

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 546.3:615.015:541.126

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-26-31

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ КОБАЛЬТ - ФТАЛЕКСОН SA КАК РЕАГЕНТА НА КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ

*Марина Владимировна Мажитова, Сюзанна Грачиковна Азатян,
Юлия Александровна Очередко, Милита Андраниковна Карибьянц
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация: одной из задач фармацевтической химии является разработка новых и повышение чувствительности уже известных методик качественного и количественного определения лекарственных веществ. В работе представлены результаты исследования взаимодействия кофеин-бензоата натрия с фталексоном SA в присутствии ионов кобальта. Показано, что идентификация данного лекарственного вещества, а также его количественное определение по реакции с системой Co^{2+} - фталексон SA возможна в сильноокислых средах. Применение комплекса Co^{2+} - фталексон SA подтверждено в эксперименте с использованием водных аналитических систем.

Ключевые слова: кофеин-бензоат натрия, фталексон SA, ионы кобальта, идентификация, количественное определение, спектрофотометрия

Для цитирования: Мажитова М. В., Азатян С. Г., Очередко Ю. А., Карибьянц М. А. Исследование возможности применения системы кобальт - фталексон SA как реагента на кофеин-бензоат натрия // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 26–31. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-26-31.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

RESEARCH OF THE POSSIBILITY OF THE SYSTEM COBALT – PHTHALEXON SA APPLICATION AS REAGENT ON SODIUM CAFFEINE-BENZOATE

Marina V. Mazhitova, Syuzanna G. Azatyan, Yulia A. Ocheredko, Milita A. Karibyants
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The development of new and increasing the sensitivity of already known techniques of high-quality and quantitative definition of medicinal substances is one of pharmaceutical chemistry problems. This paper presents the results of a study of the interaction of sodium caffeine benzoate with phthalaxone SA in the presence of cobalt ions. It has been shown that the identification of this drug substance, as well as its quantitative determination by reaction with the Co^{2+} - phthalaxone SA system, is possible in highly acidic media. The use of the Co^{2+} - phthalaxone SA complex was confirmed in an experiment using aqueous analytical systems.

Keywords: sodium caffeine-benzoate, phthalaxone SA, cobalt ions, identification, quantification, spectrophotometry

For citation: Mazhitova M. V., Azatyan S. G., Ocheredko Yu. A., Karibyants M. A. Research of the possibility of the system cobalt - phthalaxone SA application as reagent on sodium caffeine-benzoate. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 26–31. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-26-31 (In Russ.).

* © Мажитова М.В., Азатян С.Г., Очередко Ю.А., Карибьянц М.А., 2023

В настоящее время для идентификации и количественного определения лекарственных препаратов применяются различные методы, одним из распространенных является титриметрический. Более селективным и точным методом идентификации и количественного определения может быть спектрофотометрический, требующий тонкого подбора реагентов, которыми могут оказаться как органические красители, ионы металлов, так и сложные неорганические ионы [1, 2].

Сказанное определило **цель работы**, связанной с исследованием возможности идентификации и количественного определения фармацевтического препарата «Кофеин-бензоат натрия» по реакции с органическим красителем и его комплекса с ионами кобальта.

Кофеин – алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1-2%), орехах кола. Вещество также получают синтетическим путем. На фармацевтическом рынке выпускается в виде комплексной соли кофеина с бензоатом натрия с содержанием 40% кофеина. Кофеин-бензоат натрия используется преимущественно как стимулятор ЦНС. В терапевтических дозах препарат проявляет аналептическое, кардиотоническое, психостимулирующее действие. Также из-за способности суживать сосуды головного мозга кофеин и препараты, содержащие кофеин, применяют при мигрени [3].

