

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГОРМОНА БЕТАМЕТАЗОНА ВАЛЕРАТА

© 2024 г. А. В. Князев^{а, *}, Н. Н. Смирнова^а, О. В. Степанова^а, С. С. Князева^а, А. С. Шипилова^а,
С. В. Чупрова^а

^аНижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, Россия

*e-mail: knyazevav@gmail.com

Поступила в редакцию 11.11.2023 г.

После доработки 11.11.2023 г.

Принята к публикации 28.11.2023 г.

Методом точной вакуумной адиабатической калориметрии впервые была измерена температурная зависимость теплоемкости бетаметазона валерата в диапазоне от 5.5 до 346 К. Исходя из экспериментальных данных, были определены термодинамические функции бетаметазона валерата, а именно теплоемкость, энтальпия $H^\circ(T) - H^\circ(0)$, энтропия $S^\circ(T) - S^\circ(0)$ и функция Гиббса $G^\circ(T) - H^\circ(0)$ для интервала температур от $T \rightarrow 0$ до 350 К. Низкотемпературная порошковая рентгенография использовалась для определения коэффициентов теплового расширения.

Ключевые слова: бетаметазона валерат, гормон, адиабатическая вакуумная калориметрия, теплоемкость, термодинамические функции, низкотемпературная рентгенография

DOI: 10.31857/S0044453724090022, **EDN:** OOIWNG

ВВЕДЕНИЕ

Бетаметазона валерат (CAS: 2152-44-5) с брутто-формулой $C_{27}H_{37}FO_6$ представляет собой синтетический эфир глюкокортикоида. Бетаметазона валерат часто используется для лечения легкой экземы с хорошей эффективностью и меньшей частотой побочных эффектов, вызванных стероидами, из-за его более низкой активности по сравнению с другими глюкокортикоидами. Бетаметазона валерат доступен в виде кремов, мазей, лосьонов и пенки для местного применения [1–3].

Бетаметазона валерат представляет собой кристаллический порошок от белого до практически белого цвета без запаха, практически нерастворимый в воде, легко растворимый в ацетоне и хлороформе, растворимый в спирте и слабо растворимый в бензоле и эфире.

Эта работа является продолжением систематических исследований гормонов. Ранее в статьях [4–8] мы исследовали термодинамические и структурные свойства гормонов. Цели данной работы включают калориметрическое определение стандартных термодинамических функций бетаметазона валерата с целью описания процессов с его участием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Образец

Образец бетаметазона валерата приобретен у компании Sinoway Industrial (Shanghai). Согласно сертификату содержание примесей в образце составило не более 1.0%, что позволило сделать нам вывод о том, что исследуемый бетаметазона валерат представляет собой индивидуальное кристаллическое соединение.

Аппаратура и процедура измерений

Для измерения теплоемкости испытуемого вещества в диапазоне от 5.5 до 346 К использовали прецизионный вакуумный адиабатический калориметр БКТ-3.0 с дискретным нагревом. Описание конструкции установки и методика эксперимента представлены в работе [9]. Перед началом работы на установке с исследуемыми образцами была измерена теплоемкость меди марки “ОСЧ 11-4” высокой чистоты, эталонных образцов синтетического корунда и бензойной кислоты К-2. Анализ результатов показал, что погрешность измерения теплоемкости вещества при гелиевых температурах находилась в пределах $\pm 1\%$, при повышении температуры до 40 К она снизилась до $\pm 0.5\%$ и была равна $\pm 0.2\%$ при $T > 40$ К.

Для исследования теплового расширения бетаметазона валерата в интервале температур от 150 до 375 К использовали порошковый дифрактометр XRD-6000 фирмы Shimadzu (CuK_α -излучение, съемка на отражение $\theta-2\theta$) с шагом сканирования 0.02° в интервале от $5-60^\circ$ и низкотемпературную приставку ТТК-450 Anton Paar. Результатом эксперимента являлась серия рентгенограмм, полученных при определенных температурах с шагом в 25К.

