

УДК 541.8

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА МЕЖЧАСТИЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СМЕШАННОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ВОДА — (1,2 ПРОПАНОДИОЛ : ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-400) НА РАСТВОРИМОСТЬ НИТРАТА МИКОНАЗОЛА© 2010 Е. П. Безуглая¹, Г. Д. Южно², А. П. Красноперова²,
Н. А. Ляпунов¹, Ю. М. Столпер¹

Исследована растворимость нитрата миконазола или 1-[2-(2,4 дихлорфенил) 2-[(2,4 дихлорбензилокс) метокси] этил-1Н-имидазола нитрата, брутто формула- (C₁₈H₁₄Cl₄N₂O·HNO₃) в смесях вода — (1,2 ПГ: полиэтиленгликоль 400) в интервале температур 293.15-323.15 К. Обсуждается влияние характера межчастичных взаимодействий в смешанном растворителе и температуры на растворимость нитрата миконазола. Рассчитаны термодинамические характеристики процесса растворения ($\Delta Y_{\text{раств.}}$): $\Delta G_{\text{раств.}}$, $\Delta H_{\text{раств.}}$, $\Delta S_{\text{раств.}}$.

Ключевые слова: 1,2-пропандиол, полиэтиленгликоль-400, нитрат миконазола, растворимость, термодинамика растворения.

В технологии создания лекарственных средств большое значение имеет знание растворимости лекарственной субстанции в растворителях различной химической природы. Как правило, лекарственные вещества представляют собой гидрофобные органические соединения, что вызывает затруднения при создании водосодержащих лекарственных препаратов в виде мазей, пен и эмульсий. В связи с этим исследование растворимости лекарственных веществ в неводных растворителях, способных лиофилизировать соединения как гидрофобной, так и гидрофильной природы, представляет собой один из важных этапов создания лекарств.

Производные имидазола относятся к гетероциклическим азотсодержащим биологически активным соединениям, широко используемым в современной фармакологии в качестве антимикробных и фунгицидных препаратов [1-3].

Известно, что производные имидазолов с "жесткими" кислотами образуют комплексы с участием атома азота "пиридинового" типа [4-6].

Представителем таких соединений является 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-[(2,4-дихлорбензилокси)метокси]-этил-1Н-имидазола нитрат (нитрат миконазола):

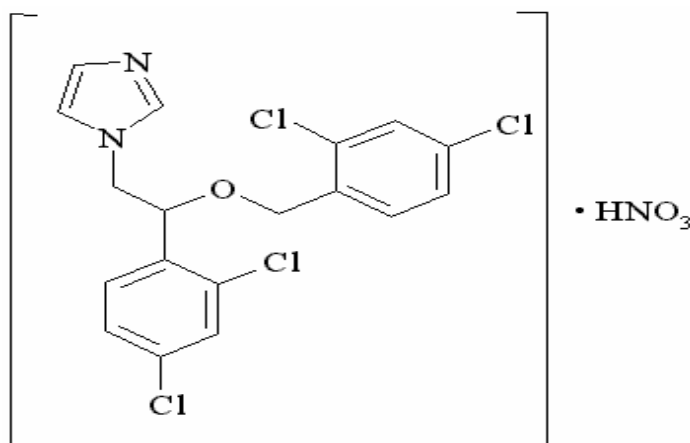


Рис. 1. Структурная формула нитрата миконазола.

Нитрат миконазола широко известен в современной медицинской практике как высокоэффективный противогрибковый препарат широкого спектра действия, а как показано в [1] биологическая активность и реакционная способность замещенных азагетероциклов зависит от их

¹ ГП «Государственный научный центр лекарственных средств», ул.Астрономическая, 33, г. Харьков

² Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, отдел радиохимии и радиоэкологии НИИ химии при ХНУ пл. Свободы 4, г. Харьков e-mail: alla.p.krasnopyorova@univer.kharkov.ua

сольватации. Особенностью строения изучаемого соединения является дифильный характер его катиона.

В современной фармации в качестве носителей лекарственных средств широко применяются смеси, компонентами которых являются вещества с полифункциональным назначением. К ним относятся такие неводные растворители как 1,2-пропандиол(1,2-ПГ) и полиэтиленгликоли (ПЭГ) [7-10].