ФталеКСоны являются интересными реагентами, дающими контрастные чувствительные реакции с ионами многовалентных металлов. Их избирательность может быть повышена за счет варьирования рН среды и применения маскирующих веществ [4]. Органические реагенты зарекомендовали себя как перспективные для определения ряда ионов [5, 6, 7], но также могут применяться в анализе фармацевтических препаратов [8, 9]. В качестве реагента нами был взят один из трифенилметановых красителей фталеКСон SA (ФТSA). ФталеКСон SA (3,3'-бис три (карбоксиметил-фенол)сульфофталеин) – реагент из ряда сульфофталеКСонов.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели использовали водные растворы нитрата кобальта ($2 \cdot 10^{-4}$ М), реагента ФТSA ($2 \cdot 10^{-4}$ М), стабилизированный HgI_2 , «Кофеин-бензоат натрия», содержащийся в ампуле объемом 1 мл с концентрацией 200 мг/мл ($2 \cdot 10^{-4}$ М), приготовленные на бидистилляте. Для создания среды использовали солянокислоацетатные буферные растворы (рН 1-3), аммиачно-ацетатные системы (рН 3-11), растворы NaOH (рН > 11). Оптические плотности снимали на приборе ПЭ-5400В в кюветках с расстоянием между светопропускающими гранями $l=1,0$ см, раствор сравнения – дистиллированная вода. Эксперимент проводился в трех повторениях, для построения калибровочного графика – в пяти повторениях.

Результаты исследования и их обсуждение. Взаимодействие ФТSA с ионами кобальта ранее подробно не изучалась, поэтому для выяснения возможности идентификации кофеин-бензоата по реакции с ФТSA в присутствии ионов кобальта предварительно было изучено комплексообразование органического реагента с металлом. Полученные спектрофотометрические характеристики ФТSA и его комплекса с кобальтом в широком диапазоне кислотности среды приведены в таблице 1.

Таблица 1. Основные спектрофотометрические характеристики ФТSA и его комплекса с кобальтом при различных значениях рН

Table 1. Main spectrophotometric characteristics of PTSA and its complex with cobalt at different pH values

рН	3	4	5	6	7	9	11
$\lambda_{\text{ФТSA}}$	450	450	460	460	550	560	560
$\lambda_{\text{ФТSA-Co}^{2+}}$	450	470	560	560	550	560	560
$\Delta\lambda$	0	20	100	100	0	0	0

Анализ полученных данных показывает, что взаимодействие ионов кобальта с фталеКСоном SA начинается в кислых средах при рН > 4, и далее при рН 5 и рН 6 наблюдается увеличение концентрации комплексных частиц. Образование комплекса сопровождается значительным батохромным эффектом (100 нм), максимум светопоглощения комплекса приходится на 560 нм.

Простейшее соотношения металла к реагенту в составе комплексов устанавливали методом изоляричных серий. Согласно полученным зависимостям простейшее соотношение кобальта и ФТSA в составе образующегося соединения 1:1 (Me:R), что более отчетливо проявляется при рН=6. Это соотношение было нами подтверждено методом стехиометрической точки [10]. Молярный коэффициент светопоглощения соединения, образующегося в исследуемой системе комплекса, устанавливали методом Н.П. Комаря [10]. Среднее значение молярного коэффициента светопоглощения комплекса кобальта с фталеКСоном SA приведено в таблице 2.

Таблица 2. Основные спектрофотометрические характеристики системы Co^{2+} -фталексон SA
 Table 2. Main spectrophotometric characteristics of the Co^{2+} -phthalaxone SA system

pH	$\lambda_{\text{ФТSA}}$, нм	$\lambda_{\text{Co}^{2+}\text{-ФТSA}}$, нм	$\Delta\lambda$, нм	$\text{Co}^{2+}:\text{ФТSA}$	ϵ
5	460	560	100	1:2 и 1:1	$1,70 \cdot 10^4$
6	460	560	100	1:1	$1,88 \cdot 10^4$

Учитывая неоднозначное значение соотношения Me:R в слабокислых средах pH 5 и тот факт, что в этой системе доминирует соединение с простейшим соотношением Me:R=1:1, можно предположить, что ионы кобальта, имея высокую поляризационную активность, координируют молекулы реагента по третичному азоту его иминодиацетатных группировок с замыканием циклов по карбонильному кислороду хиноидного кольца и кислороду окси-группы бензольного кольца красителя. С уменьшением кислотности среды от pH 5 к pH 6 происходит диссоциация соединения состава 1:2 (Me:R) по ионно-ковалентной связи кобальта с кислородом оксигруппы бензольного кольца, полным разрушением соответствующего цикла и сохранением координационного узла, содержащего две донорно-акцепторные связи. Такое объяснение основано на том факте, что цикл, образованный по карбонильному кислороду хиноидного кольца молекулы реагента и третичному азоту иминодиацетатной группировки, находящейся к нему в *o*-положении, является более прочным [4, 9], чем координационный узел, образованный по кислороду бензольного кольца.

