

УДК 543.2, 542.61, 661.185.1

В.С. Старова, М.Г. Щербина, Я.В. Базилюк, С.А. Куличенко

**МИЦЕЛЛЯРНО-ЭКСТРАКЦИОННОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ  
КАТИОННЫХ ФОРМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ  
МОДИФИЦИРОВАННОЙ ФАЗОЙ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ**

Изучено влияние гидрофобности, строения и протолитических свойств лекарственных веществ — солей органических оснований на распределение в мицеллярно-экстракционной системе на основе додецилсульфата натрия. Установлено, что на эффективность извлечения модифицированной фазой ДДСН лекарственных веществ наибольшее влияние оказывает их гидрофобность и протолитические свойства. Найдены оптимальные условия извлечения и концентрирования лекарственных веществ формирующейся в системе ДДСН—салициловая кислота—NaCl жидкой анионно-активной мицеллярной фазой. Показана возможность спектрофотометрического определения в физиологических жидкостях лекарственных веществ с предварительным их концентрированием в модифицированную мицеллярную фазу додецилсульфата натрия.

*ВВЕДЕНИЕ.* При проведении судебно-медицинских и клинических исследований определению микроколичеств лекарственных веществ в биологических образцах, как правило, предшествует процедура предварительного выделения и концентрирования аналитов. Для этих целей чаще всего используют экстракцию органическими растворителями [1, 2]. Однако классическое экстракционное концентрирование органических соединений характеризуется недостаточной избирательностью, относительно низкими значениями коэффициентов концентрирования и, нередко, необходимостью проведения многостадийной экстракции, что непосредственно сказывается на экспрессности метода. Высокая летучесть и токсичность используемых органических растворителей отражается также на экобезопасности гибридных аналитических методик.

В последнее время мицеллярная экстракция фазами неионных поверхностно-активных веществ (НПАВ) при температуре помутнения широко используется как рациональная альтернатива классической экстракции органическими растворителями [3—5]. Перспективность мицеллярной экстракции обусловлена возможностью достижения более высоких коэффициентов концентрирования при использовании небольших объемов пробы, а также хорошей сочетаемостью с рядом физико-химических методов определения, в частности с методом ВЭЖХ [4—7]. Гибридные методы анализа лекарственных веществ с предварительным извлечением в мицеллярные фазы НПАВ достаточно эф-

фективны [8]. Однако неполное извлечение ионных и гидрофильных соединений, а также необходимость нагревания системы ограничивают применение фаз НПАВ для концентрирования лабильных биологически активных субстратов из физиологических жидкостей.

Применение мицеллярных фаз ионных ПАВ для концентрирования лекарственных веществ может способствовать повышению эффективности метода за счет рационального сочетания электростатических и гидрофобных взаимодействий. Так, фазы на основе анионного ПАВ додецилсульфата натрия (ДДСН) извлекают катионные формы субстратов практически полностью ( $R > 99\%$ ) [9]. При этом, помимо заряда и гидрофобности, на эффективность мицеллярно-экстракционного концентрирования органических субстратов оказывают влияние их структура и протолитические свойства [10, 11].

Формирование ионно-активных фаз происходит при охлаждении мицеллярных растворов ионных ИПАВ ниже температуры Крафта [12]. Введение в систему модифицирующих добавок электролитов [13—15], органических растворителей [12] и различных гидротропов [15, 16] также стимулирует фазообразование. Эффективными модификаторами многих систем на основе ПАВ выступают хлорид натрия и салициловая кислота [14, 16]. Одновременное их присутствие в растворе анионного ПАВ способствует формированию в системе компактной жидкой фазы, обеспечивающей

достижение высоких коэффициентов концентрирования соединений основной природы. Вместе с этим область существования наиболее удобной для целей концентрирования жидкой фазы ДДСН несколько ограничена концентрационными интервалами компонентов модифицированной мицеллярно-экстракционной системы [9].

