

ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТИ ДИСОЦІАЦІЇ 3-(ТРИФЛЮОРОАЦЕТИЛ)-ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИМІДИНУ У СУМІШІ ВОДА-ЕТАНОЛ

Завада О. О., Водозазька Н. О.*, Журавель І. О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків

Як відомо, якість препарату залежить від всіх етапів його життєвого циклу, тому формується і підтверджується на етапі фармацевтичної розробки (ФР). Важливість передформульційних досліджень визначається тим фактом, що для вирішення проблем з технологією і якістю готових препаратів необхідно мати дані щодо фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Однією з найважливіших фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, яка може впливати на функціональні характеристики лікарського препарату та можливість його виробництва є константа дисоціації.

Метою роботи було визначення константи дисоціації 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у суміші вода-етанол з масовою часткою спирту 50 % ($\varepsilon = 49$).

У наших попередніх роботах було описано протолітичні перетворення 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у воді. Продовжуючи цей напрямок наукових досліджень було вивчено кислотно-основні властивості 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у суміші вода-етанол. Зазвичай вважається, що в етанолі картина протолітичних рівноваг у цілому практично така ж, як у воді. Однак відомо, що зміни значень pK_a органічних сполук (ΔpK_a) при переході від води до водно-органічних сумішей виражаються через комбінацію значень коефіцієнтів активності переносу (γ_i) з води у неводний розчинник: $\Delta pK_a = pK_a - pK_a^w = \lg \gamma_{H^+} + \lg (\gamma_A / \gamma_{HA})$.

Проведені нами дослідження підтвердили це припущення, дослідження протолітичних перетворень 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у суміші вода-етанол показали, що в області pH^* від 2 до 12, так само як у водних розчинах, має місце дві рівноваги: $R + H^+ \leftrightarrow HR^+ + H^+ \leftrightarrow H_2R^{2+}$. Константу кислотно-основної дисоціації у суміші вода-етанол визначали за стандартною спектрофотометричною методикою, кислотність водної фази визначали потенціометрично. Значення рН були стандартизовані з використанням уявлень щодо гіпотетичного розчину у даному розчиннику з активністю іона ліонію, яка дорівнює одиниці, і з властивостями нескінченно розведеного розчину ($pH_{H^+}^*$), та були оцінені, роблячи поправки до інструментально отриманого значення (рНінстр): $pH_{H^+}^* = pH_{інстр} - 0.20$.

Значення pK_a 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у водних розчинах та у суміші вода-етанол з масовою часткою спирту 50 %, іонна сила дорівнює 0.05 моль/л (NaCl), 20°C

Система	pK_{a1}	pK_{a2}	K_{a2} / K_{a1}
Вода	8.93±0.05	3.02±0.05	8.13 × 105
H ₂ O – C ₂ H ₅ OH	9.69±0.04	2.34±0.04	223.9 × 105

Таким чином, встановлено, що у водно-етанольній суміші спостерігається підвищення значення pK_{a1} на 0.76 од. та зменшення значення pK_{a2} на –0.68 од. порівняно з такими у воді. Це вказує на додаткову стабілізацію нейтральної форми та монокатіона 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у досліджуваному розчиннику за рахунок вибіркової сольватації спряжених форм цієї речовини, що призводить до диференціювання її кислотної сили (дивись значення K_{a2} / K_{a1} у Таблиці).