С целью исследования влияния кофеина на спектральные характеристики ФТSA были получены спектры светопоглощения этой системы в диапазоне pH от 1 до 12. Визуальное рассмотрение этой серии показало, что незначительное изменение окраски красителя наблюдается лишь в сильнокислых средах: pH 1 и pH 2.

На абсорбционной кривой (рис. 1-2) ФТSA в присутствии кофеина при pH 2 наряду с коротковолновым максимумом, совпадающим с таковым самого реагента, при $\lambda=560$ нм наблюдается длинноволновая, интенсивность которого значительно меньше первого. Это свидетельствует о некотором влиянии вводимого фармпрепарата на состояние равновесий в растворах ФТSA в сильнокислой среде, однако, это влияние не существенно и не позволяет применить эту систему для идентификации кофеина.

С целью исследования возможности применения системы Co^{2+} -ФТSA в качестве реагента для идентификации кофеина (Kof) получены спектры светопоглощения тройной системы Co^{2+} -ФТSA-Kof в широком диапазоне кислотности среды. Контрастная цветная реакция при введении кофеина в систему Co^{2+} -ФТSA возникает в сильнокислых средах (pH 1, pH 2). Она сопровождается значительным батохромным эффектом, составляющим 100 нм. При этом на абсорбционной кривой тройной системы наблюдаются два максимума, один из которых совпадает с таковым как реагента, так и системы Co^{2+} -ФТSA, второй – длинноволновой, находится при 560 нм. Спектры светопоглощения представлены на рисунке 1-2.

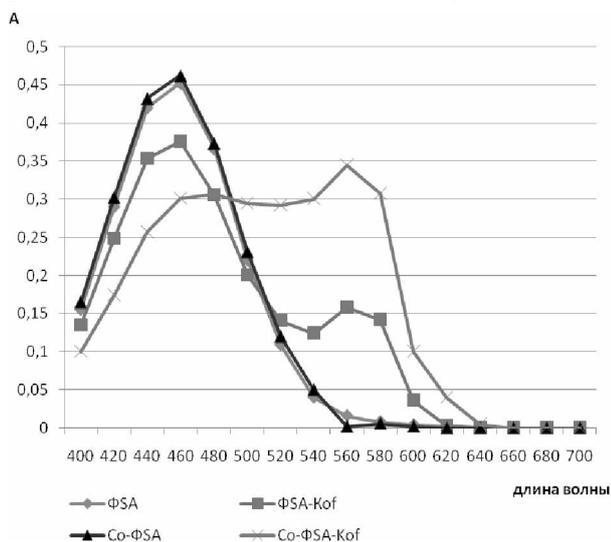


Рис.1. Спектры светопоглощения исследуемых систем: pH 1, $C(\text{ФТSA})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Co})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Kof})=10^{-4}$ моль/дм³

Fig. 1. Light absorption spectra of the systems under study: pH 1, $C(\text{PTSA})=10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Co})=10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Kof})=10^{-4}$ mol/dm³