загруженного в калориметрическую ампулу вакуумного адиабатического калориметра БКТ-3.0, составляла 0.5837 г. 167 экспериментальных значения были получены в трех сериях экспериментов (табл. 1). Теплоемкость образца варьировалась от 20% до 50% от общей теплоемкости калориметрической ампулы с веществом в диапазоне от 5.5 до 346 К. Методом наименьших квадратов получены полиномиальные уравнения зависимости теплоемкости от температуры:

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Теплоемкость

Измерение теплоемкости проводили в интервале температур от 5.5 до 346 К. Масса образца,

$$C_p^o = A_1 + B_1(T/30) + C_1(T/30)^2 + D_1(T/30)^3 + E_1(T/30)^4 + F_1(T/30)^5 + G_1(T/30)^6 + H_1(T/30)^7 + I_1(T/30)^8 + J_1(T/30)^9, \tag{1}$$

Таблица 1. Экспериментальные значения изобарной теплоемкости бетаметазона валерата, $M = 476.2089$ г моль⁻¹.

$T, \text{ К}$	$C_p^o, \text{ Дж К}^{-1} \text{ моль}^{-1}$	$T, \text{ К}$	$C_p^o, \text{ Дж К}^{-1} \text{ моль}^{-1}$	$T, \text{ К}$	$C_p^o, \text{ Дж К}^{-1} \text{ моль}^{-1}$
Серия 1		11.65	12.80	Серия 2	
5.51	1.450	12.24	14.37	47.78	106.2
5.74	1.710	12.86	15.76	50.62	113.2
5.91	1.830	13.50	17.06	53.09	119.1
6.08	1.980	14.15	18.64	55.56	124.8
6.25	2.162	14.81	19.99	58.05	131.0
6.43	2.366	15.48	21.45	60.54	136.5
6.61	2.602	16.16	23.16	63.04	142.5
6.77	2.796	16.84	24.62	65.55	148.4
6.93	3.095	17.54	26.43	68.07	154.4
7.10	3.295	18.23	28.29	70.59	160.6
7.27	3.618	18.98	30.34	73.10	166.1
7.45	3.828	19.65	32.14	75.61	171.8
7.62	4.154	20.45	34.57	78.12	177.6
7.79	4.559	21.80	38.41	80.64	182.9
7.95	4.815	23.93	44.18	83.01	188.3
8.13	5.044	26.14	50.19	Серия 3	
8.30	5.429	28.38	56.51	82.15	186.3
8.48	5.811	30.66	62.98	85.27	194.3
8.65	6.251	32.97	69.28	86.76	197.8
8.82	6.517	35.31	75.39	89.85	205.5
9.00	6.811	37.68	81.52	92.82	212.3
9.17	7.244	40.07	87.47	95.80	219.1
9.36	7.644	42.48	93.36	98.77	225.9
9.54	8.058	44.90	99.35	101.75	232.1
9.72	8.466	47.34	105.1	104.72	238.3
9.91	8.924	49.80	111.1	107.69	244.9
10.09	9.300	52.26	117.0	110.66	250.9
10.47	10.17	54.74	122.9	113.62	257.2
11.05	11.47	57.22	128.9	116.58	263.1

Таблица 1. Окончание

T, K	$C_p^\circ, Дж K^{-1} \text{ моль}^{-1}$	T, K	$C_p^\circ, Дж K^{-1} \text{ моль}^{-1}$	T, K	$C_p^\circ, Дж K^{-1} \text{ моль}^{-1}$
119.54	269.6	198.25	424.3	275.96	587.4
122.50	275.7	201.12	429.0	278.80	594.1
125.45	281.5	203.99	434.9	281.64	600.5
128.40	287.7	206.85	440.2	284.48	607.0
131.35	293.4	209.72	445.9	287.31	614.2
134.31	299.2	212.59	451.5	290.14	620.5
137.25	305.3	215.45	456.7	292.97	627.1
140.19	311.1	218.31	463.3	295.79	633.0
143.12	316.8	221.18	468.9	298.60	639.1
146.05	322.5	224.04	473.8	301.41	646.0
148.97	328.9	226.87	480.0	304.21	652.2
151.90	334.4	229.73	486.9	307.01	658.3
154.82	340.1	232.60	493.8	309.76	664.0
157.74	345.4	235.46	499.5	312.56	672.1
160.65	351.5	238.32	505.8	315.36	677.5
163.56	356.8	241.18	512.0	318.16	683.6
166.47	362.8	244.04	517.8	320.95	690.3
169.37	368.1	246.90	523.4	323.74	696.7
172.28	374.2	249.76	529.3	326.53	701.9
175.18	379.9	252.62	535.7	329.32	708.1
178.08	385.5	255.48	542.2	332.10	714.3
180.96	390.9	258.35	548.2	334.88	720.8
183.85	396.7	261.21	554.5	337.65	727.2
186.74	402.0	264.64	562.2	340.42	732.4
189.62	407.5	267.40	568.6	343.19	738.6
192.50	413.3	270.26	573.9	345.94	744.1
195.38	418.8	273.11	581.3		

