

С. А. Кедик¹, А. В. Панов¹, И. В. Сакаева², Ю. В. Кочкина (Черта)¹,
Д. В. Еремин¹, В. В. Суслов¹, М. А. Зайцев²

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И 2-МЕТИЛ-5-ВИНИЛПИРИДИНА

¹ ЗАО "Институт фармацевтических технологий", Москва, Россия; E-mail: alpa602@mail.ru;

² ФГБУ "НЦ ЭСМП" Минздравсоцразвития России, Москва, Россия;

³ Учреждение Российской академии наук Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва, Россия

Разработаны методики количественного определения сополимера N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином в водных растворах. Спектрофотометрическая методика позволяет определять концентрацию сополимера в разбавленных растворах (0,8 – 1,2 мг/мл), в том числе в присутствии мешающей добавки — мертиолята. Рефрактометрическая методика более проста и позволяет определять концентрацию сополимера в концентрированных растворах (> 1 масс. %).

Ключевые слова: количественное определение; сополимер N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином; водные растворы.

Ранее [1] нами были изложены результаты синтеза сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, установлены их молекулярно-массовые характеристики и показано, что сополимеры с содержанием звеньев 2-метил-5-винилпиридина до 25 ± 5 мол. % хорошо растворимы в воде. Поскольку синтезированные сополимеры планируется применять в составе физиологически активных препаратов, то особую важность приобретает вопрос количественного определения сополимера в водных растворах. Принимая во внимание тот факт, что концентрация сополимера в препаратах обычно низка (на уровне 0,1 масс. %), следует привлекать высокоточные методики с применением современного физико-химического оборудования. К таким методикам следует отнести фотометрический [2] и рефрактометрический [3] методы. В связи с этим настоящая работа посвящена разработке методик количественного определения сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в водных растворах.

Экспериментальная часть

Сополимеры N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином синтезировали радикальной сополимеризацией при постоянном соотношении мономеров в реакционной массе, обеспечиваемом подпиткой [1, 4]. Условия синтеза подробно описаны в [1]. Выделенные после синтеза продукты представляли собой аморфные белые порошки со специфическим запахом. Для исследований выбрали сополимеры, хорошо растворимые в воде (а именно образцы 1–4, молекулярная масса и соотношение звеньев мономеров которых указаны в [1]). В качестве одного из компонентов водных растворов использовали мертиолят (этилртутьтисоалицилат натрия, тиомерсал) производства компании Gihon (Аргентина).

Определение концентрации сополимеров в водных растворах проводили фотометрически и рефрактометрически. Спектры поглощения растворов сополимеров для реализации первого метода записывали на спектрофотометре СФ-104 в кюветах из кварца толщиной 1 см. В качестве базовой линии принимали поглощение воды очи-

щенной (ФС 42-2619-97). Для приготовления растворов сополимер высушивали до постоянной массы при $100 - 105$ °С, а затем по точной навеске готовили водный раствор с концентрацией 100 мг/мл. Для получения серии растворов этот раствор разбавляли водой очищенной до концентраций 0,005 – 0,030 мг/мл с шагом 0,005 мг/мл. Показатель преломления (n_D) для реализации второго метода определяли на рефрактометре УРЛ-1 с термостатируемым блоком призм по традиционной методике [5] при постоянной температуре $25,0 \pm 0,1$ °С. Термостатирование образцов при 25 °С осуществляли в течение не менее 15 мин. За результат определения показателя преломления принимали среднее арифметическое 2 параллельных измерений, допускаяемое расхождение между которыми не превышало 0,0002.

Результаты и их обсуждение

Известно, что гетероциклические соединения пиридинового ряда обладают интенсивным светопоглощением в УФ-диапазоне длин волн. Это позволяет количественно определять содержание звеньев 2-метил-5-винилпиридина сополимера в растворе даже при его относительно низкой концентрации.