В настоящей работе исследована растворимость нитрата миконазола в смешанном растворителе вода — (1,2-ПГ: ПЭГ-400) (в соотношении 60 масс. % 1,2-ПГ и 40 масс. % ПЭГ -400) по всему диапазону концентраций смешанных растворителей в интервале температур 293.15-323,15 К.

Экспериментальная часть

Смешанные растворители вода — (1,2-ПГ:ПЭГ-400) готовили гравиметрическим методом. Для этого использовали дважды перегнанную воду, ПЭГ-400 марки "Merck" (Германия). 1,2-ПГ предварительно очищали двукратной перегонкой под вакуумом по методике [11]. Качество 1,2-ПГ и ПЭГ-400 контролировали по плотности: $\rho_{25}^{\circ\text{C}}(1,2\text{-ПГ})=1032.8 \text{ кг/м}^3$, $\rho_{25}^{\circ\text{C}}(\text{ПЭГ-400})=1125.0 \text{ кг/м}^3$ и диэлектрической проницаемости: $\varepsilon_{25}^{\circ\text{C}}(1,2\text{-ПГ})=29.0$, $\varepsilon_{25}^{\circ\text{C}}(\text{ПЭГ-400})=13.9$. Перед использованием нитрат миконазола сушили при $105^{\circ\text{C}}$ в течение 2 часов, чистота препарата определялась по температуре плавления ($T_{\text{пл}}=454 \text{ К}$) и хроматографически.

Растворимость нитрата миконазола определяли спектральным методом. С этой целью избыточное количество вещества помещали в сосуды с притертыми пробками, заливали растворителем соответствующего состава и термостатировали с точностью $\pm 0,1^{\circ\text{C}}$ при постоянном перемешивании до наступления термодинамического равновесия. Время насыщения составляло 240 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. После установления термодинамического равновесия растворы выдерживались 3–4 часа в состоянии покоя при заданной температуре. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре "Hitachi U3210" в УФ-области при 280 нм. Для этого 0.5 мл отфильтрованного насыщенного раствора разбавляли этанолом с таким расчетом, чтобы значения оптической плотности полученных растворов находились в пределах 0.3–1.5. Каждое значение растворимости является средним из 3-4 измерений.

Максимальная относительная погрешность определения растворимости при доверительной вероятности 0.95 составляла 2-3%.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что растворимость нитрата миконазола изменяется в широких пределах в зависимости от состава растворителя (табл.) и температуры и не является линейной функцией состава растворителя и обратной величины диэлектрической проницаемости (рис. 2,3).

Наблюдаемая зависимость логарифма растворимости от диэлектрической проницаемости растворителя характерна для солей, содержащих большие гидрофобные ионы. По-видимому, большие несимметричные гидрофобные ионы обладают свойством "структурообразования" в водном растворе за счет увеличения энергии водородных связей между молекулами воды, которые их окружают [12].

Наличие большой гидрофобной части в молекуле нитрата миконазола приводит к сильному понижению его растворимости в воде по сравнению растворимостью в смеси (1,2-ПГ: ПЭГ-400), что согласуется с представлениями о гетеросольватации [13], т.е. гидрофобный ион сольватируется органическим компонентом, гидрофильный – водой.

Кроме того более высокая растворимость нитрата миконазола в исследуемых гликолях и их смесях по сравнению с растворимостью в воде может быть обусловлена как специфическим взаимодействием между π -электронами фенильных групп нитрата миконазола и атомами водо-

рода растворителей [14], так и влиянием на растворимость нитрата миконазола универсальной сольватации за счет диполь-дипольных и дисперсионных взаимодействий [15].

Таблица. Растворимость (L, моль/л) нитрата миконазола в смесях вода — (1,2-ПГ:ПЭГ-400)

Мольная доля неводного компонента	Температура, К			
	293.15	303.15	313.15	323.15
	L·10 ²			
0.00	0.029	0.046	0.067	0.102
0.01	0.048	0.072	0.115	0.189
0.02	0.070	0.112	0.188	0.306
0.04	0.100	0.174	0.323	0.513
0.06	0.129	0.224	0.397	0.704
0.09	0.204	0.331	0.570	1.03
0.12	0.275	0.446	0.741	1.32
0.18	0.428	0.675	1.05	1.90
0.24	0.660	1.02	1.46	2.58
0.34	1.00	1.48	2.19	3.47
0.58	1.78	2.56	3.70	5.32
0.70	2.14	3.08	4.40	6.10
0.90	2.670	3.79	5.20	7.24
1.00	2.98	4.23	5.73	7.77