Среди анионных ПАВ наиболее часто для целей концентрирования используют додецилсульфат натрия, характеризующийся оптимальными значениями растворимости, критической концентрации мицеллообразования, температуры Крафта и солюбилизационной емкостью образующихся мицеллярных фаз. При этом сочетание мицеллярной экстракции фазами ДДСН с различными физико-химическими методами определения может способствовать повышению селективности и чувствительности существующих методов анализа лекарственных веществ [17, 18].

Поэтому целью работы было изучение закономерностей межфазового распределения некоторых лекарственных веществ в модифицированных мицеллярно-экстракционных системах на основе ДДСН. Также представлялось важным нахождение оптимальных концентрационных условий извлечения лекарственных веществ модифицированными фазами ДДСН.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.** В работе использовали додецилсульфат натрия (фирма Merck) с содержанием основного вещества  $>98.5\%$ . Модифицирующие добавки хлорида натрия и салициловой кислоты были квалификации ч.д.а. Рабочие растворы ДДСН и NaCl готовили растворением точных навесок в дистиллированной воде, а растворы салициловой кислоты — в  $0.15$  моль/л растворе ДДСН.

Для оценки влияния основных параметров был выбран ряд лекарственных веществ катионной природы, характеризующихся разной структурой, гидрофобностью и фармакологическим действием. Содержание основного вещества в используемых фармацевтических субстанциях составляло  $\geq 99.5\%$ . Рабочие растворы лекарственных веществ готовили растворением соответствующих навесок в  $0.2$  моль/л ДДСН. Нужные значения pH устанавливали добавлением  $0.1$  М растворов HCl и NaOH.

Спектры поглощения растворов измеряли на фотокалориметре КФК-3. Кислотность растворов контролировали с помощью pH-метра pH340 со стеклянным электродом ЭСЛ-43-07.

Для получения концентрата водные раство-

ры ДДСН, содержащие все необходимые компоненты, помещали в калиброванные мерные цилиндры объемом  $10$  мл, закрепляли в штативе и помещали в водяную баню. Для гомогенизации системы растворы сначала нагревали приблизительно до  $30\text{ }^\circ\text{C}$  и перемешивали, затем постепенно охлаждали до комнатной температуры. В момент появления характерной опалесценции измеряли температуру фазообразования ( $T_{\text{фо}}$ ). Температуру растворов контролировали с помощью термометров, погруженных в цилиндры и непосредственно в водяную баню. Формирующаяся мицеллярная фаза ДДСН собиралась на дне цилиндра. После полного фазового разделения фиксировали объем сформировавшейся фазы ДДСН ( $V_{\text{мф}}$ ) и отделяли водную фазу декантацией.

Варьирование концентрации компонентов модифицированной системы позволяет целенаправленно получать кристаллические и жидкие фазы. При этом изучение межфазового распределения лекарственных веществ проводили в условиях существования компактной жидкой мицеллярной фазы ДДСН, концентрационные условия получения которой приведены в работе [9].

Межфазовое распределение лекарственных веществ контролировали pH-метрическим титрованием растворов до и после расслоения фаз согласно [19]. Погрешность определения степени извлечения субстратов в эксперименте не превышала  $1\%$ .

Для оценки факторов, влияющих на распределение лекарственных веществ в модифицированной мицеллярно-экстракционной системе на основе ДДСН, в работе рассчитаны линейные регрессии, связывающие степень извлечения и коэффициент распределения с параметрами гидрофобности, строения и протолитических свойств субстрата. Кислотно-основные свойства лекарственных веществ передавали через константы их диссоциации в воде ( $pK_a$ ) и в мицеллярном растворе ДДСН ( $pK_{\text{эф}}$ ). Как базовый параметр гидрофобности применяли коэффициент распределения молекулярной формы субстрата в системе вода—*n*-октанол ( $\lg P$ ). В качестве структурного параметра субстрата использовали индекс молекулярного связывания первого порядка ( $^1\chi$ ), рассчитанный согласно [20]. Значения  $pK_{\text{эф}}$  рассчитывали с помощью программы Hurequad на основе полученных кривых pH-метрического титрования. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statgraphics Plus 3.0. Качество регрессий оценивали с помощью значений коэффициента ли-