Типичные спектры поглощения водных растворов сополимера различной концентрации в диапазоне длин волн 190 – 300 нм приведены на рис. 1. Концентрации полимера подбирались в ходе предварительных экспериментов так, чтобы оптическая плотность растворов не превышала 0,5, т.е. обеспечивалось выполнение закона Ламберта — Бугера — Бера [6]:

$$D_\lambda = \varepsilon_\lambda \cdot C \cdot l, \quad (1)$$

где D_λ — оптическая плотность раствора вещества при длине волны λ ; ε_λ — коэффициент молярного поглощения (экстинкции) вещества при длине волны λ , л/(моль · см); C — молярная концентрация вещества, моль/л; l — толщина поглощающего слоя раствора, см.

Для нашей задачи удобнее пользоваться единицами удельного поглощения и концентрации раствора, отне-

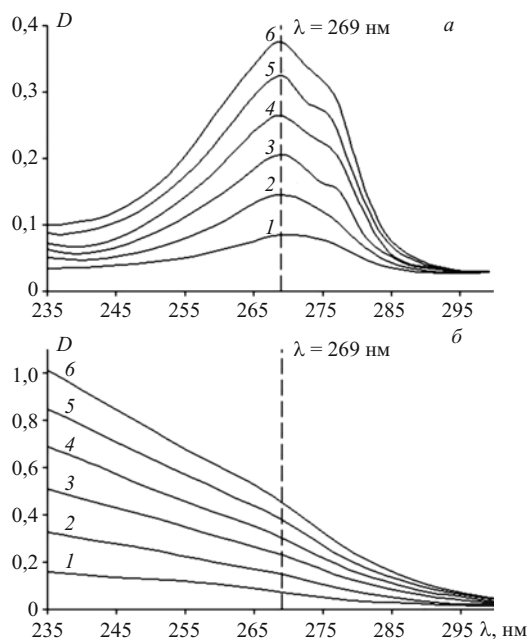


Рис. 1. Спектры поглощения водных растворов сополимера N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином (а) и мертиолята (б). Концентрация водного раствора сополимера или мертиолята, мг/мл: 0,005 (1); 0,010 (2); 0,015 (3); 0,020 (4); 0,025 (5); 0,030 (6). Пунктиром обозначена характеристическая длина волны.

сенными не к количеству, а к массе вещества (например, мг) и определенной длине поглощающего слоя (например, 1 см). Тогда выражение для концентрации раствора будет таким:

$$X = \frac{D_{\lambda}}{E_{\lambda}}, \quad (2)$$

где X – концентрация вещества, мг/мл раствора; E_{λ} – коэффициент удельного поглощения (экстинкции) вещества при длине волны λ , мл/(мг · см).

Как следует из рис. 1, максимум поглощения для всех растворов наблюдается при длине волны $\lambda = 269$ нм, которая выбрана в качестве характеристической при определении концентрации водных растворов сополимера. Исходя из выражения (2), предварительно следует определить коэффициент удельного поглощения E_{269} . Для этого у растворов 4 образцов сополимера с известной концентрацией определена оптическая плотность D_{269} . По тангенсу угла наклона к оси абсцисс линейных концентрационных зависимостей D_{269} (рис. 2, прямая по точкам 1 – 4) рассчитано среднее значение $E_{269} = 12,5$ мл/мг · см.

По полученным результатам разработана методика количественного определения сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в водных растворах. В соответствии с ней 1,00 мл водного раствора неизвестной концентрации помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят до метки водой очищенной и перемешивают. Определяют оптическую плотность полученного раствора в максимуме поглощения при длине волны 269 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения воду очищенную. Содержание сополимера (X_c) в мг в 1 мл препарата рассчитывают по формуле:

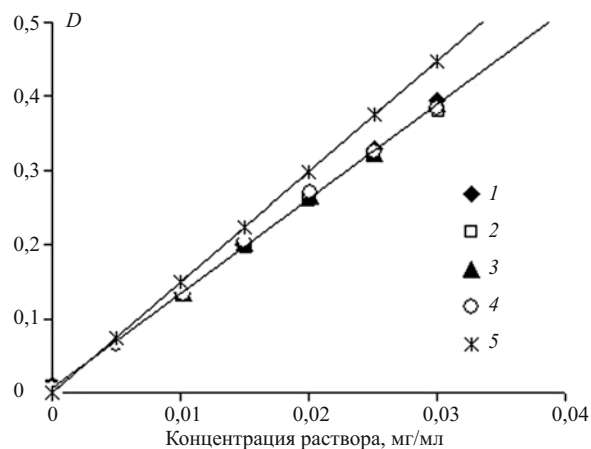


Рис. 2. Концентрационная зависимость оптической плотности при 269 нм водных растворов сополимера N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином (1 – 4) и мертиолята (5). Номера образцов сополимеров из [1] соответствуют номерам точек на графике.

$$X_c = \frac{D_{269} \cdot V_1}{E_{269} \cdot V_2}, \quad (3)$$

где D_{269} – оптическая плотность испытуемого раствора при 269 нм, измеренная по отношению к раствору сравнения; E_{269} – удельный показатель поглощения водных растворов сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина ($E_{269} = 12,5$ мл/мг · см); V_1 – объем разбавления, равный 50 мл; V_2 – объем раствора препарата, равный 1 мл.

Рекомендованный диапазон концентраций водных растворов сополимера – от 0,8 до 1,2 мг/мл.

Специфическим вариантом представленной методики является количественное определение сополимера в присутствии мешающих компонентов водных растворов. Одним из таких веществ, например, является мертиолят, используемый в качестве консерванта во многих вакцинах. Как видно из рис. 1, б, мертиолят поглощает при $\lambda = 269$ нм, т.е. в той же области, что и сополимер. Этот факт делает необходимым определение коэффициента удельного поглощения водных растворов мертиолята (E_{269}^M). Величина E_{269}^M была рассчитана по тангенсу угла наклона к оси абсцисс линейных концентрационных зависимостей D_{269} для растворов с известной концентрацией мертиолята (рис. 2, прямая 5) и составила $E_{269}^M = 15,3$ мл/мг · см.

Количественное определение сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в водных растворах в присутствии мертиолята проводят по методике, описанной выше, однако расчет содержания сополимера (X_c^M) в мг в 1 мл препарата рассчитывают по другой формуле:

$$X_c^M = \frac{D_{269}V_1 - Y_M E_{269}^M}{E_{269}V_2}, \quad (4)$$

где D_{269} — оптическая плотность испытуемого раствора при 269 нм, измеренная по отношению к раствору сравнения; E_{269} — удельный показатель поглощения водных растворов сополимера N-винилпирролидона и 2-ме-

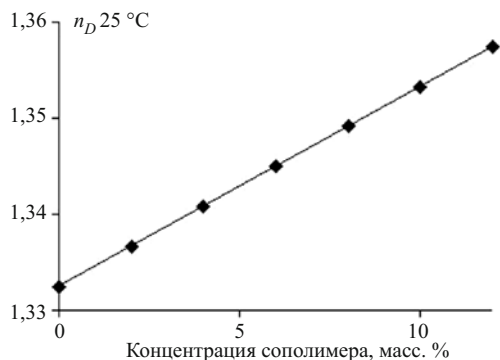


Рис. 3. Концентрационная зависимость показателя преломления водных растворов сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина при 25 °С.

тил-5-винилпиридина ($E_{269} = 12,5$ мл/мг · см); E_{269}^M — удельный показатель поглощения водных растворов мертиолята ($E_{269}^M = 15,3$ мл/мг · см); Y_m — концентрация мертиолята, полученная по стандартной спектрофотометрической методике его количественного определения (ФС 42-3874-99), мг/мл; V_1 — объем разбавления, равный 50 мл; V_2 — объем раствора препарата, равный 1 мл.