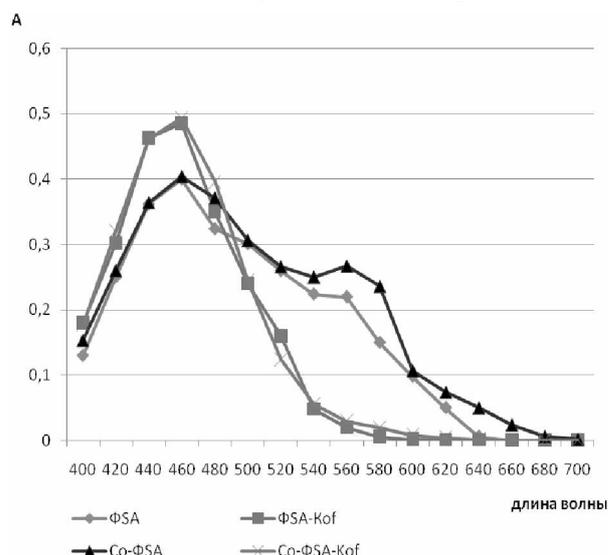


Рис.2. Спектры светопоглощения исследуемых систем: pH 2, $C(\text{ФТSA})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Co})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Kof})=10^{-4}$ моль/дм³

Fig. 2. Light absorption spectra of the systems under study: pH 2, $C(\text{PTSA})=10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Co})=10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Kof})=10^{-4}$ mol/dm³

Наблюдаемую картину влияния кофеина на систему Co^{2+} -ФТСА можно объяснить следующим образом. ФТСА в кислых средах находится в виде отрицательного однозарядного аниона. В этих условиях он диссоциирован только по сильнокислотной сульфогруппе и представляет собой трифенилметилкатион. Результаты исследования показывают, что комплексообразование ионов кобальта с ФТСА при pH 1 и pH 2 отсутствует. При этом длинноволновой максимум кривой светопоглощения тройной системы совпадает с таковым комплекса, образующегося лишь в слабокислых средах. Возможно, что кофеин в комплексе с бензоатом натрия, представляющим собой поверхностно-активное вещество, влияет на состояние водной фазы, особенно на микроокружение реагента и иона металла, изменяя таким образом лигандные и комплексообразующие свойства компонентов аналитической системы. Это допускает в свою очередь возможность возникновения разнолигандного глубококрасящего комплекса. При этом в образовании системы со стороны кофеина участвуют карбонильный кислород шестичленного цикла и третичный азот пятичленного цикла, донорная способность которого выражена в достаточной степени. Со стороны молекулы красителя в образовании комплекса участвуют третичный азот и кислород бензольного кольца. Возникающий таким образом цикл и определяет глубокую окраску соединения.

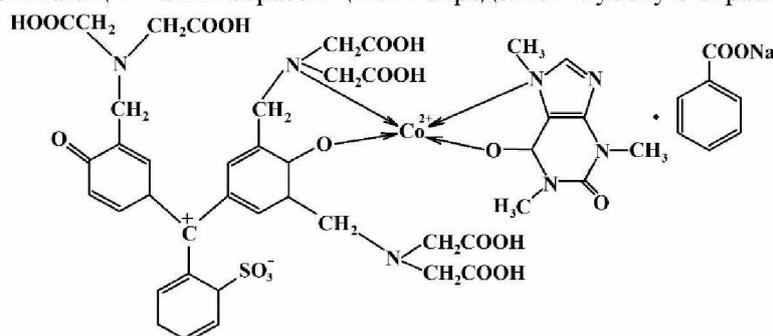


Рис. 3. Схема возможного взаимодействия кофеин-бензоата натрия с комплексом Co^{2+} - ФТСА
 Fig. 3. Scheme of possible interaction of sodium caffeine-benzoate with Co^{2+} - PTSA complex

Во всех других случаях участие других гетероатомов азота и соседних с ними карбонильных группировок в образовании связи с кобальтом маловероятно, в виду крайней энергетической неустойчивости возникающих при этом циклов.

Таким образом, идентификации натрия кофеин-бензоата с применением системы Co^{2+} -ФТСА, возможна в сильнокислых средах.

С целью исследования возможности количественного спектрофотометрического определения кофеина с использованием аналитической системы Co^{2+} -ФТСА была приготовлена серия растворов при pH 1 в диапазоне концентрации лекарственного вещества от 2,5 мг/мл до 40 мг/мл ($C_{\text{Co}^{2+}\text{-ФТСА}} = \text{const}$). По полученным значениям оптических плотностей был построен график. Корреляция точек относительно прямой оказалась удовлетворительной. Закон Бугера-Ламберта-Бера в системе Co^{2+} -ФТСА-Kof соблюдается на участке кривой: $C(\text{Kof})$ от 14,98 мг/мл до 25,01 мг/мл. Полученную кривую можно использовать в качестве градуировочного графика при определении кофеина по реакции с фталексоном SA в присутствии ионов кобальта. Градуировочный график представлен на рисунке 4.