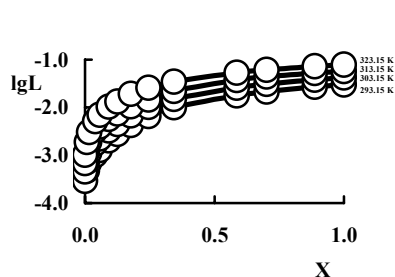


Рис. 2. Зависимость логарифма растворимости (lg L) нитрата миконазола от состава растворителя (вода — (1,2-ПГ:ПЭГ-400)) в интервале температур 293.15 -323.15 К, X — молярная доля неводного растворителя.

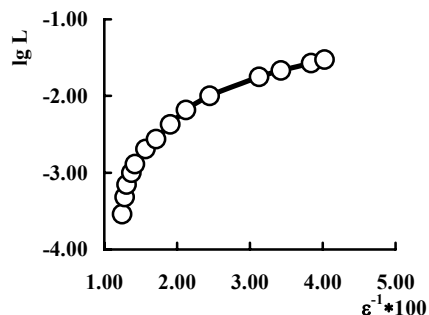


Рис. 3. Зависимость lg L нитрата миконазола от обратной величины диэлектрической проницаемости ε⁻¹ системы вода — (1,2-ПГ:ПЭГ-400) при 293.15 К.

Таким образом, диэлектрическая проницаемость не является основным фактором, влияющим на растворимость исследуемого вещества. Обнаруженный факт свидетельствует об определяющем влиянии на процесс растворения миконазола специфических взаимодействий в системе растворенное вещество – растворитель и особенностях межчастичных взаимодействий в смешанном растворителе.

Согласно [16] растворимость соли в смешанном растворителе является мольноаддитивным свойством и в случае, если в смешанном растворителе не происходят специфические взаимодействия, растворимость должна подчиняться правилу аддитивности. Исходя из предположения об отсутствии специфического взаимодействия в смешанном растворителе, нами рассчитаны отклонения логарифма растворимости (lg L)^E нитрата миконазола по всему составу смешанного растворителя:

$$(\ln L)^E = \ln(L) - \sum X_i \cdot \ln L_i, \quad (1)$$

где L — растворимость вещества в смешанном растворителе (моль/л), $(\ln L)^E$ — избыточная величина, L_i — растворимость нитрата миконазола в воде и (1,2-ПГ:ПЭГ-400), X_i — молярная доля i -го компонента в смешанном растворителе.

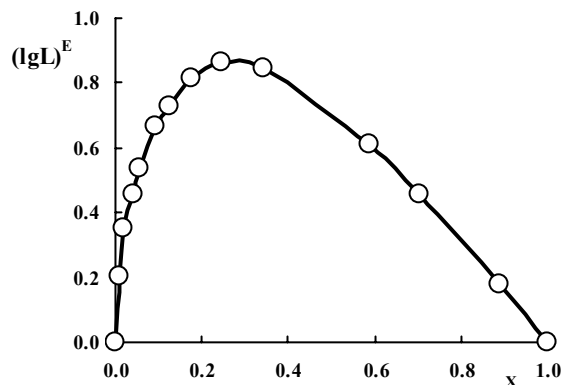


Рис. 4. Отклонения логарифма растворимости нитрата миконазола (моль/л) от аддитивных значений в системе вода — (1,2-ПГ:ПЭГ-400) при 293.15 К, X — молярная доля неводного растворителя.

Отклонения логарифма растворимости $(\lg L)^E$ в системе вода—(1,2-ПГ:ПЭГ-400) от аддитивности положительны (рис. 3), а изотерма проходит через максимум в области 0.30 мол. долей смеси (1,2-ПГ:ПЭГ-400).

