

УДК 547.781+544.016.4

**РАСТВОРИМОСТЬ НИТРАТА 1-[2,4-ДИХЛОР-
β-(2,4-ДИХЛОРБЕНЗИЛОКСИ)ФЕНЭТИЛ] - ИМИДАЗОЛА В СМЕСЯХ 1,2-
ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ — ПЭГ-400**

© 2003 О.Ю. Сытник¹, А.П. Красноперова¹, Н.А. Ляпунов², Е.П. Безуглая²

В работе исследована растворимость нитрата 1-[2,4-дихлор-β-(2,4-дихлорбензилокси)-фенэтил] имидазола в смешанном растворителе 1,2-пропиленгликоль — ПЭГ-400 по всему диапазону концентраций смешанного растворителя и в интервале температур 288,15 - 328,15 К. Рассчитаны отклонения логарифма растворимости от аддитивных значений, термодинамические характеристики процесса растворения. Обсуждено влияние на растворимость нитрата 1-[2,4-дихлор-β-(2,4-дихлорбензилокси)-фенэтил] имидазола диэлектрической проницаемости среды, специфических взаимодействий в исследуемой системе и характера межчастичных взаимодействий в двойном смешанном растворителе.

Нитрат 1-[2,4-дихлор-β-(2,4-дихлорбензилокси)-фенэтил] имидазола (нитрат миконазола) широко известен в современной фармации как высокоэффективный противогрибковый препарат широкого спектра действия. Однако, эффективность лекарственной формы во многом зависит не только от биологической активности действующего вещества, но и от его биодоступности. В свою очередь, биодоступность субстанции во многом определяется природой растворителей, входящих в состав лекарственной формы [1,2].

В связи с этим, один из главных этапов создания высокоэффективных и недорогих лекарств является исследование свойств чистых и смешанных растворителей, а также растворимости в них лекарственных веществ [3].

Данная работа посвящена изучению растворимости нитрата миконазола в смешанном растворителе 1,2-пропиленгликоль (1,2-ПГ) — полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400) в интервале температур 288,15 – 328,15 К. Исследуемые растворители широко используются в современной фармации в качестве вспомогательных веществ. Они являются хорошими растворителями для различного класса соединений, нетоксичны, легко совместимы со многими препаратами, обладают бактерицидными и фунгицидными свойствами [4].

Экспериментальная часть

Смешанные растворители 1,2-ПГ — ПЭГ-400 готовились гравиметрическим методом. 1,2-ПГ предварительно очищали двукратной перегонкой под вакуумом по методике [5]. Качество 1,2-ПГ контролировали по плотности ($\rho_{25}^{\circ}\text{C}=1032.8 \text{ кг/м}^3$) и диэлектрической проницаемости ($\epsilon_{25}^{\circ}\text{C}=29.0$). В качестве второго компонента использовали ПЭГ-400 марки "Merck", Германия с диэлектрической проницаемостью $\epsilon_{25}^{\circ}\text{C}=13.9$ и плотностью $\rho_{25}^{\circ}\text{C}=1.1250 \text{ кг/м}^3$.

Растворимость нитрата миконазола исследовали изотермическим методом, а концентрацию насыщенного раствора определяли спектральным методом. С этой целью избыточное количество соли помещали в сосуды с притертymi пробками, заливали растворителем соответствующего состава и термостатировали с точностью $\pm 0,1 \text{ К}$ при постоянном перемешивании до наступления термодинамического равновесия. Затем растворы выдерживались 3–4 часа в состоянии покоя при заданной температуре, после чего отбирались пробы

¹ Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, отдел радиохимии и радиоэкологии НИИ химии, г. Харьков

² Государственный научный центр лекарственных средств, г. Харьков

Растворимость нитрата 1-[2,4-дихлор-β-(2,4-дихлорбензилокси)фенэтил] - имидазола в смесях 1,2-пропиленгликоль — ПЭГ-400

для анализа. Время насыщения составляло 100 ч. Контроль за установлением термодинамического равновесия в системе осуществляли путем отбора проб жидкой фазы и измерения их оптической плотности. Постоянство значений оптической плотности серии последовательно отобранных проб свидетельствовало о наступлении термодинамического равновесия в исследуемой системе.

Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре "Specord M40" в УФ-области при 280 нм. Для этого 2 мл отфильтрованного насыщенного раствора разбавляли этанолом с таким расчетом, чтобы значения оптической плотности полученных растворов находились в пределах 0.3–0.7. Каждое значение растворимости является средним из 3–4 измерений.

Максимальная относительная погрешность определения растворимости при доверительной вероятности 0,95 составляла 3%.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что растворимость меняется в широких пределах в зависимости от состава растворителя и температуры (рис.1). Обнаружено, что растворимость исследуемого вещества не является линейной функцией состава растворителя, а температурные коэффициенты растворимости (ТКР) не одинаковы по всему составу растворителя. Так, например, ТКР в 1,2-ПГ (0,02) гораздо больше, чем ТКР в ПЭГ-400 (0,009). Известно, что ТКР электролита зависит от того, насколько сильно структура растворителя изменяется при внедрении иона в растворитель и от его первоначального состояния [6]. Чем больше меняется исходная структура растворителя при внедрении ионов, тем больше должен быть ТКР. Таким образом, можно предположить, что 1,2-ПГ является более структурированной жидкостью, чем ПЭГ-400.

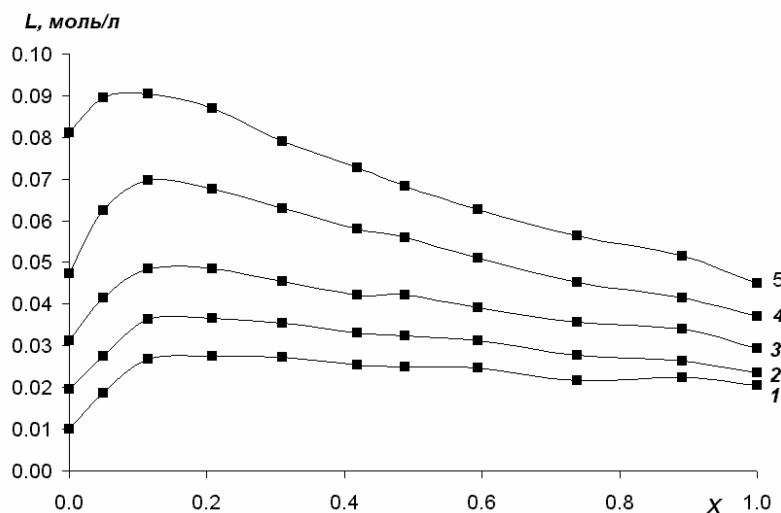


Рис. 1. Зависимость растворимости нитрата миконазола (моль/л) от состава смешанного растворителя 1,2-ПГ-ПЭГ-400: 1 — 288.15 K, 2 — 298.15 K, 3 — 308.15 K, 4 — 318.15 K, 5 — 328.15 K, X — молярная доля ПЭГ-400 в смешанном растворителе.

Согласно [7], растворимость электролита в смешанных растворителях одной химической природы является линейной функцией диэлектрической проницаемости, что в исследуемой системе не выполняется (рис. 2). Этот факт подтверждает ведущую роль донорно-акцепторных взаимодействий в исследуемой системе.

Исходя из предположения, что растворимость, как и другие физико-химические свойства растворов подчиняется правилу аддитивности, нами рассчитаны отклонения логарифма растворимости нитрата миконазола от аддитивных значений в исследуемом смешанном растворителе растворителе [8]:

$$(\ln L)^E = \ln(L) - \sum_{a=1}^2 \varphi_a \cdot \ln L_a , \quad (1)$$

где L — растворимость вещества в смешанном растворителе (моль/ л), $(\ln L)^E$ — избыточная величина, φ_a — объемная доля компонента в смешанном растворителе.

