

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ Ag(I) С БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНОМ И ОКСАЦИЛЛИНОМ

© 2014 г. В. Г. Алексеев, К. А. Нилова

Тверской государственный университет

E-mail: vg_alekseev@rambler.ru

Поступила в редакцию 20.11.2013 г.

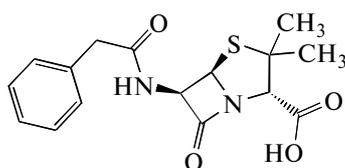
Методом потенциометрического титрования с использованием серебряного индикаторного электрода исследовано взаимодействие ионов Ag^+ с анионами β -лактамных антибиотиков бензилпенициллина (Bzp^-) и оксациллина (Oxa^-) в водном растворе при $25^\circ C$ и ионной силе 0.1 (KNO_3). Определены константы образования комплексов: $AgBzp$ ($lg\beta = 2.21 \pm 0.01$), $AgBzp_2^-$ ($lg\beta = 3.91 \pm 0.02$), Ag_2Oxa^+ ($lg\beta = 4.89 \pm 0.01$), $AgOxa$ ($lg\beta = 2.88 \pm 0.01$), $AgOxa_2^-$ ($lg\beta = 5.43 \pm 0.01$).

DOI: 10.7868/S0044457X14090025

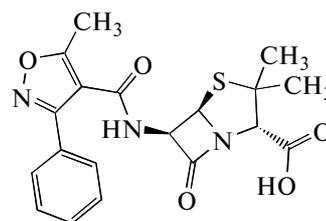
В последние годы растет интерес к комплексным соединениям серебра с различными биологически активными молекулами как потенциальным антимикробным средством широкого спектра действия, не вызывающим грибковых заболеваний и “привыкания” у микроорганизмов [1]. Помимо давно известного ляписса (раствора $AgNO_3$) выпускаются и применяются препараты “Колларгол” (коллоидное серебро), “Протаргол” (протеинат серебра, комплексное соединение ионов серебра с белками), “Аргосульфам” и его аналоги, представляющие собой серебряные производные сульфаниламидов суфатазиола и сульфадиазина [2]. запатентован препарат “Аргакрил” (комплекс $Ag(I)$ с полиакриловой кисло-

той) [3, 4]. Предложены к применению комплексные соединения серебра с аминокислотами [5–7], гели на основе комплексов серебра с цистеином [8] и оксациллином [9], полимер-серебряные нанокомпозиты [10]. Проведенные ранее исследования показали, что β -лактамные антибиотики группы пенициллина могут образовывать устойчивые комплексы с катионами металлов [11].

Цель настоящей работы – определение состава и устойчивости комплексов, образующихся при взаимодействии в водном растворе ионов Ag^+ с анионами бензилпенициллина (Bzp^-) и оксациллина (Oxa^-).



Бензилпенициллин (NBzp)



Оксациллин (NOxa)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения экспериментов использовали фармацевтические препараты натриевых солей бензилпенициллина ($NaBzp$) и оксациллина ($NaOxa$) производства ОАО “Синтез” (г. Курган). Чистота препаратов была проверена методом эле-

ментного анализа на CHNS-анализаторе Perkin Elmer 2400 Series II (таблица).

Растворы KNO_3 0.1 и 1.0 моль/л и $AgNO_3$ 0.1 моль/л готовили из навесок солей квалификации “х. ч.”. Для приготовления всех растворов использовали бидистиллированную воду. Для из-

Результаты элементного анализа натриевых солей бензилпенициллина и оксациллина

Образец	Брутто-формула	Содержание (найдено/вычислено), %			
		C	H	N	S
NaBzp	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₄ SNa	53.51/53.92	4.70/4.81	7.87/7.86	9.20/9.00
NaOxa · H ₂ O	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₆ SNa	50.36/51.70	4.45/4.57	9.23/9.52	7.60/7.26

мерения ЭДС и pH использовали иономеры pH-410 с серебряным и стеклянным измерительными электродами и хлорсеребряным электродом сравнения. Серебряный электрод был изготовлен нами самостоятельно и представлял собой отрезок серебряной проволоки, впаянный в стеклянную трубку. Поверхность электрода перед экспериментом очищали концентрированной азотной кислотой.

