



Особенности гидратации твердых образцов гидрохлорида новокаина

Крысанова Т.А., Котова Д.Л.

Воронежский государственный университет, Воронеж

Аннотация

Получена изотерма поглощения воды твердыми образцами гидрохлорида новокаина, ход которой свидетельствует о различном характере взаимодействия молекул растворителя с функциональными группами препарата. Рассчитана свободная энергия Гиббса взаимодействия в системе “вода – гидрохлорид новокаина”, обусловленная природой и взаимным расположением в молекуле активных групп местного анестетика. Предложена схема межмолекулярных взаимодействий препарата с водой

Введение

Основу широкого класса биологически активных веществ составляют соединения, участвующие в биохимических превращениях, а также вещества, вносимые естественным или принудительным путем в живой организм из окружающей среды, такие как: пища, лекарственные препараты [1]. При выделении, разделении и введении в живые ткани лекарств имеют дело с их водными растворами. Среди них особое место отводится местноанестезирующему средству – новокаину. Как и большинство местных анестетиков, данный препарат плохо растворяется в воде, поэтому на практике используется в виде солей, одной из которых является гидрохлорид новокаина, отличающийся малой токсичностью, большой терапевтической широтой и ценными фармакологическими свойствами.

Представленные в литературе работы, посвященные теоретическим и термодинамическим исследованиям гидратационных свойств гидрохлорида новокаина, касаются в основном объемных характеристик водных растворов данного анестетика [2-4]. Для понимания сложного по своей природе механизма гидратации гидрохлорида новокаина представляет интерес изучить закономерности взаимодействия воды с твердыми образцами лекарственного препарата в широком интервале относительной активности растворителя, что и явилось целью данной работы.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования был выбран местный анестетик – гидрохлорид новокаина (прокаин, аллокаин, синкаин), относящийся к группе сложных эфиров [5] (латинское название: Novocainum; Procaini Hydrochloridum). В работе использовали образцы фирмы «Аллерген» (Ставрополь). Некоторые физико-химические характеристики гидрохлорида новокаина представлены в табл. 1.

Изучение взаимодействия воды с твердыми образцами гидрохлорида новокаина проводили методом изопиестирования при температуре $295 \pm 1\text{K}$ в интервале активности паров воды (a_w) 0,110-0,990. Аппаратура, используемая для изопиестических измерений, представляла собой вакуумный эксикатор, снабженный рядом дополнительных устройств,

обеспечивающих циркуляцию паров растворителя в эксикаторе, выравнивание температур. Для получения корректных результатов температура в изопиестированных сосудах изменялась незначительно и на одинаковую величину ($\pm 2\text{K}$).

Таблица 1. Некоторые физико-химические характеристики гидрохлорида новокаина

Название	Структурная формула	Внешний вид	$T_{\text{пл}},$ $^{\circ}\text{C}$	$M,$ г/моль	Растворимость, г/100 см ³ при 30 $^{\circ}\text{C}$
гидрохлорид β -диэтиламиноэтилового эфира p -аминобензойной кислоты		белый порошок в виде иголок без запаха и цвета с горьким вкусом	153 – 156	272,8	98,0 (вода) 12,0 (спирт)

Образцы анестетика (массой $0,1500 \pm 0,0002$ г), высушенные над CaCl_2 , а затем над P_2O_5 до постоянной массы, приводили в изопиестическое равновесие с насыщенными растворами солей, для которых известна активность молекул воды в паре [6]. Время установления изопиестического равновесия зависело от a_w и составляло от 2 до 80 суток. Определение количества поглощенной воды и контроль над установлением равновесия в исследуемой системе осуществляли методом гравиметрии по изменению массы препарата. В качестве критерия достижения равновесия служило установление постоянной массы образца, а в случае образования раствора гидрохлорида новокаина - сходимость концентраций для серии из пяти параллельных измерений в идентичных условиях проведения эксперимента. Представленные в работе экспериментальные результаты обработаны методами математической статистики при доверительной вероятности 0,95 с привлечением критерия Стьюдента. Воспроизводимость результатов (S_r) составляла $6,10 \cdot 10^{-2}$.