Примечание. $u_r(C_p^\circ(T)) = \pm 2\%$ ($5 < T < 20 K$); $\pm 0.5\%$ ($20 < T < 40 K$); $\pm 0.2\%$ ($T > 40 K$), $u(T) = 0.01 K$, $u_r(p) = \pm 1\%$ ($P = 0.68$).

 Таблица 2. Коэффициенты в полиномах $C_p^\circ = f(T)$ для бетаметазона валерата

T, K	5–20	20–86	80–350
Тип полинома	2	2	1
A	21.59178651	4.112805461	–972.9784802
B	203.9751000	1.369397971	1384.220728
C	1011.381598	–0.4931684332	–755.8760741
D	2851.156052	–0.324050029	242.4448931
E	4989.984584	2.341357612	–47.70243725
F	5623.194056	–1.467676591	5.922562312
G	4084.899722	–7.687232140	–0.4605104024
H	1848.254190	177.5486572	0.02139816814
I	473.6506093	–148.7837115	–0.00052772078
J	52.48788558	4.493055257	0.000004985021

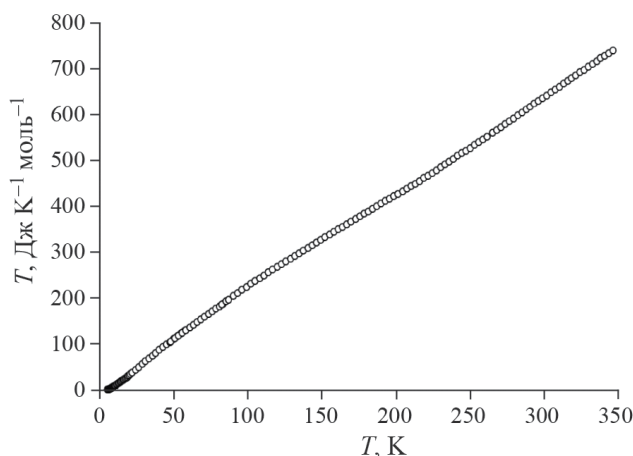


Рис. 1. Температурная зависимость теплоемкости бетаметазона валерата.

$$\begin{aligned} \ln C_p^o = & A_2 + B_2 \ln(T/30) + C_2 \ln^2(T/30) + \\ & + D_2 \ln^3(T/30) + E_2 \ln^4(T/30) + F_2 \ln^5(T/30) + \\ & + G_2 \ln^6(T/30) + H_2 \ln^7(T/30) + I_2 \ln^8(T/30) + \\ & + J_2 \ln^9(T/30). \end{aligned} \quad (2)$$

Соответствующие коэффициенты (A , B , C и т.д.), подобранные с помощью специальных программ, приведены в табл. 2.

Среднеквадратичное отклонение экспериментальных значений C_p^o от усредненной кривой $C_p^o = f(T)$ составляло 0.15% в интервале от 5 до 40 К, 0.075% от 40 до 80 К и 0.050% в диапазоне от 80 до 350 К. Экспериментальные значения молярной теплоемкости бетаметазона валерата в диапазоне от 5 до 350 К и усредняющая кривая зависимости $C_p^o = f(T)$ представлены на рис. 1. Теплоемкость этого вещества постепенно увеличивается с повышением температуры и не проявляет каких-либо видимых аномалий.