Рекомендованный диапазон концентраций водных растворов сополимера — тот же, что и без мертиолята (0,8 – 1,2 мг/мл).

Более простым методом количественного определения сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в водных растворах, работающим в более высоком диапазоне концентраций, является рефрактометрия. Исследования показали, что концентрационная зависимость показателя преломления водных растворов сополимера при постоянной температуре линейна (рис. 3), причем концентрационный инкремент показателя преломления на 1 масс. % при 25 °С равен 0,00208. Исходя из этих данных, разработана рефрактометрическая методика количественного определения сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в водных растворах. В соответствии с ней сначала приготавливают образец — раствор для исследований: точную навеску раствора (1,25 г) количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 15 мл воды очищенной и, для улучшения растворимости, 0,5 мл 1 М кислоты уксусной, после чего растворяют препарат при интен-

сивном перемешивании. Затем доводят объем до метки водой очищенной и перемешивают. Параллельно готовят раствор сравнения: добавляют 0,5 мл 1 М кислоты уксусной в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем до метки водой очищенной и перемешивают. Содержание сополимера в растворе (Y_c) в масс. %, рассчитывают по формуле:

$$Y_c = \frac{(n_D^{25} - n_{D,0}^{25})}{F}, \quad (5)$$

где n_D^{25} и $n_{D,0}^{25}$ — показатели преломления раствора сополимера и раствора сравнения при 25 °С соответственно; F — инкремент показателя преломления раствора сополимера при увеличении концентрации на 1 масс. %, $F = 0,00208$.

Рекомендованный диапазон концентраций водных растворов сополимера — выше 1 масс. %.

Таким образом, методы фотометрии и рефрактометрии применимы для количественного определения сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в водных растворах. Разработанные методики позволяют определять содержание сополимера как в концентрированных (> 1 масс. %) растворах (рефрактометрия), так и в растворах с более низкой концентрацией (0,8 – 1,2 мг/мл, спектрофотометрия), в том числе в присутствии мешающей добавки — мертиолята.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Кедик, А. В. Панов, И. В. Сакаева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(8), 19 – 22 (2012).
2. М. И. Булатов, И. П. Калинин, *Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектро-фотометрическим методам анализа*, Химия, Ленинград (1976).
3. Б. В. Иоффе, *Рефрактометрические методы химии*, Химия, Ленинград (1974).
4. Е. К. Федоров, О. Е. Лобанов, Л. Ф. Мосалова и др., *Высокомолек. соед. Сер. А*, **36**(9), 1446 – 1451 (1994).
5. *XII Государственная Фармакопея Российской Федерации*, Ч. 1, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва (2008).
6. Л. И. Тарутина, Ф. О. Позднякова, *Спектральный анализ полимеров*, Химия, Ленинград (1986).

Поступила 09.11.11

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL REACTIVITY OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COPOLYMERS OF N-VINYLPYRROLIDONE AND 2-METHYL-5-VINYLPYRIDINE: 2. QUANTITATIVE DETERMINATION IN AQUEOUS SOLUTIONS

S. A. Kedik¹, A. V. Panov¹, I. V. Sakaeva², J. V. Kochkina (Cherta)¹, D. V. Eremin¹, V. V. Suslov¹, and M. A. Zaitsev³

¹ Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow, 121353 Russia;

² State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia;

³ Space Research Institute, Russian Academy of Sciences, 117997 Moscow

New techniques for the quantitative determination of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine copolymers in aqueous solutions have been developed. The proposed spectrophotometric technique allows one to determine the copolymer concentration in dilute solutions (0.8 – 1.2 mg/ml) even in the presence of an interfering addition – merthiolate. The proposed refractometric technique is simpler and allows one to determine the copolymer concentration in concentrated solutions (1 mass %).

Key words: quantitative determination; copolymers of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine; aqueous solutions