

ДОСЛІДЖЕННЯ ІОННОЇ АСОЦІАЦІЇ ХАРЧОВОГО БАРВНИКА КАРМОЇЗИНУ З ДИБАЗОЛОМ

Безрук І.В., Гаврилов І.О., Матерієнко А.С., Грудько В.О.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармацевтичної хімії

vania.bezruk@gmail.com

Лікарські засоби зазвичай є складними багатокомпонентними системами, до складу яких входять активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, що є хімічними речовинами різних груп. При виборі складу лікарського засобу важливо виключити можливість будь-якої взаємодії між компонентами препарату, але деякі з видів взаємодії можуть бути недостатньо вивчені. Дослідження взаємодій лікарських речовин у складі багатокомпонентних препаратів між собою, а також з допоміжними речовинами є на сьогодні дуже актуальним питанням.

Нами проводиться вивчення взаємодії харчових синтетичних барвників, що входять до складу лікарських засобів, із активними фармацевтичними інгредієнтами. Раніше вже було доведено, що синтетичні азобарвники здатні утворювати іонні асоціати з лікарськими речовинами з групи ароматичних амінів та четвертинних амонійних солей, що призводить до зміни фізико-хімічних властивостей вихідних речовин [1-2].

Для подальших досліджень взаємодії харчових азобарвників з лікарськими засобами нами було обрано лікарську речовину дибазол і харчовий азобарвник кармоїзин, що застосовується в фармацевтичній промисловості.

Кармоїзин (динатрію 4-гідрокси-3-[(4-сульфонато-1-нафтилазо)-нафталін-1-сульфонат) – синтетичний харчовий азобарвник червоного кольору, добре розчинний у воді та етиловому спирті, частково розчинний в бутанолі і не розчинний в етилацетаті та хлороформі. Дибазол (2-(фенілметил)-1H-бензimidазолу гідрохлорид) – лікарська речовина з групи периферичних вазодилаторів, гігроскопічний білий кристалічний порошок, важко розчинний у воді, легко – в спирті, важко або практично не розчинний в інших органічних розчинниках (рис. 1).

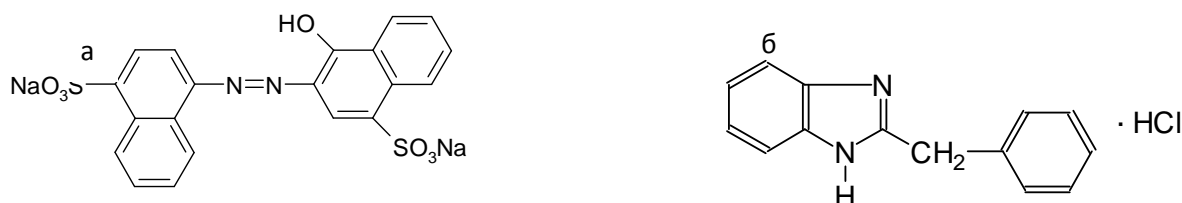


Рис. 1. Хімічна структура кармоїзину (а) та дибазолу (б).

На першому етапі утворення іонного асоціату довели за зміною фізико-хімічних властивостей вихідних речовин. Для цього до розчину дибазолу гідрохлориду додавали розчин барвника, спостерігаючи при цьому помутніння розчину, потім додавали органічний розчинник хлороформ, струшували і відзначали зміну забарвлення органічного шару, що свідчить про екстракцію зазвичай нерозчинного у хлороформі барвника у вигляді іонного асоціату з дибазолом.

На наступному етапі було вивчено абсорбційні спектри вихідних речовин та утвореного іонного асоціату і показано, що характер спектру асоціату відрізняється від спектрів вихідних речовин.

Абсорбційний спектр досліджуваного водного розчину кармоїзину в УФ-світлі представлений широкою смугою в області 280-350 нм, в якій можна розрізнити 4 смуги погли-

нання, що відповідають $\pi \rightarrow \pi^*$ переходам ароматичної системи, а у видимому світлі спостерігається присутність широкого плато в області 360-430 нм, яке переходить в інтенсивну довгохвильову смугу поглинання з максимумом при 516-519 нм. В області 535-540 нм знаходиться незначний перегин смуги поглинання, що свідчить про її сумарний характер.