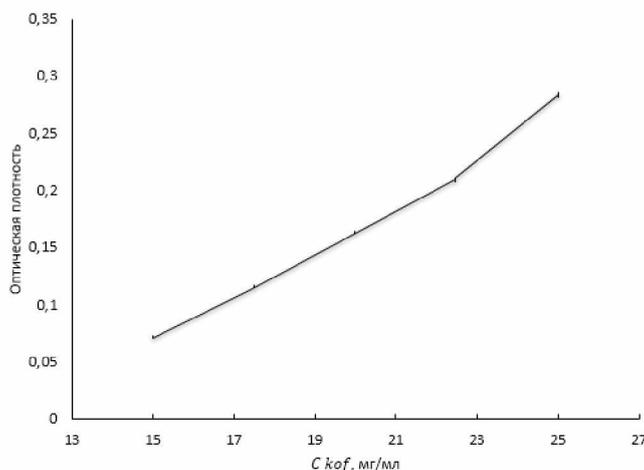


Рис. 4. Градуировочный график системы Co -ФТСА-Kof при pH=1; $\lambda=560$ нм
 Fig. 4. Calibration graph of Co-PTSA-Kof system at pH = 1; $\lambda=560$ nm

Уравнение градуировочного графика прямой с учетом дисперсии параметров а и b имеет вид:

$$Y_i = (-0,246 \pm 1,58 \cdot 10^{-5}) + [(0,0207 \pm 3,8 \cdot 10^{-8})] \cdot x_i$$

С применением уравнения градуировочного графика было проведено определение кофеина в водных растворах. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. **Определение кофеина в воде pH 1, $\lambda=560$ нм, l=1,0 см**
Table 4. **Determination of caffeine in water, pH 1, $\lambda=560$ nm, l = 1.0 cm**

Введено Kof C _{Kof} , мг/мл	Оптическая плотность	Найдено x, мг/мл	Абсолютная ошибка	Относительная ошибка, %
14,98	0,073	15,41	-0,43	-2,8
14,98	0,072	15,36	-0,38	-2,5
14,98	0,071	15,31	-0,33	-2,2
17,49	0,115	17,44	0,05	0,28
17,49	0,117	17,53	-0,04	-0,23
17,49	0,115	17,44	0,05	0,28
19,99	0,162	19,71	0,28	1,4
19,99	0,165	19,85	0,14	0,7
19,99	0,162	19,71	0,28	1,4
22,47	0,210	22,03	0,44	1,96
22,47	0,208	21,93	0,54	2,4
22,47	0,211	21,98	0,59	2,6
25,01	0,284	25,06	-0,59	-2,36
25,01	0,286	25,45	-0,45	-1,79
25,01	0,281	25,06	-0,59	-2,36

Как показывают данные таблицы, ошибка определения лежит в пределах допустимой, что позволяет рекомендовать систему Co^{2+} -ФТСА в качестве реагента при количественном спектрофотометрическом определении кофеин-бензоата натрия.

Заключение. На основании результатов, приведенных выше, можно заключить, что идентификация натрия кофеин-бензоата, а также его количественное определение по реакции с системой Co^{2+} -фталексон SA возможна в сильноокислых средах.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Remsep L., Ovenston T. S. J., Parker K. A. Notes on the spectrophotometric determination of cobalt and nickel in the microgram range // *Analytica Chimica Acta*. 1950. Vol. 4. P. 142–151.
2. Berhate V. D. Extraction and spectrophotometric determination of cobalt (II) with p-methylisonitrosaacetophenone // *Curr. Sie. (India)*. 1989. Vol. 58, no. 6. P. 291–293.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
4. Астахова Н. К., Черкесов А. А. Спектрофотометрическое изучение комплексообразования алюминия с некоторыми фталексонами // *Сборник Фталексоны*. Саратов : Саратовский государственный педагогический институт, 1970. С. 128–133.
5. Новопольцева В. М., Осипов А. К. Комплексообразование некоторых фталексоннов с ионами металлов. Определение хрома и палладия // *Журнал аналитической химии*. 2006. Т. 61. № 10. С. 1067–1073.
6. Al-Chalsha T. S. Spektrophotometric study of the cobalt(II) complex with pyridine-2-methylketoxime // *T. Yraqi Chemical Society*. 1987. Vol. 12, no. 1. P. 69–76.

