

Химия

УДК 543.544

М. А. МКРТЧЯՆ

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ АНАЛЬГИНА

Изучена зависимость устойчивости анальгина в водных растворах от концентрации кислоты и других факторов. Показано, что анальгин как в водных, так и в подкисленных растворах подвергается гидролитическому разложению.

Анальгин – одно из наиболее известных и широко используемых лекарственных веществ анальгезирующего и жаропонижающего действия.

Ранее нами были разработаны экстракционно-фотометрические (ЭФ) методы определения анальгина основными красителями трифенилметанового (ТФМ) ряда: кристаллическим фиолетовым [1], малахитовым зеленым [2], бриллиантовым зеленым [3], фуксином [4]. Методы отличаются высокой чувствительностью и избирательностью. Однако из-за неустойчивости анальгина в водных растворах при разработке методик его определения были использованы свежеприготовленные растворы анальгина.

Известно, что таблетки анальгина при хранении желтеют, но не теряют биологическую активность [5]. Растворы анальгина для инъекции также склонны изменять окраску независимо от условий запайки ампул (в токе азота или CO_2) [6].

Методами ЯМР-спектроскопии, жидкостной экстракции, ТСХ, ГЖХ подтвердили наличие в растворах анальгина примесей органической природы, поглощающих как в УФ, так и в видимой области спектра, а также тяжелых металлов, которые могут катализировать окислительные процессы в водном растворе [7].

Влияние основных факторов на скорость разложения анальгина в водных растворах и способы стабилизации изучены методом обращенно-фазовой ВЭЖХ [9–12]. Для замедления разложения анальгина в аналитических растворах рекомендуется довести содержание ацетонитрила до 30–40 об.% и стабилизатора сульфита натрия до 1,0–2,0 мг/мл [8]. В качестве стабилизатора предложен также 1,5%-й раствор ронгалита. Однако последний хоть и обесцвечивает раствор, но не предотвращает разложение анальгина [6]. При раз-

работке нами методов ЭФ определения анальгина основными красителями наличие этих веществ нежелательно.

Настоящая работа посвящена изучению стабильности водных растворов анальгина фотометрическим методом в зависимости от основных факторов.

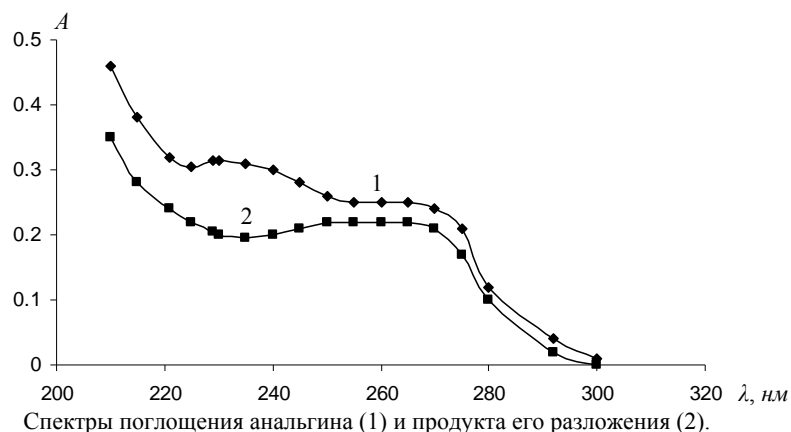
Экспериментальная часть. Раствор анальгина* готовили из лекарственного препарата “Анальгин-Дарница” серии 310508 (50%-й раствор в ампуле по 2 мл), разбавляя его водой в мерной колбе емкостью 100 мл. Рабочие растворы получили разбавлением запасного раствора анальгина водой.

Оптическую плотность (ОП) измеряли на спектрофотометре СФ–16, рН водных растворов – на потенциометре со стеклянным электродом.

Обсуждение результатов. Были сняты спектры поглощения как исходного, так и подкисленных растворов (с различными значениями рН) в УФ-области спектра.

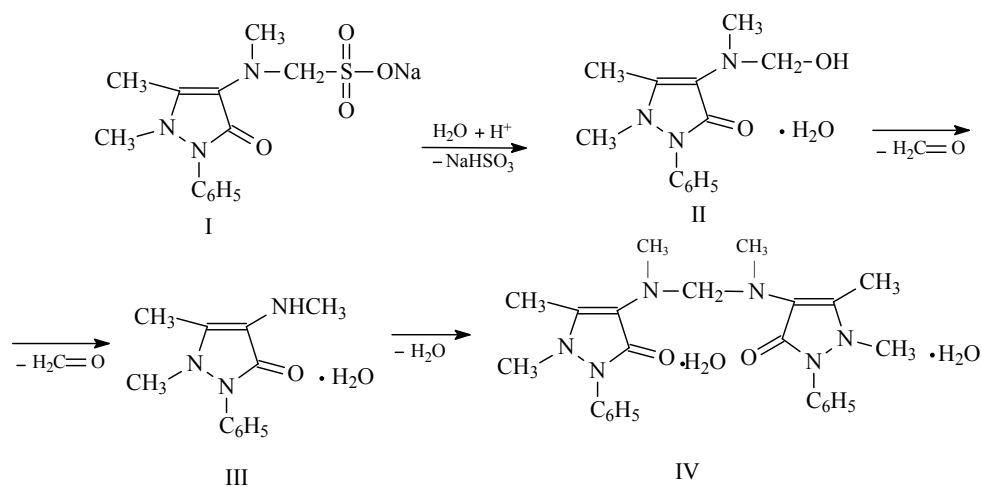
На рисунке представлены спектры поглощения анальгина через 5 мин и 1 ч после разбавления его раствора из ампулы водой. Результаты идентичны (кр. 1). Спектр поглощения продукта разложения анальгина при рН 1 уже отличается от первого. Максимум при 229 нм исчезает (кр. 2). Стабильность анальгина в водном растворе и природа образующихся продуктов разложения изучена рядом авторов [6, 13–15]. Установлено, что производные 5-пиразолона с полярной сульфитной группой $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ в положении 4 в водном растворе гидролизуются.