Т а б л и ц а 1

**Влияние гидрофобности, структуры и протолитических свойств лекарственных веществ на параметры извлечения и фазообразования в модифицированной системе на основе ДДСН** ( $C_{ЛВ} = 0.01$ ,  $C_{ДДСН} = 0.1$ ,  $C_{NaCl} = 1$ ,  $C_{HSal} = 0.04$  моль/л, pH 2,  $V_0 = 10$  мл)

Субстрат	lg P [29]	$^1\chi$	pK <sub>a</sub> [30]	pK <sub>эф</sub>	T, °C	V, мл	lg D	R, %
Дигидрат лизиноприла	-0.9	13.9	7.68*	7.58	51	0.8	1.72	84
Гидрохлорид этамбутола	-0.3	6.78	9.05*	9.26	55	0.8	1.60	80
новокаина	1.8	8.19	9.04	9.65	50	0.8	1.95	90
лидокаина	2.1	8.12	7.90	8.73	50	0.8	2.28	95
ондансетрона	2.4	10.7	7.40	9.32	50	1.0	2.12	93
амброксола	2.6	8.56	8.05	9.55	53	1.0	**	>99
папаверина	3.0	12.5	6.31	8.62	58	1.0	**	>99
дротаверина	5.4	14.6	6.85	10.5	95	2.5	**	>99

\* Значения pK<sub>a</sub> и lg P рассчитаны с помощью программы ACDLABS; \*\* для систем с R>99 % значение lg D не рассчитывали.

нейной корреляции ( $r^2$ ), критерия Фишера (F), стандартной ошибки (S) и средней абсолютной ошибки модели (M).

Установлено, что эффективность извлечения лекарственных веществ в мицеллярную фазу ДДСН—салициловая кислота—NaCl достаточно высока (табл. 1). При этом увеличение гидрофобности обеспечивает повышение степени извлечения субстрата. Примечательно, что высокогидрофобные соединения с  $lg P > 3$  извлекаются в модифицированную мицеллярную фазу ДДСН практически полностью ( $R > 99\%$ ).

Анализ метрологических параметров полученных регрессий показал слабое влияние индекса молекулярного связывания на эффективность извлечения лекарственных веществ. При этом подключение фактора  $^1\chi$  к общей гидрофобности субстрата качество множественной регрессии даже ухудшает.

Влияние pK<sub>a</sub> на степень извлечения лекарственных веществ незначительно. Вместе с этим при подключении параметра pK<sub>a</sub> к общей гидрофобности и фактору строения субстрата качество прогностических моделей несколько улучшается.

Поверхностно-активные вещества влияют на кислотно-основные равновесия протолитов в растворах [21]. В этой связи представлялось логичным изучить влияние полученных для растворов ПАВ эффективных значений констант диссоциации, используемых в работе лекарственных веществ, на параметры их межфазового распределения.

В растворах ДДСН значения констант диссо-

циации лекарственных веществ увеличиваются (табл. 1). Повышение основности субстрата обычно связывают с изменением полярности микроокружения солюбилизированных веществ и образованием ассоциатов их катионных форм с анионами ПАВ. При этом статистические показатели полученных регрессий свидетельствуют о существенном влиянии значения  $\Delta pK = pK_{эф} - pK_a$  на извлечение лекарственных веществ в фазу ДДСН. Такой эффект объясняется существованием практически линейной зависимости изменения константы диссоциации субстрата в мицеллярном растворе ДДСН от его гидрофобности (рис. 1). Рост гидрофобности субстрата повышает эффективность его связывания мицеллярной фазой и способствует увели-

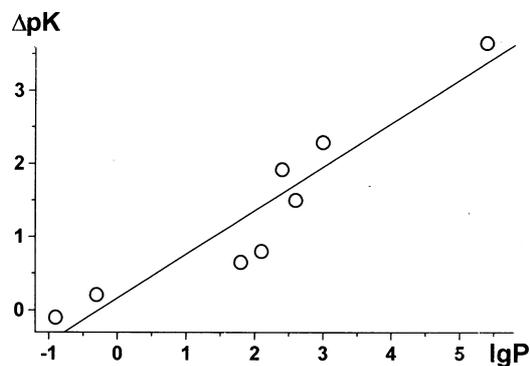


Рис. 1. Изменение константы диссоциации лекарственных веществ в мицеллярном растворе ДДСН от их гидрофобности. Здесь и на рис. 2  $C_{ЛВ} = 0.01$ ,  $C_{ДДСН} = 0.1$ ,  $C_{NaCl} = 1$ ,  $C_{HSal} = 0.04$  моль/л, pH 2,  $V_0 = 10$  мл.