Термодинамические функции

Для расчета стандартных термодинамических функций (табл. 3) бетаметазона валерата его значения C_p^o экстраполировались от начальной температуры измерения (приблизительно 6 К) до 0 К по функции теплоемкости твердых тел Дебая [10]:

$$C_p^o = nD\left(\frac{\theta_D}{T}\right), \quad (3)$$

где D — символ функции Дебая, $n = 9$ и θ_D (бетаметазона валерата) = 84.6 К — специально выбранные параметры. Уравнение (3) описывает

экспериментальные значения C_p^o соединения между 9 и 12 К с погрешностью 1.95%. При расчете функций предполагалось, что уравнение (3) воспроизводит значения C_p^o бетаметазона валерата при $T < 6$ К с той же погрешностью.

Расчеты $H^o(T) - H^o(0)$ и $S^o(T) - S^o(0)$ были проведены с помощью численного интегрирования кривых $C_p^o = f(T)$ и $C_p^o = f(\ln T)$ соответственно, и функция Гиббса $G^o(T) - H^o(0)$ была оценена по энтальпиям и энтропиям при соответствующих температурах. Стандартная неопределенность значений функции составила $\pm 1\%$ при $T < 40$ К, $\pm 0.5\%$ между 40 и 80 К и $\pm 0.2\%$ в диапазоне от 80 до 350 К.

Низкотемпературная рентгенография

В табл. 4 приведены параметры элементарной ячейки и коэффициенты теплового расширения исследуемого образца бетаметазона валерата. Характер поведения параметров элементарной ячейки при увеличении температуры соответствует аномальному поведению ромбических элементарных ячеек. Тепловое расширение бетаметазона валерата является сильно анизотропным. Было обнаружено, что вдоль кристаллографических осей a и b происходит расширение кристаллической структуры, тогда как вдоль кристаллографической оси c с небольшим сжатием. Подобные аномалии иногда возникают вследствие неоднородного распределения водородных связей в молекулярном кристалле.

Используя температурную зависимость объема элементарной ячейки бетаметазона валерата, нами была рассчитана его температурная зависимость плотности кристалла (табл. 4). Плотность бетаметазона валерата ($\rho = 1.288 \text{ г см}^{-3}$) ранее была рассчитана для монокристалла при температуре 166 К в работе [11], наши результаты хорошо согласуются с данным значением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данного исследования являлось термодинамическое исследование бетаметазона валерата, в рамках которого изучена температурная зависимость теплоемкости данного синтетического гормона в интервале температур от 5.5 до 346 К, рассчитаны термодинамические функции и определена температура Дебая. Кроме того, проведены исследования поведения кристаллической структуры в помощью низкотемпературной порошковой рентгенографии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (базовая часть госзадания, проект № FSWR-2023-0025).

Таблица 3. Термодинамические функции кристаллического бетаметазона валерата; $M = 476.2089$ г моль⁻¹, $p^0 = 0.1$ МПа

T, K	$C_p^0(T),$ Дж К ⁻¹ моль ⁻¹	$H^0(T) - H^0(0),$ кДж моль ⁻¹	$S^0(T),$ Дж К ⁻¹ моль ⁻¹	$-[G^0(T) - H^0(0)],$ кДж моль ⁻¹
0	0	0	0	0
5	1.204	0.00150	0.4010	0.000501521
10	9.09	0.0234	3.144	0.00778
15	20.45	0.0977	9.003	0.0374
20	33.25	0.2303	16.54	0.1005
25	47.05	0.4315	25.47	0.2052
30	61.12	0.7019	35.29	0.3567
35	74.60	1.042	45.73	0.5591
40	87.29	1.447	56.53	0.8147
45	99.57	1.914	67.52	1.125
50	111.6	2.442	78.64	1.490
60	135.4	3.677	101.1	2.389
70	159.0	5.149	123.7	3.513
80	181.6	6.853	146.5	4.864
90	205.8	8.788	169.2	6.442
100	228.3	10.96	192.1	8.249
110	249.6	13.35	214.9	10.28
120	270.3	15.95	237.5	12.55
130	290.7	18.76	259.9	15.03
140	310.8	21.76	282.2	17.74
150	330.7	24.97	304.3	20.68
160	350.3	28.38	326.3	23.83
170	369.6	31.98	348.1	27.20
180	388.8	35.77	369.8	30.79
190	408.0	39.75	391.3	34.60
200	427.3	43.93	412.7	38.62
210	446.9	48.30	434.0	42.85
220	466.9	52.87	455.3	47.30
230	487.4	57.64	476.5	51.95
240	508.4	62.62	497.7	56.83
250	530.0	67.81	518.9	61.91
260	552.0	73.22	540.1	67.20
270	574.4	78.85	561.3	72.71
280	597.0	84.71	582.6	78.43
290	619.8	90.79	604.0	84.36
298.15	638.4	95.92	621.4	89.36
300	642.6	97.10	625.4	90.51
310	665.3	103.6	646.8	96.87
320	687.9	110.4	668.3	103.4
330	710.1	117.4	689.8	110.2
340	731.7	124.6	711.3	117.2
350	752.4	132.0	732.8	124.5