Такой ход зависимости $(\lg L)^E$ свидетельствует о влиянии на растворимость нитрата миконазола сложного характера взаимодействий в смешанном растворителе вода — (1,2-ПГ:ПЭГ-400). Многочисленные литературные данные [17-22] свидетельствуют о том, что в системе вода — 1,2-ПГ и в системе вода — ПЭГ-400 при небольших добавках неводного компонента к воде происходят явления, составляющие конкуренцию процессу растворения третьего компонента. По результатам физико-химического анализа и исследования растворимости инертных газов в смешанном растворителе вода — 1,2-ПГ установлено [23, 24], что метильный радикал 1,2-ПГ увеличивает энергию водородных связей в воде, стабилизируя, таким образом, структуру воды. В то же время, в системе вода — ПЭГ-400 в области 0,1 м. д. ПЭГ-400 происходит образование соединений оксониевого типа [25], вследствие взаимодействия эфирных мостиков гликоля с молекулами воды. Поэтому можно предположить, что в области 0,3 молярных долей неводного растворителя (1,2-ПГ : ПЭГ-400) в воде имеют место оба процесса, конкурирующее влияние которых приводит к положительным отклонениям логарифма растворимости нитрата миконазола от аддитивных значений.

Из данных о температурной зависимости растворимости нитрата миконазола рассчитаны термодинамические характеристики процесса растворения ($\Delta Y_{\text{раств.}}$): $\Delta G_{\text{раств.}}$, $\Delta H_{\text{раств.}}$, $\Delta S_{\text{раств.}}$.

$$\Delta G_{\text{раств.}} = -vRT \ln L$$

$$\Delta H_{\text{раств.}} = vRT^2 \left(\frac{d \ln L}{dT} \right)$$

$$-T\Delta S_{\text{раств.}} = \Delta G_{\text{раств.}} - \Delta H_{\text{раств.}}$$

Свободные энергии Гиббса растворения положительны по всему составу смешанного растворителя, а зависимости $\Delta H_{\text{раств.}}$ и $\Delta S_{\text{раств.}}$ проходят через максимум (рис. 5) в области 0,06 мол. долей (1,2-ПГ:ПЭГ-400).

Процесс растворения нитрата миконазола по всему составу смешанного растворителя эндотермичный, а изотермы $\Delta H_{\text{раств.}}$ и $-T\Delta S_{\text{раств.}}$ носят экстремальный характер. Максимуму эндотермичности $\Delta H_{\text{раств.}}$ в области 0,06 мол. долей (1,2-ПГ:ПЭГ-400) в воде соответствует максимум $\Delta S_{\text{раств.}}$. Наличие экстремумов $\Delta H_{\text{раств.}}$ и $\Delta S_{\text{раств.}}$ в этой области, по-видимому, определяется

образованием смешанных ассоциатов вода: (1,2-ПГ:ПЭГ-400). Однако, рост содержания (1,2-ПГ:ПЭГ-400) в смешанном растворителе приводит к уменьшению значений $\Delta G_{\text{раств.}}$, а значит и к росту растворимости. Это объясняется увеличением значений $\Delta S_{\text{раств.}}$, т. е. увеличение растворимости нитрата миконазола в этой области (до 0,06 мол. долей (1,2-ПГ:ПЭГ-400). имеет энтропийную природу, о чем свидетельствуют большие отрицательные значения $-\Delta TS_{\text{раств.}}$.

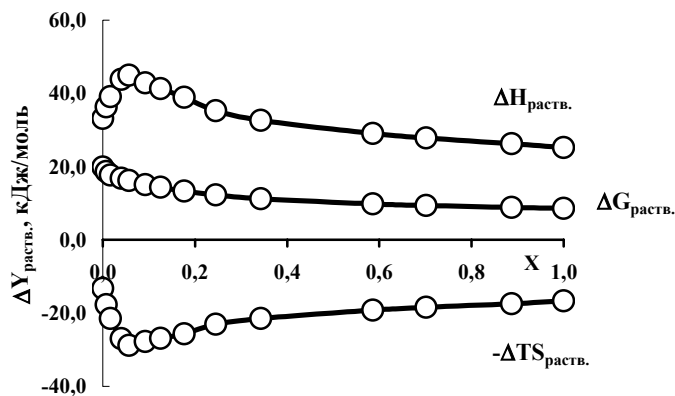


Рис. 5. Зависимость термодинамических характеристик растворения ($\Delta Y_{\text{раств.}}$) миконазола от состава растворителя вода-(1,2-пропиленгликоль — ПЭГ-400) при 298,15 К, X — молярная доля неводного растворителя.

Согласно циклу Борна - Габера [26] изменение свободной энергии Гиббса растворения связано с энергией сольватации ионов соотношением:

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

где $\Delta G_{\text{реш.}}^{\circ}$ - изменение свободной энергии Гиббса при разрушении кристаллической решетки; $\Delta G_{\text{сольв.}}^{\circ}$ - изменение свободной энергии Гиббса при сольватации ионов.