При проведении эксперимента в стакан с титруемым раствором помещали серебряный и стеклянный электроды. Электрод сравнения помещали в другой стакан с 0.1 моль/л раствором KNO₃. Стаканы соединяли электролитическим ключом — силиконовой трубкой, заполненной гелем агар-агара, приготовленным на 0.1 моль/л растворе KNO₃. Оба стакана находились в термостатируемых ячейках для поддержания температуры 25°C. Настройка иономера для измерения pH стеклянным электродом была проведена по буферным растворам Na₂B₄O₇ (pH 9.18 при 25°C) и KN₃(C₂O₄)₂ (pH 1.68 при 25°C). Точность измерения pH ±0.02 ед., потенциала серебряного электрода ±2 мВ.

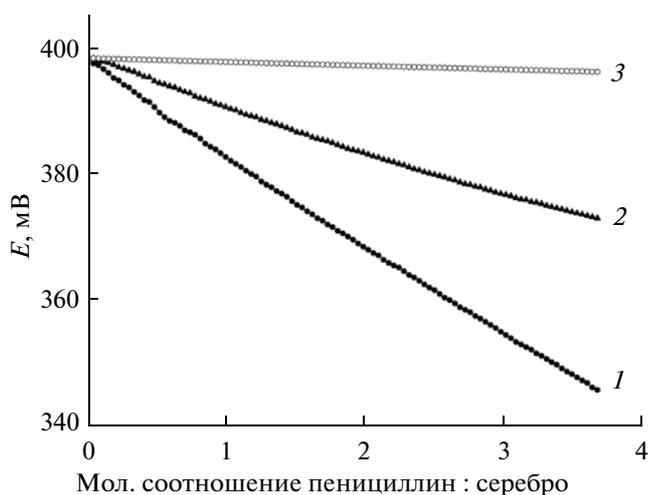


Рис. 1. Изменение потенциала серебряного электрода при титровании 0.02913 моль/л раствора AgNO₃ 0.0868 моль/л раствором NaOxa (1) и 0.1114 моль/л раствором NaBzp (2) в сравнении с теоретической зависимостью (3). 25°C. I = 0.1 (KNO₃).

Работоспособность серебряного электрода была проверена по серии растворов AgNO₃ известной концентрации, полученных последовательным разбавлением 0.1 моль/л раствора AgNO₃. Электродная функция использованного серебряного электрода описывается уравнением $E = 534.86 + 53.71 \lg[\text{Ag}]$, которое было получено в программе Origin (OriginLab Corp.) [12] с использованием стандартных математических процедур линеаризации. Таким образом, электрод показал удовлетворительные характеристики и был использован в работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования взаимодействия ионов Ag⁺ с анионами Bzp⁻ и Oxa⁻ проводили потенциометрическое титрование 0.02913 моль/л раствора AgNO₃ на фоне 0.1 моль/л раствора KNO₃ (для поддержания постоянной ионной силы 0.1) растворами NaBzp (0.1114 моль/л) и NaOxa (0.0868 моль/л). При этом одновременно измеряли потенциал серебряного электрода и pH титруемого раствора. Полученные потенциометрические зависимости представлены на рис. 1 в сравнении с теоретической зависимостью, т.е. значениями потенциала, рассчитанными по уравнению электродной функции серебряного электрода и обусловленными изменением концентрации ионов серебра при разбавлении раствора в ходе титрования, исходя из предположения отсутствия взаимодействия между ионами серебра и пенициллином.

Введение в раствор пенициллинов вызывает уменьшение значений потенциала серебряного электрода по сравнению с теоретическими, что говорит о связывании ионов серебра в комплексы. При этом pH в ходе титрования в обоих случаях остается практически постоянным и находится в нейтральной области. Таким образом, образование комплексов не приводит к вытеснению протонов каких-либо функциональных групп пенициллинов (например, амидной), а сами пенициллины находятся в растворе в виде анионов в соответствии с известными значениями pK_a : $pK(\text{NBzp}) = 3.11$, $pK(\text{NOxa}) = 2.69$ [13].