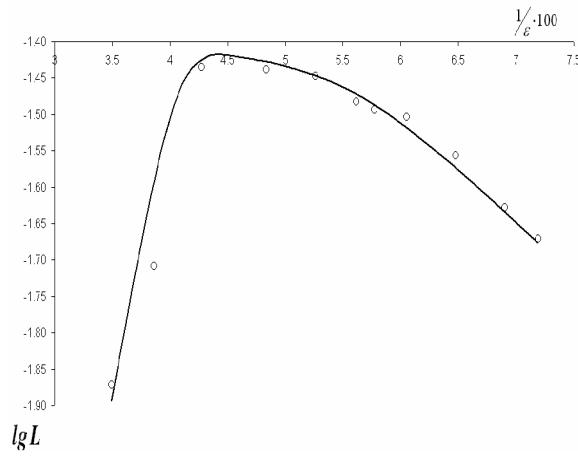


Рис. 2. Зависимость логарифма растворимости нитрата миконазола (моль/ л) от обратной величины диэлектрической проницаемости растворов 1,2-ПГ-ПЭГ-400 при 298,15 К.

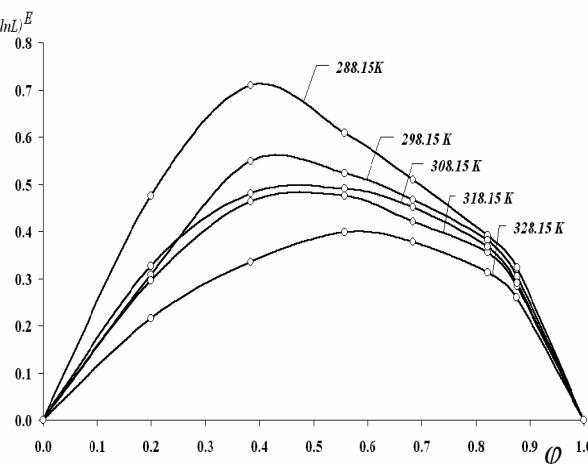


Рис. 3. Зависимость избыточных растворимостей нитрата миконазола от состава смешанного растворителя: φ — объемная доля ПЭГ-400 в смешанном растворителе

Изотермы отклонений логарифма растворимости от аддитивности нелинейны и проходят через максимум в области 0.1-0.2 мол. д. ПЭГ-400 в смеси (рис. 3). Величина отклонений составляет более 10 %, что свидетельствует о значительном влиянии на растворимость нитрата миконазола характера межмолекулярных взаимодействий в смешанном растворителе.

Появление максимума на изотермах растворимости нитрата миконазола от состава растворителя (рис. 1) и на изотермах отклонений логарифмов растворимости от аддитивных значений (рис. 3) в области 10-20 мольн. % ПЭГ-400 может быть обусловлено конформационными изменениями молекул ПЭГ-400 с ростом содержания 1,2-ПГ в смешанном растворителе.

Изучению конформационного состояния цепей ПЭГ как в индивидуальном состоянии, так и в растворах посвящено большое количество работ [9-14]. Однако, единого мнения, какова же молекулярная структура ПЭГ, на сегодняшний день нет. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что оксиэтиленовая цепь не является линейной, а имеет извилистую структуру. Начиная с 9 оксиэтильных групп (ПЭГ-400) извилистая цепь образует спираль, а с дальнейшим ростом числа звеньев может быть свернута в клубок. Исходя из этого оксиэтильные группы ПЭГ из-за стерических затруднений могут быть не достаточно доступны для взаимодействия с катионами миконазола, а процесс взаимодействия между ними сопровождается затратой дополнительной энергии на преобразование спирали. При попадании молекул ПЭГ-400 в 1,2-ПГ, вероятно, происходит разворачивание спирали, в результате чего оксиэтильные группы ПЭГ становятся более доступны для сольватации ионов миконазола, что приводит к появлению максимума на изотермах растворимости в области 20 мольн. % ПЭГ-400.

Из данных о температурной зависимости растворимости рассчитаны термодинамические характеристики процесса растворения нитрата миконазола ($\Delta G_{\text{раств}}$, $\Delta H_{\text{раств}}$, $\Delta S_{\text{раств}}$). $\Delta G_{\text{раств}}$ положительны по всему составу смешанного растворителя, а изотермы $\Delta G_{\text{раств}}$ проходят через минимум (рис. 4).