Методом жидкостной экстракции показано, что гидролитическое разложение анальгина происходит частично, сразу же при его растворении, после чего устанавливается динамическое равновесие [6]. Это согласуется и с полученными нами данными об относительно быстром разложении анальгина в первые 2 ч и относительно медленном – в последующем.



Методами электрофореза и элементного анализа выделенных продуктов гидролиза был сформулирован механизм гидролиза анальгина, катализируемого кислотами. Наиболее обоснованной является следующая схема реакции:

* Растворение таблеток анальгина и фильтрование полученного раствора – процесс длительный, затрудненный быстрым разложением анальгина.



Анализ приведенной схемы показал, что в кислой среде протекание реакции определяется быстрой стадией (I)→(II), при которой от молекулы анальгина (I) отщепляется группа SO_3Na , поглощающая в коротковолновой УФ-области спектра, с чем и связано исчезновение максимума 229 нм (кр. 2). При разработке методов ЭФ определения анальгина ТФМ-красителями нами было установлено, что в состав ИА входит однозарядный анион анальгина. Это также подтверждает, что кислотный катализ на первой стадии реакции протекает быстро, при этом продукт реакции оксиметиламиноантипирин (II) диссоциирует с отщеплением протона H^+ из группы OH^- . Образующийся анион входит в состав ИА и извлекается органическими растворителями.

В условиях ЭФ определения анальгина дальнейшее превращение продукта (II) в монометиламиноантипирин (III) невозможно, так как данная реакция протекает при нагревании раствора анальгина в присутствии 1 N HCl в течение 2 ч на водяной бане [12], а превращение (II) и (III) конденсацией в N,N'-метиленисантипирин (IV) протекает очень медленно.

Опыты, проведенные при pH 1–5, показали, что максимум светопоглощения в случае pH 1–2 уменьшается на 5 нм, что также подтверждает разложение анальгина.

При использовании более кислых растворов (1–2 N H_2SO_4) разложение происходит глубже и быстрее. Получаются очень низкие значения ОП (близкие к нулю).

Полученные нами данные можно использовать при разработке методов ЭФ определения анальгина.

Кафедра аналитической химии

Поступила 22.12.2009

ЛИТЕРАТУРА

1. Арстамян Ж.М., Мкртчян М.А. Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, № 1, с. 64–67.
2. Арстамян Ж.М., Мкртчян М.А. Ученые записки ЕГУ, 2006, № 3, с. 67–70.

3. **Мкртчян М.А.** Информ. технологии и управление, 2006, № 4–6, с. 84.
4. **Арстамян Ж.М., Мкртчян М.А.** Ученые записки ЕГУ. Химия и биология, 2009, № 3, с. 67–70.
5. Государственная фармакопея СССР. М.: Медицина, 1968, с. 94.
6. **Грешных Р.Д., Храковская Н.Н., Чичаро В.Е.** Хим. формац. ж., 1979, т. 13, № 3, с. 68.
7. **Дозорова И.И., Колоскова Л.И., Грешных Р.Д., Чичаро В.Е., Маркова В.А., Скачилова В.Я.** Хим. формац. ж., 1982, т. 16, № 10, с. 84 (1236).
8. **Асмолов Г.И., Соколова А.Ф., Тенцова А.И., Гольденберг В.И.** Хим. формац. ж., 1985, т. 19, № 5, с. 607.
9. **Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Иванов В.М.** ЖАХ, 2005, т. 60, № 12, с. 1267.
10. **Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Иванов В.М.** ЖАХ, 2006, т. 61, № 1, с. 74.
11. **Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Иванов В.М.** ЖАХ, 2006, т. 61, № 4, с. 383.
12. **Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Басова Е.М., Иванов В.М.** ЖАХ, 2007, т. 62, № 7, с. 733.
13. **Мелентьева Г.А.** Формац. химия. М.: Медицина, 1976, с. 398.
14. **Фотова Е.Ю., Евтушенко М.Л., Попов В.А., Похомова И.В.** Формация, 1991, № 6, с. 31.
15. **Тулаганов А.А., Михалов А.В., Осокина Л.М., Арзамасцев А.П.** Хим. формац. ж., 1992, т. 26, № 1, с. 76.

Մ. Ա. ՄԿՐՏՉՅԱՆ

ԱՆԱԼԳԻՆԻ ՋՐԱՅԻՆ ԼՈՒԾՈՒՅԹՆԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԼՈՒՍԱԶԱՓԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՈՎ

Ամփոփում

Հետազոտված է անալգինի ջրային լուծույթի կայունության կախումը միջավայրի թթվայնությունից և այլ գործոններից լուսաչափական մեթոդով:

Ցույց է տրված, որ անալգինը ինչպես ջրային լուծույթում, այնպես էլ թթվային լուծույթներում ենթարկվում է հիդրոլիտիկ քայքայման:

M. A. MKRTCHYAN

PHOTOMETRIC STUDY OF AQUEOUS SOLUTIONS OF ANALGIN

Summary

The stability of analgin in aqueous solutions was studied depending on the concentrations of acide and other factors by photometric method.

It was shown that in aqueous solutions take place hydrolytic decomposition of analgin.