Абсорбційний спектр досліджуваного розчину дибазолу гідрохлориду в УФ-світлі характеризується наявністю ароматичної смуги поглинання з двома вузькими максимумами при 270 нм та 277 нм і після 285 нм поглинання світла припиняється.

Також було вивчено диференційний спектр утвореного асоціату, для чого як розчин порівняння використовували 0,001 М розчин кармоїзину (рис. 2).

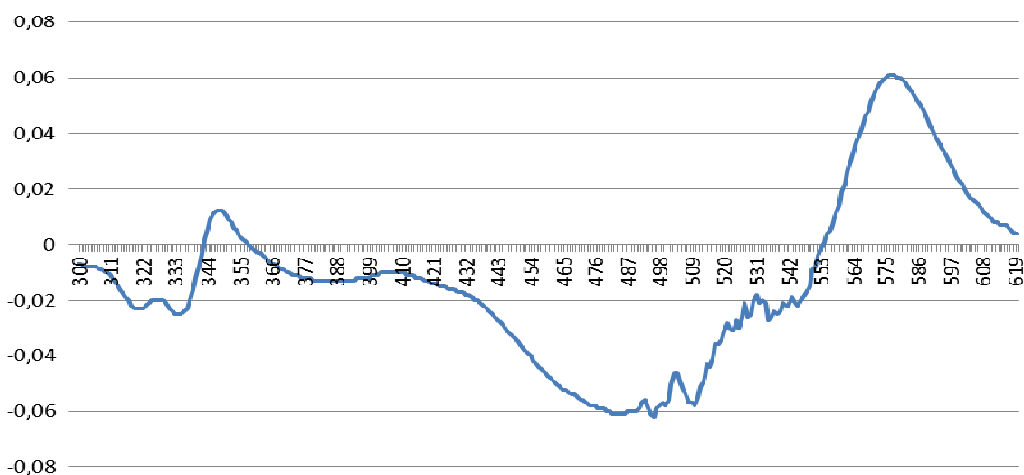


Рис. 2. Абсорбційний спектр іонного асоціату, утвореного при сполученні дибазолу й кармоїзину у середовищі води очищеної при довжині хвилі 300-620 нм.

Диференційний абсорбційний спектр суміші еквімолекулярних кількостей кармоїзину та дибазолу гідрохлориду по контрольному розчину, що містить аналогічну кількість кармоїзину в області від 300 до 620 нм є, власне кажучи, спектром кармоїзину, що знаходиться у стані іонного асоціату з дибазолом. Наявність такого спектру говорить про перерозподіл електронної густини, який відбувається при утворенні асоціату. Переважна частина лінії спектру знаходиться нижче осі ординат, що свідчить про більш інтенсивне поглинання неасоційованого кармоїзину. Однак в області 340 – 355 нм розташована низькоінтенсивна смуга з максимумом при 348 нм, де поглинання стає позитивним. Вона може бути розцінена як батохромно зміщена смуга в спектрі поглинання чистого кармоїзину. Ще одна, значно ширша та інтенсивніша позитивна смуга в межах 553 – 620 нм має максимум при 582 нм і також може розглядатися як батохромно зміщена основна смуга поглинання кармоїзину. Таким чином можна припустити, що утворення іонного асоціату призводить до перерозподілу електронної густини в новоутвореній молекулі, який полегшує певні електронні переходи і відображається батохромним зсувом в область більш низьких енергій смуг поглинання розчинів асоціату кармоїзину.