Т а б л и ц а 2

Влияние параметров гидрофобности, строения и констант диссоциации лекарственных веществ в водном растворе на изменение значений  $pK$  в мицеллярном растворе ДДСН

Уравнение	$r^2$	$F$	$S$	$M$
$pK_{эф} = 8.51 + 0.32 \cdot \lg P$ (1)	51.4	6.4	0.65	0.49
$\Delta pK = 0.17 + 0.60 \cdot \lg P$ (2)	88.9	48	0.44	0.35
$\Delta pK = -0.73 + 0.55 \cdot \lg P + 0.095 \cdot {}^1\chi$ (3)	93.6	36	0.37	0.25
$\Delta pK = 2.99 + 0.50 \cdot \lg P + 0.34 \cdot pK_a$ (4)	93.6	37	0.37	0.23
$\Delta pK = 1.31 + 0.51 \cdot \lg P + 0.053 \cdot {}^1\chi - 0.20 \cdot pK_a$ (5)	94.2	22	0.39	0.22

чению основности лекарственных веществ в мицеллярном растворе ДДСН. При этом величины  ${}^1\chi$  и  $pK_a$  на значение  $\Delta pK$  влияют слабо (табл. 2). Как следствие, характер зависимостей  $R = f(\Delta pK)$  и  $R = f(\lg P)$  аналогичен. Примечательно, что  $pK_{эф}$  практически не зависит от гидрофобности субстрата и на степень извлечения лекарственных веществ влияет меньше, чем значение  $\Delta pK$ .

Степень извлечения вещества является удобным, прагматичным и широко используемым параметром извлечения субстратов. Вместе с этим значение коэффициента распределения ( $D$ ) является более фундаментальным показателем распределения веществ в двухфазных системах [22]. Так, при построении корреляций между структурой субстрата и эффективностью его извлечения традиционно используют именно значения  $\lg D$  [23, 24].

Установлено, что характер влияния гидрофобности и строения лекарственных веществ на степень извлечения и коэффициент межфазового распределения одинаков. Так, с ростом гидрофобности субстрата значение  $\lg D$  увеличивается, а индекс молекулярного связывания и константа диссоциации в водном растворе на межфазовое распределение в модифицированной мицеллярно-экстракционной системе ДДСН практически не влияют. Вместе с этим подключение факторов  ${}^1\chi$  и  $pK_a$  к общей гидрофобности субстрата улучшает статистические показатели модели (табл. 3).

Примечательным оказалось влияние эффективной константы

диссоциации лекарственных веществ на коэффициент распределения в системе. При построении прогностических регрессий использование эффективных констант диссоциации вместо величин  $pK_a$  значительно улучшает метрологические характеристики моделей (табл. 3, уравнения (6), (8)). При этом показатель основности лекарственных веществ в мицеллярном растворе ДДСН практически не зависит от их гидрофобности и значений констант диссоциации в водном растворе. Это свидетельствует о непосредственном влиянии величины  $pK_{эф}$  на распределение субстратов (табл. 2, уравнение (1)). Так, из всех рассмотренных в работе моделей наилучшими метрологическими показателями и, соответственно, высоким качеством прогноза параметров распределения характеризуется уравнение (8) (табл. 3).

Существенное влияние основности лекарственных веществ в мицеллярных растворах ДДСН на межфазовое распределение достаточно неожиданно и, с нашей точки зрения, может быть связано с величиной заряда на аминогруппе субстрата. Однако зафиксировать непосредственное влияние заряда "якорной" группы на параметры извлечения лекарственных веществ нам не удалось. Это может объясняться малым вкладом такого заряда по сравнению с влиянием других, более сильных факторов, а также невозможностью корректного расчета величины зарядов на функциональных группах субстрата в мицеллярном растворе.

