

Łódź, dn. 05.02.2018

Mgr inż. Edyta Goelik  
Politechnika Łódzka  
Wydział Chemiczny  
Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej

Promotor: prof. dr hab. inż. Jacek Rynkowski  
Promotor pomocniczy: dr Ewa Chrześcijańska

## **Właściwości elektrochemiczne substancji czynnych zawartych w niesteroidowych lekach przeciwzapalnych**

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zawierają w swym składzie substancje czynne min. kwas salicylowy (SA), kwas acetylosalicylowy (ASA), N-acetylo-p-aminofenol (AAP) i kwas 2-(p-izobutylofenylo)propionowy (IB), odpowiedzialne za ich działanie terapeutyczne.

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w badaniach substancji czynnych zawartych w NLPZ zyskują metody elektrochemiczne. Umożliwiają one określenie właściwości NLPZ w warunkach elektrochemicznego utleniania i redukcji oraz poznanie mechanizmów i produktów ich rozkładu, które mogą mieć istotne znaczenie dla oceny wpływu stosowanego leku na organizm człowieka i jego zdrowie.

W niniejszej pracy wykonano badania elektrochemicznego utleniania i redukcji substancji czynnych (SA, ASA, AAP i IB) zawartych w NLPZ na elektrodzie Pt. Badania przeprowadzono z wykorzystaniem woltamperometrii cyklicznej (CV) i pulsowej różnicowej (DPV) w środowisku wodnym.

Na podstawie pomiarów metodą CV stwierdzono, że badane substancje utleniają się nieodwracalnie w co najmniej dwóch (SA, ASA, IB) lub jednym (AAP) etapie elektrodowym w zakresie potencjałów niższych niż potencjał wydzielania tlenu. Redukują się quasi-odwracalnie w co najmniej dwóch (ASA) lub jednym (SA, IB) etapie elektrodowym w zakresie potencjałów wyższych niż potencjał wydzielania wodoru. W oparciu o wyznaczone parametry fizykochemiczne takie jak: potencjał pikowy ( $E_p$ ), półpiku ( $E_{p/2}$ ) i półfali ( $E_{1/2}$ ), obliczono parametry kinetyczne: współczynniki przejścia ( $\beta_n$ ,  $\alpha_n$ ), stałe szybkości ( $k_{bh}$ ,  $k_{fh}$ ) oraz rząd ( $z_{utl}$ ,  $z_{red}$ ) reakcji elektrodowych. Parametry te są istotne nie tylko dla oceny

właściwości (zdolności) przeciwutleniających i przeciwredukujących badanych substancji czynnych, ale także dla zrozumienia mechanizmów reakcji ich utleniania i redukcji.

Wykazano, że zależności logarytmu z prądu piku ( $\ln i_p$ ) od logarytmu z szybkości zmian potencjału ( $\ln v$ ) dla SA, ASA, AAP, IB są liniowe wobec czego szybkość badanej reakcji elektrodowej może być kontrolowana przez adsorpcję lub dyfuzję substratu do powierzchni elektrody. Uzyskane nachylenia powyższej zależności dla elektROUTLENIANIA SA (0,649) i ASA (0,626) wskazują na dyfuzyjną kontrolę procesu elektrodowego ale poprzedzoną reakcją chemiczną. W przypadku elektROUTLENIANIA AAP i IB nachylenia wynoszą odpowiednio 0,396 i 0,729 co wskazuje na dyfuzyjny (AAP) i adsorpcyjno-dyfuzyjny (mieszany) (IB) charakter procesu elektrodowego.

W przypadku elektROREDUKCJI SA (0,486), ASA (0,384) i IB (0,309) nachylenia zależności  $\ln i_p = f(\ln v)$  wskazują na dyfuzyjną kontrolę procesu redukcji.