Примечание. $u_r(C_p^0(T)) = \pm 2\%$ ($5 < T < 20$ К); $\pm 0.5\%$ ($20 < T < 40$ К); $\pm 0.2\%$ ($T > 40$ К). $u_r = \pm 1\%$ ($T < 40$ К); $\pm 0.5\%$ ($40 < T < 80$ К); $\pm 0.2\%$ ($80 < T < 350$ К). $u_r(p) = \pm 1\%$ ($P = 0.68$).

Таблица 4. Параметры элементарной ячейки и коэффициенты теплового расширения для бетаметазона валерата

T, K	$a, \text{нм}$	$b, \text{нм}$	$c, \text{нм}$	$V, \text{нм}^3$	$\rho, \text{г см}^{-3}$
150	0.913	1.297	2.111	2.498	1.266
175	0.913	1.300	2.110	2.505	1.262
200	0.914	1.300	2.110	2.506	1.262
225	0.914	1.301	2.110	2.508	1.261
250	0.914	1.301	2.109	2.509	1.260
275	0.915	1.301	2.110	2.511	1.259
300	0.915	1.302	2.109	2.513	1.258
325	0.917	1.303	2.108	2.518	1.256
350	0.918	1.302	2.110	2.521	1.254
375	0.918	1.303	2.110	2.525	1.252
$\alpha \times 10^5, K^{-1}$	2.59	1.67	-0.10	4.17	

Примечание. $u(T) = 1 \text{ К}$, $u(a) = 0.001 \text{ нм}$, $u(b) = 0.002 \text{ нм}$, $u(c) = 0.003 \text{ нм}$, $u(V) = 0.005 \text{ нм}^3$, $u(\rho) = 0.003 \text{ г см}^{-3}$, $u_r(p) = \pm 1\%$ ($P = 0.68$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raveendran R. // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2019. V.39 (4). P. 521.
2. Payne J., Habet K.A., Pona A., Feldman S.R. // J. of Drugs in Dermatology. 2019. V.18 (8). P. 756.
3. Duweb G.A., Abuzariba O., Rahim M., et al. // Intern. J. of Clinical Pharmacology Research. 2000. V.20 (3–4). P. 65.
4. Knyazev A.V., Smirnova N.N., Shipilova A.S., et al. // J. of Thermal Analysis and Calorimetry. 2016. V.123. P. 2201.
5. Knyazev A.V., Emel'yanenko V.N., Smirnova N.N., et al. // J. of Chemical Thermodynamics. 2016. V.103. P. 244.
6. Knyazev A.V., Emel'yanenko V.N., Smirnova N.N., et al. // J. of Chemical Thermodynamics. 2017. V. 107. P. 37.
7. Knyazev A.V., Somov N.V., Shipilova A.S., et al. // J. of Molecular Structure. 2017. V.1141. P. 164.
8. Knyazev A.V., Somov N.V., Gusarova E.V., et al. // J. of Chemical Crystallography. 2023. V.53. P. 152.
9. Varushchenko R.M., Druzhinina A.I., Sorkin E.L. // J. of Chemical Thermodynamics. 1997. V.29. P. 623.
10. Debye P. // Annalen der Physik. 1912. V.39. P. 789.
11. Nather C., Jess I., Seyfarth L., et al. // Cryst. Growth Des. 2015. V.15. P. 366.