Т а б л и ц а 3

Зависимости коэффициентов распределения лекарственных веществ от факторов их гидрофобности, строения и протолитических свойств

Уравнение	$r^2$	$F$	$S$	$M$
$\lg D = 1.77 + 0.16 \cdot \lg P$ (1)	78.6	11.0	0.15	0.11
$\lg D = 3.33 - 0.17 \cdot pK_a$ (2)	22.3	0.87	0.28	0.20
$\lg D = 1.32 + 0.069 \cdot pK_{эф}$ (3)	4.06	0.13	0.32	0.21
$\lg D = 1.54 + 0.18 \cdot \lg P + 0.022 \cdot {}^1\chi$ (4)	83.1	4.93	0.16	0.09
$\lg D = 2.71 + 0.15 \cdot \lg P - 0.11 \cdot pK_a$ (5)	88.2	7.52	0.13	0.07
$\lg D = 3.37 + 0.23 \cdot \lg P - 0.19 \cdot pK_{эф}$ (6)	97.3	35.9	0.07	0.04
$\lg D = 3.27 + 0.14 \cdot \lg P - 0.016 \cdot {}^1\chi - 0.16 \cdot pK_a$ (7)	89.0	2.69	0.19	0.07
$\lg D = 4.32 + 0.24 \cdot \lg P - 0.026 \cdot {}^1\chi - 0.27 \cdot pK_{эф}$ (8)	>99.9	8117	0.004	0.001

Подводя итоги, можно констатировать, что межфазовое распределение лекарственных веществ в модифицированной мицеллярно-экстракционной системе на основе ДДСН преимущественно зависит от их гидрофобности и протолитических свойств.

Разработка процедуры мицеллярного концентрирования лекарственных веществ предполагает нахождение оптимальных концентрационных условий, обеспечивающих достижение максимальных параметров экстракции. Кроме того, варьирование концентрации компонентов модифицированной системы приводит к изменению агрегатного состояния фазы ДДСН. Практически важным представляется фазовый переход кристаллического осадка ДДСН к компактной высоковязкой жидкости. Такие жидкие фазы характеризуются наибольшей солюбилизационной емкостью и способствуют достижению высоких показателей извлечения органических субстратов.

На примере папаверина гидрохлорида показано, что с ростом содержания салициловой кислоты в системе ДДСН—салициловая кислота—NaCl степень извлечения лекарственных веществ в мицеллярную фазу возрастает. При  $C_{\text{HSal}} < 0.02$  моль/л в системе формируется объемная кристаллическая фаза, малопригодная для концентрирования микрокомпонентов. С другой стороны, при  $C_{\text{HSal}} > 0.02$  моль/л в системе происходит изменение агрегатного состояния формирующейся фазы от кристаллического к жидкому, что обеспечивает практически полное извлечение субстрата в фазу на основе ДДСН (рис. 2, а). При этом объем фазы ДДСН уменьшается, а значение коэффициента концентрирования, соответственно, увеличивается.

Аналогичные фазовые переходы наблюдаются в системе и при варьировании концентрации хлорида натрия. Так, при увеличении содержания электролита в системе до  $\approx 0.5$  моль/л степень извлечения субстрата возрастает. При  $C_{\text{NaCl}} > 0.5$  моль/л за счет формирования компактной жидкой фазы реализуются максимальные значения степени извлечения и зависимость  $R=f(C_{\text{NaCl}})$  выходит на плато (рис. 2, б).

Изучение влияния кислотности показало, что извлечение лекарственных веществ в фазу анионного ПАВ максимально в области существования жидкой мицеллярной фазы ДДСН (pH 1–4) при  $\text{pH} < \text{p}K_{\text{эф}}$  субстрата (рис. 3, а).