В качестве контрольных методов применяли ИК – спектроскопию. ИК - спектры регистрировали на спектрометре «Specord 75 - IR» в интервале частот 400 – 4000 cm^{-1} . Для расшифровки ИК спектров использовали литературу [7,8]. Гарантией того, что условие равновесия сохраняется в системе гидрохлорид новокаина – вода в течение подготовки и снятия спектров, являлось постоянство массы образца, содержащего определенное количество растворителя в течение 1-2 часов после достижения равновесия в системе. Ошибка метода составляла 3%.

Обсуждение результатов

Изотерма поглощения растворителя, представляющая собой зависимость количества поглощенных молекул воды кристаллами гидрохлорида новокаина от активности воды, представлена на рис.1. Следует отметить, что для исследования взаимодействия молекул растворителя с гидрохлоридом новокаина использовали обезвоженный образец препарата.

Поглощение молекул воды молекулярными кристаллами гидрохлорида новокаина можно рассматривать как первую стадию растворения. Установлено, что в широком интервале активности растворителя (a_w от 0,110 до 0,954) на изотерме наблюдается плато, соответствующее незначительному поглощению молекул воды анестетиком (0,35 моль воды/моль гидрохлорида новокаина). На ИК-спектре гидрохлорида новокаина в гидратированном состоянии это проявляется в появлении полосы поглощения при 3430 cm^{-1} , характеризующей колебания свободных одиночных молекул воды. Вероятно, на начальной стадии поглощения происходит адсорбция растворителя на поверхности кристаллов анестетика, в результате чего межмолекулярные полости кристаллов не достигают своих

максимальных размеров [9,10]. Поглощенные гидрохлоридом новокаина молекулы воды становятся препятствием для дальнейшей сорбции растворителя. Известно, что чем сложнее органическое соединение, поглощающее воду, тем ярче выражено уменьшение сорбции растворителя в большом интервале активности воды [11].

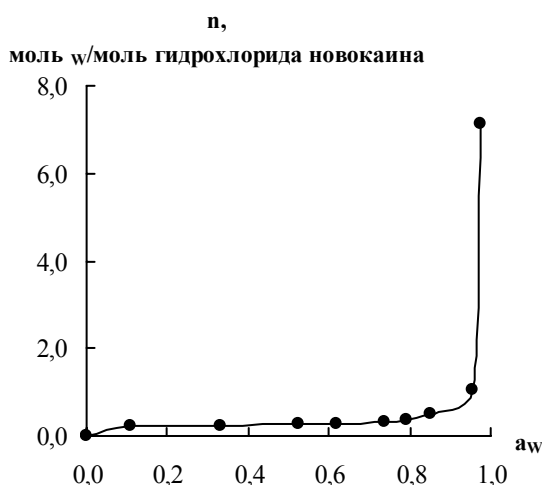


Рис. 1. Изотерма поглощения молекул воды гидрохлоридом новокаина при $T = 298$ К в интервале активности растворителя $a_w = 0,110 - 0,975$

Дальнейшее увеличение активности паров воды ($a_w > 0,954$) приводит к росту количества растворителя, поглощенного гидрохлоридом новокаина, что может быть связано с насыщением основных функциональных групп (сложно-эфирной группы и NH_3^+) за счет внутри- и межмолекулярных образований в структуре препарата [12]. Появление на ИК-спектре образца гидрохлорида новокаина в гидратированном состоянии интенсивных полос поглощения при 3300 см^{-1} (колебание связи $\text{NH}_3^+ \dots \text{H}_2\text{O}$), при 3260 см^{-1} (колебание связи $\text{C}=\text{O} \dots \text{H}_2\text{O}$ в аминокарбоксильном сложном эфире), при 3080 см^{-1} (колебание связи $\text{NH}^+ \dots \text{H}_2\text{O}$) указывает на значительный вклад в структурную организацию межмолекулярных водородных связей. Процесс получает кооперативный характер.