Известно, что изменение свободной энергии растворения связано с энергией сольватации согласно циклу Борна - Габера [15]

$$\Delta G^{\circ}_{\text{раств}} = \Delta G^{\circ}_{\text{реш.}} + \Delta G^{\circ}_{\text{сольв.}} \quad (2),$$

Растворимость нитрата 1-[2,4-дихлор-β-(2,4-дихлорбензилокси)фенэтил] - имидазола в смесях 1,2-пропиленгликоль — ПЭГ-400

где $\Delta G^{\circ}_{\text{реш.}}$ - изменение свободной энергии Гиббса при разрушении кристаллической решетки;

$\Delta G^{\circ}_{\text{сольв.}}$ - изменение свободной энергии Гиббса при сольватации ионов

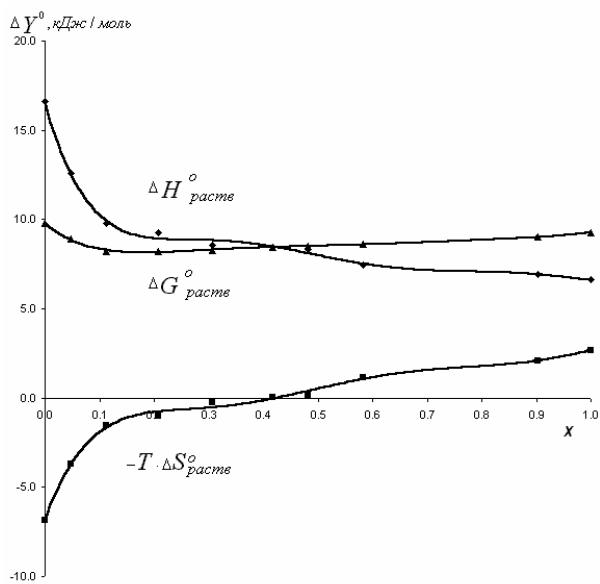


Рис. 4 Зависимость термодинамических характеристик растворения витрата ми-коназола от состава растворителя 1,2-пропиленгликоль — ПЭГ-400 при 298,15 К.

Таким образом, растворимость соли определяется энергией кристаллической решетки и сольватирующей способностью растворителя. Так как энергия кристаллической решетки исследуемой соли не зависит от состава растворителя, можно утверждать, что изменение $\Delta G_{\text{раств}}$ определяется $\Delta G^{\circ}_{\text{сольв.}}$. Следовательно, в области состава 20 мольн. % образуются наиболее энергетически устойчивые сольваты нитрата ми-коназола.

Как видно из рис. 4, величины $\Delta H_{\text{раств}}$ нитрата ми-коназола в смешанном растворителе положительны и уменьшаются при переходе от 1,2-ПГ к ПЭГ-400. На изотермах зависимости $\Delta H_{\text{раств}}=f(X)$ прослеживается излом. При первых добавках ПЭГ-400 $\Delta H_{\text{раств}}$ резко уменьшается до 20 мольн. %. Дальнейшее увеличение содержания ПЭГ-400 в смеси приводит к незначительному уменьшению $\Delta H_{\text{раств}}$.

Как известно, 1,2-ПГ является высокоассоциированной жидкостью с сильными межмолекулярными взаимодействиями. Благодаря наличию в молекуле 1,2-ПГ двух гидроксильных групп, для него характерны наряду с цепочечными ассоциатами пространственные, лабильные сеточные структуры, образованные Н-связями [16]. В то же время, хотя входящие в состав молекул ПЭГ-400 гидроксильные группы предполагают образование связей типа $-\text{OH} \dots \text{OH}$, основной вклад в систему межмолекулярных связей в чистом ПЭГ-400 вносят связи типа $-\text{OH} \dots \text{O} <$, менее прочные, чем связи, образованные водородом гидроксильных групп и кислородом гидроксильных групп [17].