Изменение концентрации ДДСН также влияет на эффективность извлечения лекарственных веществ. Так, в интервале концентраций  $0.05 < C_{\text{ДДСН}}$

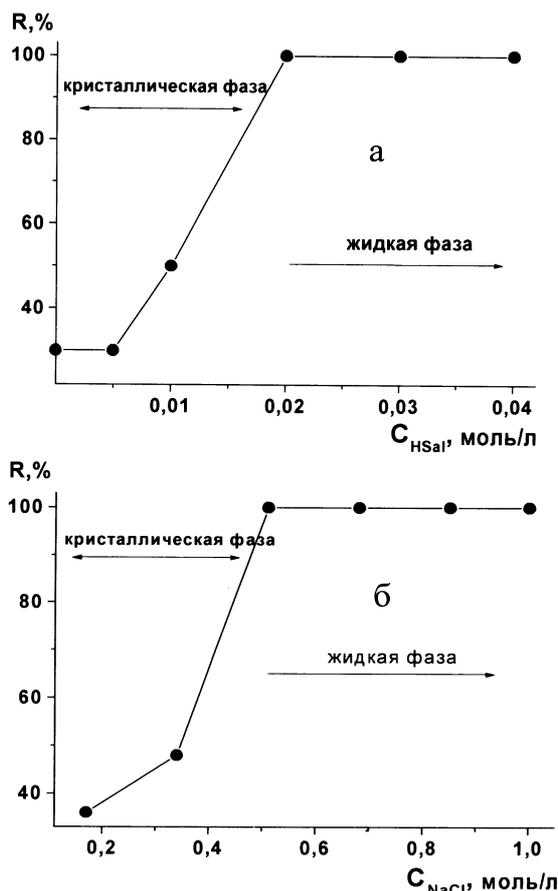


Рис. 2. Зависимость степени извлечения папаверина гидрохлорида от концентрации салициловой кислоты (а) и хлорида натрия (б) в мицеллярную фазу ДДСН—салициловая кислота—NaCl.

$< 0.1$  моль/л наблюдается максимальное извлечение субстрата (рис. 3, б). Меньшая эффективность извлечения за пределами данного интервала поясняется изменением агрегатного состояния мицеллярной фазы ДДСН.

Эффективность мицеллярной экстракции также определяется значениями коэффициента концентрирования. При этом соотношение объемов водной и мицеллярной фаз соответствует предельно достигаемому в условиях эксперимента коэффициенту абсолютного концентрирования микрокомпонента. Поэтому небольшое изменение объема формирующейся мицеллярной фазы приводит к существенному изменению коэффициента концентрирования. В этой связи в работе исследовали влияние природы и концентрации лекарственных веществ на параметры фазообразования в системе ДДСН—салициловая кислота—NaCl. Установлено,

что в присутствии небольшого количества лекарственных веществ ( $C_{ЛВ} < 0.001$  моль/л) параметры фазообразования в модифицированной мицеллярно-экстракционной системе на основе ДДСН изменяются мало. При повышении содержания лекарственного вещества температура фазообразования и объем мицеллярной фазы ДДСН увеличиваются. Анализ соответствующих регрессий показал, что природа субстрата также влияет на параметры фазообразования в системе ДДСН—салициловая кислота—NaCl. Установлено, что с ростом значений  $\lg P$ ,  $^1\chi$  и  $pK_a$  температура фазообразования и объем фазы ДДСН увеличиваются.

На основании полученных данных предложены оптимальные условия концентрирования лекарственных веществ:  $C_{ДДСН} = 0.05$ ,  $C_{NaCl} = 1$ ,  $C_{HSal} = 0.02$  моль/л, pH 2. Реализуемые в условиях эксперимента значения коэффициента абсолютного кон-

центрирования составляют 20 при  $V_0 = 10$  мл и 50 при  $V_0 = 50$  мл. Предложенные условия были апробированы при определении содержания дротаверина гидрохлорида в водных растворах и в физиологических жидкостях.