При $a_w = 0,975$ количество молекул воды, поглощенных гидрохлоридом новокаина, составляет 7 моль воды / моль гидрохлорида новокаина. Многофункциональные молекулы гидрохлорида новокаина могут взаимодействовать с водой не только путем образования связей молекул растворителя с функциональными группами препарата, но и с образованием ассоциатов воды вблизи его активных групп. Функциональные группы новокаина обеспечивают конформационную устойчивость и гибкость его молекул, а также возможность формирования надмолекулярных образований [11,13]. Появление максимума поглощения при частоте 3610 см^{-1} указывает на образование связей $\text{H}_2\text{O} \dots \text{H}_2\text{O}$ с двумя или одной водородными связями (полиассоциаты растворителя).

Установлено, что при $a_w > 0,980$ гидрохлорид новокаина образует насыщенный раствор. Дальнейшее возрастание a_w приводит к растворению препарата. При активности воды, равной 0,986, образуется раствор гидрохлорида новокаина с концентрацией 2,40 моль/кг.

По данным изопиестического и ИК-спектроскопического исследований предложена схема межмолекулярных взаимодействий в системе “гидрохлорид новокаина – 7 молекул воды” (рис. 2).

Из данных по изотермам поглощения воды гидрохлоридом новокаина при постоянстве температуры и давления было рассчитано изменение свободной энергии Гиббса набухания (ΔG_{hydr}) [14]:

$$\Delta G_{\text{hydr}} = -RT \int_0^{n_w} \ln(a_w) dn_w,$$

где n_w - количество молей воды на моль гидрохлорида новокаина; R – универсальная газовая постоянная, Дж/моль·К; T - температура, К. Выражение под интегралом находили графическим интегрированием зависимости $n_w \cdot R \cdot T / (a_w) - (a_w)$.

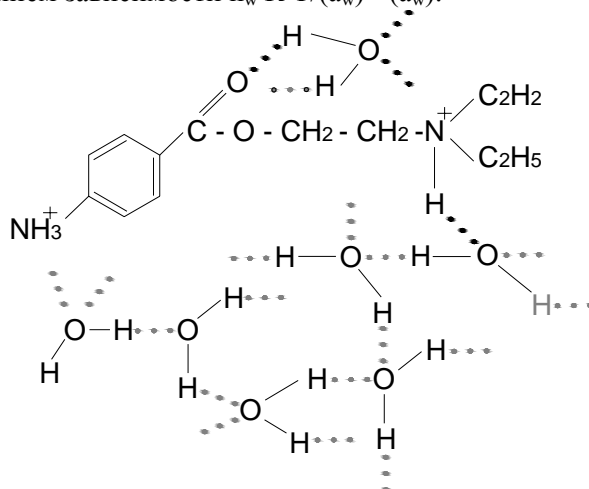


Рис.2. Схема гидратации гидрохлорида новокаина при $a_w=0,975$

Изменение ΔG_{hydr} в процессе взаимодействия молекул растворителя с образцами гидрохлорида новокаина определяет химическое сродство между молекулами воды и различными центрами в биомолекулах. Полученное значение свободной энергии набухания свидетельствует об энергетической выгодности процесса (рис.3).