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 $\Delta G_{\text{сольв.}}^{\circ}$, аналогично, изменение $\Delta H_{\text{раств.}}$ определяется $\Delta H_{\text{сольв.}}^{\circ}$. Следовательно, в области состава около 0,06 мольн. долей неводного компонента образуются наименее прочные сольваты нитрата миконазола со смешанным растворителем.

Список литературы

1. Hasegawa K., Ono T., Noguchi T. Vibrational spectra and ab initio dft calculations of 4-methylimidazole and its different protonation forms: infrared and raman markers of the protonation state of a histidine side chain // J. Phys. Chem. – 2000. – V.104B, №17. – P.4253-4265.
2. Fujii M., Büyüktimkin S., Büyüktimkin N., Rytting J.H. Enhancement of skin permeation of Miconazole by Phospholipid and dodecyl 2-(2-(N,N-dimethyl amino)propionate (DDAIP) // International Journal of Pharmaceutics – 2002. – V. 234, issue 1-2. – P.121-128.
3. Нечаева О.С. Пленочный дерматит: современные этиопатогенные аспекты подходы к профилактике // Клиническая дерматология и венерология –2009. –№3. – С.77-79.
4. Хамаганова Л.Д., Байкалова Л.В., Домнина Е.С., Гольштейн И.П. n-Донорные центры в амбидентатных функциональных производных 1-винилимидазолов // Координационная химия – 1993. – Т. 19, № 9. – С. 736-741.

5. Хоштария Д.Э., Берзенишвили Н.О. Инфракрасное поглощение, связанное с фонон-нестимулируемым переносом протона между молекулами имидазола и пиридина в концентрированных подкисленных водных растворах // Журн. физ. химии. – 1989. – Т. 63, № 4. – С. 966-970.
6. Корягин Ю.С., Шорманов В.А., Крестов Г.А. Калориметрическое изучение реакции кислотной диссоциации протонированного имидазола в водно-метанольных растворителях // Координационная химия. – 1985. – Т. 11, вып. 8. – С. 1046-1049.
7. Todrin A.F., Popivnenko L.I., Kovalenko S.Ye. Thermophysical Properties of Cryoprotectants. I. Temperature and Heat of Melting // Problems of Cryobiology. – 2009. – V. 19, N 2. – P. 163-176.
8. Ахмедова Г. А. Синтез и физико-химические показатели новых неионогенных поверхностно-активных веществ на основе 1,2-пропиленгликоля, эпихлоргидрина и ортофосфорной кислоты // Нефтехимия. – 2009. – Т. 49, № 5. – С. 430-435.
9. McNamee C. E., Yamamoto S. and Higashitani Ko. Effect of the Physicochemical Properties of Poly(Ethylene Glycol) Brushes on their Binding to Cells // Biophysical Journal. – 2007. – V. 93, № 1. – P. 324-334.
10. Zacchigna M., Di Luca G., Cateni F., Zorzet S. and Maurich V. Improvement of physicochemical and biopharmaceutical properties of theophylline by poly (ethylene glycol) conjugates // Farmaco. – 2003. – V. 58, № 12. – P. 1307-1312.
11. Вайсберггер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э. Органические растворители. – М.: Изд-во ин. лит., 1958. – 543 с.
12. Крестов Г.А., Афанасьев В.Н., Агафонов А.В. Комплексообразование в неводных растворах. – М.: Наука, 1989. – 256 с.
13. Гога С.Т., Глазкова Е.Н., Мчедлов-Петросян Н.О. Термодинамика растворения и сольватации перхлората цетилтриметиламмония в системе вода-пропан-2-ол // Журн. физ. химии. – 2008. – Т. 82, № 9. – С. 1633-1637
14. Крестов Г.А., Перельгин И.С. и др. Ионная сольватация. – М.: Наука, 1987. – 320 с.
15. Nitta Tomoshige, Katayama Takoshi. Thermodynamics of solubilities in mixed solvents // J. Chem. Eng. Jap. – 1975. – V. 8, № 3. – P. 175-180.
16. Лилич Л.С., Могилев М.Е., Черных Л.В. Некоторые неаддитивные свойства растворов электролитов // Журн. структ. химии. – 1967. – Т. 8, № 2. – С. 200-204.
17. Дымент О.Н., Казанский К. С., Мирошников А.М. Гликоли и другие производные окисей этилена и пропилена. М.: "Химия", 1976. 373 с.
18. Торьяник А.И. Структурная модель водного раствора полиэтиленоксида // Журн. структ. химии. – 1984. – Т. 25, № 3. – С. 49-53.
19. Зинченко. И.Д, Манк В.В., Моисеев В.А., Овчаренко Ф.Д. Исследование водных смесей полиэтиленгликолей методом ЯМР // Коллоидный журнал. – 1977. – Т. 38, № 1. – С. 44-49.
20. Johnson J.A., Saboungi M.-L., Price D.L., Ansell S. ets. Atomic structure of solid and liquid polyethylene oxide // J. Chem. Phys. – 1998. – V. 109, № 16. – P. 7005-7010.
21. Fuson Michael M., Harser Kent H, Ediger M. D.. Local Dynamics of Poly(ethylene oxide) in Solution. 2. Vector Autocorrelation Functions and Motional Anisotropy // Macromolecules. – 1997. – V. 30. – P. 5714-5720.
22. Naoki Shinyashiki, Seiichi Sudo, Wataru Abe, Shin Yagihara. Shape of dielectric relaxation curves of ethylene glycol oligomer-water mixtures // J. Chem. Phys. – 1998. – V. 109, № 22. – P. 9843-9847.
23. Чистяков Ю.В., Егорова И.В. Объемные свойства смесей вода-пропиленгликоль и вода-триметиленгликоль при различных температурах. Термодинамика и строение растворов. – Иваново, 1979. – С. 51-56.
24. Чистяков Ю.В., Егорова И.В., Крестов Г.А., Карасева Е.А. Исследование структурных особенностей смесей вода-пропиленгликоль методом растворимости аргона // Журн. структ. химии. – 1980. – Т. 21, № 5. – С. 86-90.
25. Красноперова А.П. Физико-химические свойства и особенности межчастичных взаимодействий в бинарных растворителях вода-оксиэтилированный гликоль // Вестник Харьковського университета. – 1998. – № 420. – С. 178-181.

