюкс белый, опалюкс, воск карнауби), Болинет (ибупрофен 200 мг, натрия докюзат, повидон, альфа-токоферол, натрия гидрокарбонат, кислота лимонная, лактоза, тримагния дицитрат, диоксид кремния).

Правильность определения проверяли сопоставлением спектрофотометрических измерений с результатами рН-потенциометрического титрования. Как видно из данных табл. 2, предложенная методика обладает сопоставимыми с фармакопейным методом метрологическими характеристиками. Отметим, что метод дает удовлетворительные результаты для таблетированных форм ибупрофена различных производителей, в том числе для таблеток Болинет Упса (растворимая шипучая форма), для которой из-за наличия

вспомогательных веществ (NaHCO_3 , лимонная кислота) нельзя применять кислотно-основное титрование.

РЕЗЮМЕ. Показано, що в межах значень рН водної фази 8—12 комплекси міді (II) з макроциклічними тетрамінами Куртіса екстрагуються хлороформними розчинами ібупрофену у вигляді йонних асоціатів з максимумом поглинання при 540 нм. Оптична густина екстрактів пропорційна концентрації ібупрофену в інтервалі 0.1—2 мкг/мл, що використано для розробки методики його кількісного визначення у таблетованих формах.

SUMMARY. It's shown that copper (II) complexes with Curtis macrocyclic tetramines may be extracted as colored ionic associates with absorbance maximum about 540 nm. Extracts' absorbance depends linearly from ibuprofen concentration in the range 0.1—0.2 mg/ml. These peculiarities are used for the ibuprofen quantitative determination in the pill-like forms.

1. *Международная фармакопея.* Изд. 3-е, ВОЗ. -Женева, 1983. -С. 165—167.
2. *European Pharmacopoeia* 4. -2002. -Р. 1359—1360.

Фізико-хімічний інститут ім. А.В. Богатського
НАН України, Одеса

Поступила 20.07.2007

УДК 542.61;543.94

Ж.О. Кормош, С.І. Корольчук, Я.Р. Базель

ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ОСМІЮ ПОЛІМЕТИНОВИМ БАРВНИКОМ *

Показано, що аніонні хлоридні комплекси Os (IV) вилучаються сумішами органічних розчинників у вигляді йонних асоціатів з поліметиновим барвником. Встановлено оптимальні умови утворення екстрагованих сполук та їх основні спектрофотометричні характеристики. Розроблено методику визначення малих кількостей осмію.

Основні задачі аналітичної хімії осмію — розробка надійних та експресних методів визначення його малих кількостей у природних та промислових об'єктах — у гірських породах, рудах, концентратах, у технологічних розчинах, деяких матеріалах, інколи в об'єктах довкілля [1]. Складність визначення осмію пов'язана з тим, що в розчинах він проявляє різні ступені окиснення, існує у різноманітних хімічних формах, які можуть легко взаємоперетворюватися [1—6].

Для визначення осмію відомо декілька методів з використанням органічних реагентів похідних тіосечовини, піразолону та інших [7, 8], а також барвників різних класів [9, 10] (табл. 1).

Незважаючи на розвиток та широке використання фізичних методів визначення осмію спектрофотометричний метод до цих пір займає вагомє місце в контролі виробництва та в практиці дослідницьких лабораторій. До переваг фотометричних методів слід віднести експресність та широкий ін-

* Робота виконана при частковій фінансовій підтримці міністерств освіти і науки України (грант № М/177-2006) і Словацької Республіки (грант № FPVV SK-UA-00806) та Grant Agency VEGA SR (project № 1/4450/07).

© Ж.О. Кормош, С.І. Корольчук, Я.Р. Базель, 2008