Расчет равновесий в исследованных системах Ag⁺—Bzp⁻ и Ag⁺—Oxa⁻ был проведен с использованием специализированной программы New DALSFEEK [14].

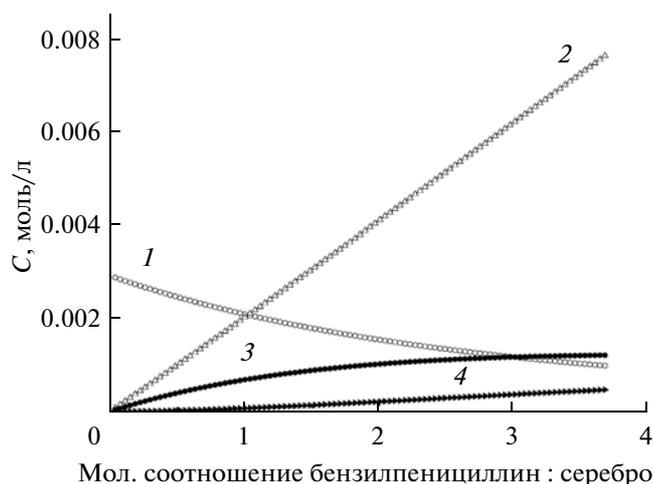
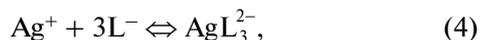
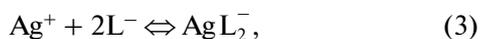


Рис. 2. Распределение равновесных концентраций частиц в системе $\text{Ag}^+ - \text{Vzp}^-$ в зависимости от молярного соотношения компонентов: 1 – Ag^+ , 2 – Vzp^- , 3 – AgVzp , 4 – AgVzp_2^- .

Так как анионы (Vzp^- и Oxa^-) имеют несколько донорных атомов, способных координироваться с Ag(I) , и в процессе титрования молярное соотношение компонентов варьировалось в широких пределах, необходимо было учесть возможность образования в системах комплексов различного состава. Модель для расчета включала следующие равновесия:



где $\text{L}^- = \text{Vzp}^-, \text{Oxa}^-$.

В результате расчета было обнаружено образование комплексов AgVzp , AgVzp_2^- , Ag_2Oxa^+ , AgOxa , AgOxa_2^- . Найдены соответствующие константы образования: $\lg\beta(\text{AgVzp}) = 2.21 \pm 0.01$, $\lg\beta(\text{AgVzp}_2) = 3.91 \pm 0.02$, $\lg\beta(\text{Ag}_2\text{Oxa}) = 4.89 \pm 0.01$, $\lg\beta(\text{AgOxa}) = 2.88 \pm 0.01$, $\lg\beta(\text{AgOxa}_2) = 5.43 \pm 0.01$. Формы Ag_2Vzp^+ , AgVzp_3^{2-} и AgOxa_3^{2-} программа оценивает как незначимые. В обоих случаях экспериментальные и расчетные кривые титрования практически совпадают, критерий сходимости – сумма квадратов отклонений SS имеет очень малое значение ~ 0.001 .

С учетом найденных значений констант образования комплексов были рассчитаны равновесные концентрации частиц в системах $\text{Ag}^+ - \text{Vzp}^-$ и $\text{Ag}^+ - \text{Oxa}^-$, которые представлены на рис. 2 и 3. Видно, что даже при избытке лиганда в обеих си-