7. Banu S. Dibenzoylmethanes in spectrophotometric determination of cobalt (II) // Acta Chem. Indica Chem. 1988. Vol. 44, no. 3. P. 243–250.
8. Елина В. В., Садомцева О. С., Шакирова В. В., Цаплин Д. Е. Разработка новейшей тест-системы для качественного и количественного определения пиридоксина // Современные наукоемкие технологии. 2014. № 7 (2). С. 70–72.
9. Мажитова М. В., Карибьянц М. А., Кутлалиева Э. Н., Великородов А. В., Есеева Ж. Г. Исследование системы Фталексон SA Празеодим как реагента на аминокaproновую кислоту // Успехи современного естествознания. 2017. № 2. С. 7–14.
10. Булатов М. И., Калинин И. П. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.

References

1. Remsep L., Ovenston T. S. J., Parker K. A. Notes on the spectrophotometric determination of cobalt and nickel in the microgram range. Analytica Chimica Acta. 1950; 4: 142–151.
2. Berhate V. D. Extraction and spectrophotometric determination of cobalt (II) with p-methylisonitrosaacetophenone. Curr Sie (India). 1989; 58 (6): 291–293.
3. Mashkovsky M. D. Medicinal products. Moscow: New Wave; 2012. 1216 p. (In Russ.).
4. Astakhova N. K., Cherkesov A. A. Spectrophotometric study of aluminum complexation with some phthalexones. Collection of Phthalexones. Saratov: Saratov State Pedagogical Institute; 1970: 128–133. (In Russ.).
5. Novopoltseva V. M., Osipov A. K. Complexation of some phthalexones with metal ions. Determination of chromium and palladium. Zhurnal analiticheskoy khimii = Journal of Analytical Chemistry. 2006; 61 (10): 1067–1073. (In Russ.).
6. Al-Chalsha T. S. Spektrophotometric study of the cobalt(II) complex with pyridine-2-methylketoxime. T. Yraqi Chemical Society. 1987; 12 (1): 69–76.
7. Banu S. Dibenzoylmethanes in spectrophotometric determination of cobalt (II). Acta Chem. Indica Chem. 1988; 44 (3): 243–250.
8. Elina V. V., Sadomtseva O. S., Shakirova V. V., Tsaplin D. E. Development of the latest test system for qualitative and quantitative determination of pyridoxine. Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern science-intensive technologies. 2014; 7 (2): 70–72. (In Russ.).
9. Mazhitova M. V., Karibyants M. A., Kutlaliyeva E. N., Velikorodov A. V., Yeseeva J. G. Study of the Ftalexon SA Praseodymium system as a reagent for aminocaproic acid. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Successes of modern natural history. 2017; (2): 7–14. (In Russ.).
10. Bulatov M. I., Kalinkin I. P. Practical Guide to Photocolorimetric and Spectrophotometric Methods of Analysis. Leningrad.: Chemistry, 1986: 432. (In Russ.).

Информация об авторах

М.В. Мажитова, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

С.Г. Азатян, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: suzanna465@mail.ru.

Ю.А. Очередко, кандидат технических наук, доцент кафедры, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

М.А. Карибьянц, кандидат химических наук, доцент, профессор кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Information about the authors

M.V. Mazhitova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

S.G. Azatyan, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: suzanna465@mail.ru.

Yu.A. Ocheredko, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor of Department, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.

M.A. Karibyants, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State University*

* Статья поступила в редакцию 06.06.2023; одобрена после рецензирования 29.06.2023; принята к публикации 29.06.2023.

The article was submitted 06.06.2023; approved after reviewing 29.06.2023; accepted for publication 29.06.2023.