Stwierdzono, że stężenie i pH środowiska reakcji mają wpływ na elektROUTLENIANIE i elektROREDUKCJĘ badanych substratów. Liniowość zależności prądu piku ( $i_p$ ) elektROUTLENIANIA i elektROREDUKCJI od stężenia SA, ASA, AAP, IB umożliwia oznaczenie stężenia w/w substancji w różnych próbkach np. produktach farmaceutycznych z wykorzystaniem metod woltamperometrycznych. Natomiast w zależności od pH środowiska, w wyniku procesów elektrodowych badanych substancji, mogą powstawać różne produkty, co w konsekwencji prowadzi do zmiany mechanizmu utleniania i redukcji badanych substratów.

Badania elektROUTLENIANIA i elektROREDUKCJI badanych związków w warunkach potencjostatycznych w rozdzielonych przestrzeniach elektrodowych przy kontrolowanym potencjale, pozwoliły na przeprowadzenie analizy i identyfikację produktów powstałych w badanych procesach elektrodowych SA, ASA, AAP i IB z wykorzystaniem woltamperometrii CV i DPV, spektrofotometrii UV-Vis oraz chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS).

Stwierdzono że w procesie elektROUTLENIANIA w warunkach potencjostatycznych, SA, ASA, AAP i IB utleniają się nieodwracalnie, odpowiednio w co najmniej w siedmiu (SA), pięciu (ASA) i trzech (AAP i IB) natomiast w procesie elektROREDUKCJI co najmniej w trzech (SA i ASA) i czterech (IB) etapach elektrodowych.

Analiza spektrofotometryczna dla roztworów po elektrolizie przy kontrolowanym potencjale wykazała obecność nowych pasm absorpcyjnych w odniesieniu do zaobserwowanych dla roztworów wyjściowych. Wskazuje to na powstanie produktów o innej strukturze chemicznej niż badane substraty. Analiza GC-MS umożliwiła identyfikację



produktów powstałych w procesie elektROUTLENIANIA SA, ASA, AAP, IB i elektROREDUKCJI SA, ASA, IB.

Potwierdzeniem zachodzących reakcji elektrodowych były obliczenia kwantowo-chemiczne. Rozmieszczenie ładunku elektronów w cząsteczkach badanych związków nie jest równomierne, co decyduje o reaktywności poszczególnych wiązań i podstawników w cząsteczce. Obliczona energia najwyższego obsadzonego orbitalu  $E_{\text{HOMO}}$ , określa łatwość oddawania elektronów i wskazuje, że najłatwiej utlenia się AAP ( $E_{\text{HOMO}} = -8,462 \text{ eV}$ ), natomiast najtrudniej utlenia się ASA ( $E_{\text{HOMO}} = -9,634$ ). Najbardziej podatnym miejscem na utlenianie jest w cząsteczce AAP grupa aminowa oraz wiązanie między węglem pierścienia benzenowego i grupą hydroksylową, zaś w ASA wiązanie między węglem pierścienia benzenowego i grupą estrową. Natomiast energia pierwszego orbitalu niezajętego ( $E_{\text{LUMO}}$ ) dla SA wynosi  $-0,457 \text{ eV}$  i wskazuje, że związek ten redukuje się łatwiej niż IB ( $E_{\text{LUMO}} = 0,198 \text{ eV}$ ). Najbardziej podatnym na redukcję miejscem w cząsteczkach SA i IB jest grupa karboksylowa.

Na podstawie wykonanych badań elektroanalitycznych, oznaczeń analitycznych i obliczeń kwantowo-chemicznych zaproponowano mechanizmy elektROUTLENIANIA i elektROREDUKCJI badanych substratów.

Ostatnim etapem pracy było oznaczenie stężenia substancji czynnych w wybranych produktach farmaceutycznych przy wykorzystaniu metod CV, DPV i spektrofotometrii UV-Vis oraz wyznaczenie i obliczenie parametrów walidacji trzech stosowanych metod badawczych.

Eduarda Goclik