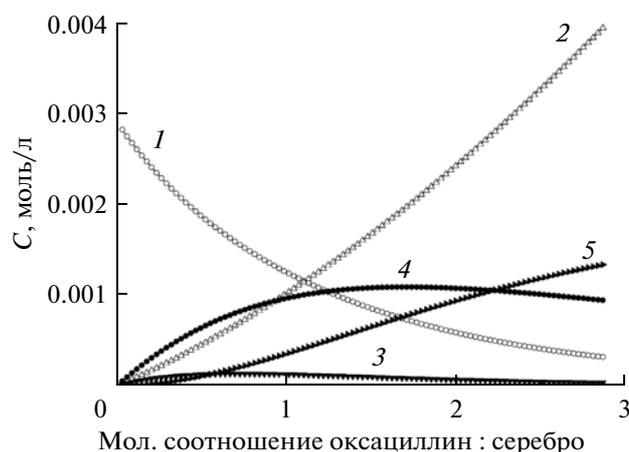


Рис. 3. Распределение равновесных концентраций частиц в системе $\text{Ag}^+ - \text{Oxa}^-$ в зависимости от молярного соотношения компонентов: 1 – Ag^+ , 2 – Oxa^- , 3 – Ag_2Oxa^+ , 4 – AgOxa , 5 – AgOxa_2^- .

стемах еще существует заметная равновесная концентрация свободных ионов серебра.

В результате проведенных исследований впервые прямым потенциометрическим методом исследовано комплексообразование ионов серебра с анионами бензилпенициллина и оксациллина, обнаружено образование комплексов AgVzp , AgVzp_2^- , Ag_2Oxa^+ , AgOxa , AgOxa_2^- , определены константы устойчивости комплексов. Полученные значения констант образования серебряных комплексов оксациллина хорошо согласуются с результатами, представленными в работе [15], где рН-метрическим методом получены следующие значения: $\lg\beta(\text{AgOxa}) = 3.28 \pm 0.03$, $\lg\beta(\text{AgOxa}_2) = 6.22 \pm 0.04$. Поскольку образование биядерных комплексов отмечено для оксациллина и не отмечено для бензилпенициллина, можно предполагать, что изоксазольная группа оксациллина способна координировать ионы серебра.

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания ТвГУ на выполнение НИР “Наноструктурированные супрамолекулярные гидрогели из биоактивных веществ для медицинского применения”, проект № 3.1841.2011.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lansdown A.B. // Adv. Pharm. Sci. 2010. Article ID 910686, 16 pages, doi:10.1155/2010/910686.
2. Алфавитный указатель лекарств РЛС® [Электронный ресурс] <http://www.rlsnet.ru/>.
3. Воронков М.Г., Коган А.С., Антоник Л.М. и др. // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35. № 5. С. 19.
4. Воронков М.Г., Антоник Л.М., Коган А.С. и др. // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36. № 2. С. 27.

5. *Казаченко А.С., Леглер Е.В., Перьянова О.В.* // Хим.-фарм. журн. 2000. Т. 34. № 5. С. 34.
6. *Леглер Е.В., Казаченко А.С., Казбанов В.И.* // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35. № 9. С. 35.
7. *Бобиев Г.М., Суфиев Т.Д., Шахматов А.Н.* // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42. № 11. С. 10.
8. *Пахомов П.М., Овчинников М.М., Хижняк С.Д. и др.* // Высокомолекул. соед. 2011. Т. 53. № 9. С. 1574.
9. *Алексеев В.Г., Алексеева Е.П., Пахомов П.М.* Способ получения бета-лактамовых антибиотиков в виде геля полимерного комплекса с ионами серебра. Пат. РФ № 2484810. Приор. от 19.09.2011 // Электронный бюл. "Изобретения. Полезные модели". 2013. № 17. Оpubл. 20.06.2013. http://www1.fips.ru/Electronic_bulletin/Inventions_and_utility_models/17_13/DOC/RUNWC2/000/000/002/484/810/DOCUMENT.PDF.
10. *Singh G., Patankar R.B., Gupta V.K.* // Polymer-Plastics Technology and Engineering. 2010. V. 49. P. 1329.
11. *Алексеев В.Г., Демская Л.В.* // Коорд. химия. 2007. Т. 33. № 3. С. 211.
12. <http://www.originlab.com>.
13. *Алексеев В.Г.* // Хим.-фарм. журн. 2010. Т. 44. № 1. С. 16.
14. <http://sinisha.chat.ru/nonie/products/newdalsfek/>.
15. *Снесарев С.В., Кулапина Е.Г.* // Изв. Саратовск. гос. ун-та. Новая серия. 2012. Т. 12. Сер. Химия. Биология. Экология. Вып. 1. С. 17.