Поэтому внедрение нитрата ми-коназола в чистый 1,2-ПГ приводит к более значительной реорганизации структуры растворителя, а значит и к максимальному изменению энталпии по сравнению со смешанным растворителем 1,2-ПГ — ПЭГ-400. Об этом же свидетельствует и максимальное значение $\Delta S_{\text{раств}}$ в чистом 1,2-ПГ.

Область 0-20 мольн. % ПЭГ-400 соответствует стремительному разрушению пространственной сетки водородных связей в 1,2-ПГ и переходу от структуры чистого 1,2-ПГ к структуре смешанного растворителя 1,2-ПГ — ПЭГ-400.

Список литературы

- Ляпунов М. А., Георгієвський В. П., Безуглая О. П. и др. Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали Наукової сесії Відділення хімії НАН України. Х.: Основа. 1998. стр.427-432.

2. Столпер Ю. М., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. и др. Фармаком. 2001. № 3. стр.84-91
3. Kobayashi, Naoyoshi; Saitoh, Izumi. Chem.Pharm.Bull. 1998. V. 46. № 11. P. 1833 - 1835.
4. Дымент О.Н., Казанский К. С., Мирошников А.М. Гликоли и другие производные окисей этилена и пропилена. М.: "Химия". 1976. 373 стр.
5. Вайсбергер А., Проксгауз Э., Риддик Дж., Тупс Э. Органические растворители. М.: Изд-во Ин. лит. 1958. 543 стр.
6. Лященко А. К. Журн. физ. хим. 1976. № 2. т. 50. стр. 415-419.
7. Измайлова Н. А. Электрохимия растворов. М. «Химия». 1966. 217 стр..
8. Tomoshige Nitta, Takoshi Katayama. J. Chem. Eng. Jap. 1975. № 3. V. 8. P. 175-180
9. Tadokpro H. e. a., Macromol. Chem.. 1964. Bd. 73. P. 109-127.
10. Зинченко Д. И., Манк В. В., Моисеев В. А., Овчаренко Ф. Д. Коллоидный журнал. 1976. № 1. т. 38. стр. 44-49.
11. Walkenhorst R., Selser J. C., Piet G. J. Chem. Phys. 1998. V. 109. № 24. P. 11043-11050.
12. Fuson Michael M., Harser Kent H., Ediger M. D. Macromolecules. 1997. V. 30. P. 5714-5720.
13. Shinyashiki Naoki, Sudo Seiichi, Abe Wataru, Yagihara Shin. J. Chem. Phys. 1998. № 22. V. 109. P. 9843-9847.
14. De-Zhi Sun, Jian Chen, Wei-Min Lu. Thermochimica Acta. 2000. № 1-2. Vol. 351. P. 1-7
15. Джонсон Д. Термодинамические аспекты неорганической химии. М: Мир. 1985. 326 с.
16. Журавлев В. И., Дуров В. А., Усачева Т. М., Шахпаронов М. И. Журнал общей химии. 1985. т. 55. вып. 5. с. 992-995.
17. Красноперова А. П., Суров Ю. Н., Пивненко Н. С. Журнал общей химии. 1995. № 12. т. 65.. стр. 2053-2057.

Поступила в редакцию 30 октября 2003 г.

Kharkov University Bulletin. 2003. №596. Chemical Series. Issue 10(33).

O. Yu. Sytnik, A. P. Krasnopyorova, N. A. Ljapunov, E. P. Bezuglaja. Solubility of 1-[2,4-dichloro- β -(2,4-dichlorobenzylxy)-phenethyl]imidazole nitrate in binary solvent 1,2-propyleneglycol-PEG-400.

This study deals with the solubility of mycoseptic 1-[2,4-dichloro- β -(2,4-dichlorobenzylxy)-phenethyl]imidazole nitrate in binary solvent 1,2-propyleneglycol-PEG-400 in the temperature range 288.15 to 328.15K We have calculated the solubility logarithm in comparison with the additive values and thermodynamic characteristics of dissolution. The influence of dielectric permeability of the 1,2-propyleneglycol — PEG-400 mixtures, specific interactions in examined system and character of interpartial interactions in the binary mixed solvent on the solubility of myconazol nitrat is discussed.