26. Джонсон Д. Термодинамические аспекты неорганической химии. М: Мир, 1985. 326 с.

Поступила в редакцию 21 марта 2010 г.

О. П. Безугла, Г. Д. Юхно, А. П. Краснопорова, М. О. Ляпунов, Ю. М. Столпер. Вплив характеру міжчастинкових взаємодій в змішаному розчиннику вода — (1,2 пропандіол : поліетиленгліколь-400) на розчинність нітрату міконазола.

Досліджена розчинність нітрату міконазолу в змішаному розчиннику вода — (1,2 пропандіол : поліетиленгліколь-400) в інтервалі температур 293.15-323,15 К. Обговорюється вплив характеру міжчастинкових взаємодій в змішаному розчиннику і температури на розчинність нітрату міконазола. Розраховані термодинамічні характеристики процесу розчинення ($\Delta Y_{\text{розч.}}$): $\Delta G_{\text{розч.}}$, $\Delta H_{\text{розч.}}$, $\Delta S_{\text{розч.}}$.

Ключові слова: 1,2-пропандіол, поліетиленгліколь-400, нітрат міконазола, розчинність, термодинаміка розчинення.

E. P. Bezugla, G. D. Yukhno, A. P. Krasnopyorova, N. A. Lyapunov, Yu. M. Stolper. The influence of the nature of intermolecular interaction in the mixed solvent water – (1,2-propyleneglycol : polyethyleneglycol-400) on myconazol nitrate solubility.

The solubility of myconazol nitrate (1-[2,4-dichloro- β -(2,4-dichlorobenzyloxy)-phenethyl] imidazole nitrate, $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$) in ternary solvent water-(1,2-propyleneglycol : polyethyleneglycol-400 (PEG-400)) was studied in temperature range 288.15 to 328.15K. The influence of the nature of intermolecular interactions and temperature on myconazol nitrate solubility was discussed. Thermodynamic parameters of dissolution ($\Delta Y_{\text{diss.}}$): $\Delta G_{\text{diss.}}$, $\Delta H_{\text{diss.}}$, $\Delta S_{\text{diss.}}$ were determined.

Keywords: 1,2- propandiol, poly(ethylene glycol), nitrate myconazol, solubility, thermodynamics of dissolution.

Kharkov University Bulletin. 2010. № 895. Chemical Series. Issue 18(41).