Для встановлення ймовірної структури утвореного іонного асоціату було вивчено стехіометричне співвідношення вихідних речовин. Синтетичний азобарвник кармоїзин є динатрієвою сіллю двоосновної сульфокислоти, що дисоціює у воді з зарядом 2^- . Це обумовлює можливість взаємодії як по одній, так і по двох сульфогрупах. Можна припустити, що в реакцію утворення асоціату буде вступати одна молекула барвника та дві молекули дибазолу, або одна молекула барвника та одна молекула дибазолу. Для підтвердження теоретичних розрахунків було вивчено абсорбційні спектри асоціатів, отримані у співвідношенні кармоїзин:дибазол 1:1 та 1:2, а також визначено точну кількість дибазолу в утвореному асоціаті

методом алкаліметрії. Результати проведених досліджень показали, що стехіометричне співвідношення речовин в отриманому асоціаті становить 1:1.

Відомо, що утворення іонного асоціату залежить від рН середовища реакції. Тому, на наступному етапі нами було вивчено залежність величини оптичної густини асоціату від рН середовища. Для створення необхідних значень рН використовували фосфатні та цитратні буферні розчини в діапазоні від 1,0 до 6,0.

Оптимальним значенням рН для утворення і екстракції іонного асоціату дибазолу з кармоїзином з водного розчину є 2,8, де спостерігається максимальна оптична густина хлороформних екстрактів (рис.3.).

Експериментально було встановлено, що дибазол при даному значенні рН практично не переходить у хлороформний шар, а барвник при будь-яких значеннях рН хлороформом не екстрагується і хлороформний шар не забарвлює.

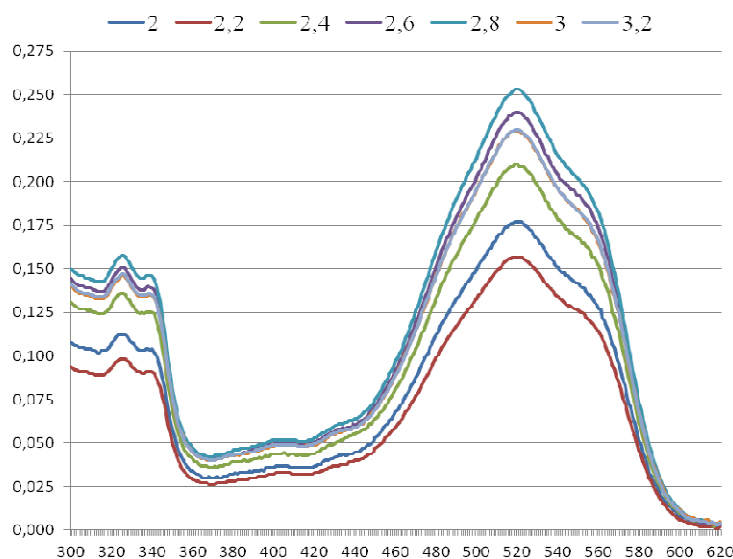


Рис. 3. Графік залежності значень оптичної густини утвореного асоціату кармоїзину з дибазолом від значень рН середовища

В результаті проведених досліджень було встановлено, що кармоїзин утворює іонний асоціат з дибазолом, який екстрагується з водних розчинів хлороформом. Під час вивчення спектральних характеристик іонного асоціату кармоїзину з дибазолом встановлено, що він характеризується наявністю максимуму в видимій області за довжини хвилі 520 нм. Диференційний спектр водного розчину іонного асоціату дибазолу з кармоїзином, знятий по контрольному розчину, що містить аналогічну кількість кармоїзину свідчить про перерозподіл електронної густини молекули кармоїзину, який відбувається при утворенні асоціату і характеризується двома максимумами при 348 і 582 нм. Показано, що оптимальним для екстракції утвореного іонного асоціату з водного розчину є рН 2,8, а стехіометричне співвідношення кармоїзину та дибазолу в утвореному асоціаті становить 1:1.

Література

1. Determination of the food azo dye carmoisine vs chlorpheniramine maleate ion associate structure / A. S. Materiienko, V. O. Grudko, V. A. Khanin, V. A. Georgiyants // Вісник фармації. – 2014. – №. 3. – С. 34–37.
2. The study of properties an ion associate of food azo dye carmoisine with myramistin / A. S. Materiienko, V. O. Grudko, V. A. Georgiyants, V. A. Khanin // Der Pharma Chemica. – 2015. – Vol. 7, №. 6. – P. 237–244.