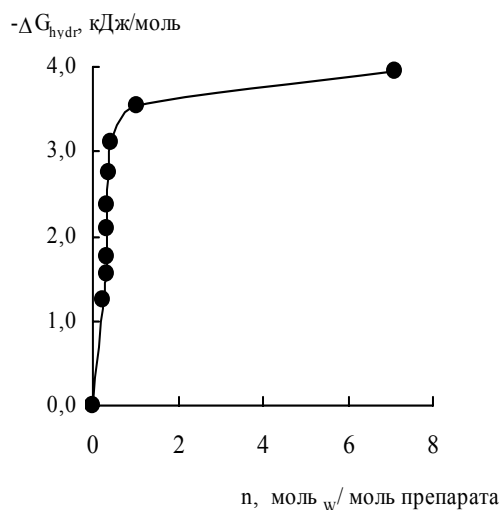


Рис.3. Зависимость изменения свободной энергии Гиббса набухания от количества поглощенных молекул воды молекулами гидрохлорида новокаина при $T=298$ К

Установлено, что наиболее сильное изменение в величине свободной энергии набухания наблюдается при поглощении первой молекулы воды образцом лекарственного препарата. Вероятно, такое изменение ΔG_{hydr} обусловлено взаимодействием молекул растворителя с наиболее активными группами анестетика. При дальнейшем увеличении количества поглощенных молекул растворителя свободная энергия Гиббса изменяется в меньшей степени. Авторами работ [1,15] отмечается, что изменение ΔG_{hydr} и количество поглощенных молекул воды зависят от силы связи между молекулами биологически активных веществ в кристаллической решетке: чем она больше, тем слабее взаимодействия в системе вода - биомолекула.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о количестве молекул воды, поглощенных гидрохлоридом новокаина в кристаллическом состоянии, об энергии

взаимодействия в системе “вода – гидрохлорид новокаина”, обусловленной природой и числом активных групп местного анестетика, их взаимным расположением в молекуле и участием во внутри- и межмолекулярных Н-связях. Данные исследования могут быть использованы для прогнозирования условий сушки и хранения данного лекарственного препарата.

Список литературы

1. Абросимов В.К., Агафонов В.Ф., Чумаков Р.В. Биологически активные вещества в растворах: структура, термодинамика, реакционная способность. - М.: Наука, 2001. - 403 с.
2. Совершенствование анализа некоторых азотсодержащих лекарственных препаратов / Е.М. Шаповалова и др. // Международный симпозиум “Медицина и охрана здоровья 2000”: тез. докл. Тюмень, 21-24 ноября, 2000. // ТГМА, 2000. - № 4. - С. 35.
3. Luminita V., Dana M., Irinel B., Carmencita C. // Rev. roum. chim. - 2002. - V. 47, № 8-9. - P. 911.
4. Абдуллин И.Ф., Чернышева Н.Н., Будников Г.К. // Журн. анал. химии. - 2002. - Т. 57, № 7. - С. 750.
5. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. - Л.: Химия, 1981. - 624 с.
6. Киргинцев А.Н. Очерки о термодинамике водно-солевых систем. - Новосибирск: Наука, 1976. - С. 20.
7. Наканиси К. Инфракрасная спектроскопия и строение органических соединений. - М.: Мир, 1987. - 188 с.
8. Смит А. Прикладная ИК - спектроскопия. - М.: Мир, 1982. - 328 с.
9. Грег С., Синг К. Адсорбция. Удельная поверхность. Пористость. - М.: Мир, 1984. - 306 с.
10. Уэдаира Х. // Журн. физ. химии. - 1968. - Т.42. - №12. - С. 3024.
11. Достижения и проблемы теории сольватации: структурно-термодинамические аспекты / В.К. Абросимов, А.Г. Крестов, Г.А. Альпер и др. - М.: Наука, 1998. - 247 с.
12. Куликов О.В., Баделин В.Г., Крестов Г.А. // Журн. физ. химии. - 1991. - Т.36, №3. - С. 394.
13. Гулый И.С., Климович В.М. // Журн. структур. химии. - 1991. - Т.32, № 5. - С.69.
14. Харнед Г., Оуэн Б. Физическая химия растворов электролитов. - М.: ИНЛИТ, 1952. - 628 с.
15. Биохимическая термодинамика / под ред. Л.А. Блюменфельда. - М.: Мир, 1982. - С.192.