*Мицеллярно-экстракционное концентрирование дротаверина.* Дротаверина гидрохлорид — спазмолитик миотропного действия, применяемый при лечении спазмов гладкой мускулатуры [25]. Наиболее распространенным методом контроля чистоты препарата является спектрофотометрический метод [26—28]. Однако при проведении клинических и криминалистических исследований определение дротаверина в физиологических жидкостях усложняется его малым содержанием и большим фоновым поглощением макрокомпонентов пробы. В этой связи проведение процедуры предварительного выделения и концентрирования лекарственного вещества является необходимым. Нами предложена спектрофотометрическая методика определения дротаверина в водном растворе и моче с предварительным мицеллярно-экстракционным концентрированием в модифицированную фазу на основе ДДСН.

В стакан емкостью 50 мл помещали 10 мл водного раствора, содержащего известное количество дротаверина, 5 мл 0.2 моль/л раствора салициловой кислоты, приготовленного растворением в 0.5 моль/л ДДСН, и доводили дистиллированной водой до 50 мл. С помощью HCl в растворе устанавливали pH 2.0 и добавляли 3 г хлорида натрия. Полученную смесь нагревали до температуры  $> T_{фо}$  ( $35^\circ\text{C}$ ) и перемешивали. После охлаждения раствора на дне цилиндра собиралась мицеллярная фаза ДДСН ( $V_{мф} \approx 1$  мл). Водную фазу отделяли декантацией, а сформировавшуюся мицеллярную фазу разбавляли водой до 2.5 мл и измеряли оптическую плотность при  $\lambda_{max} = 395$  нм,  $l = 0.5$  см. Содержание дротаверина в водных растворах находили по градуировочному графику.

Методика апробирована при анализе модельных водных растворов дротаверина и при его определении в моче по методу добавок. Данные табл. 4 показывают достаточную правильность и точность получаемых результатов. Предел обнаружения дротаверина гидрохлорида в моче (3 $\sigma$ -критерий) составляет 5 мг/л. Чувствительность методики соответствует реальному содержанию препарата в моче при его приеме. Содержание дротаверина в моче, с учетом его фармакокинетических свойств и средних суточных доз применения, составляет при-

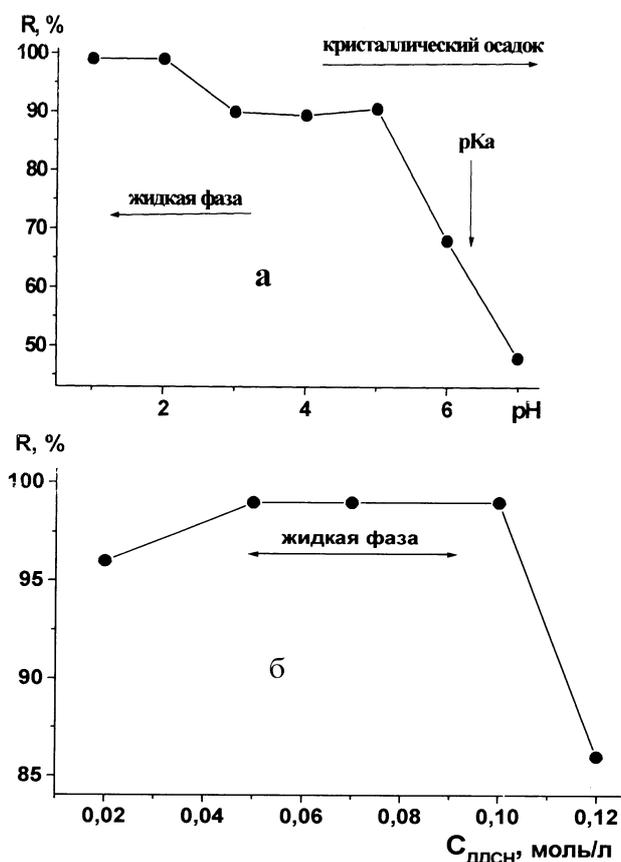


Рис. 3. Зависимость степени извлечения папаверина гидрохлорида от кислотности среды (а) и концентрации ДДСН в мицеллярную фазу ДДСН—салициловая кислота—NaCl (б).  $C_{ЛВ} = 0.005$ ,  $C_{ДДСН} = 0.05$ ,  $C_{HSal} = 0.02$ ,  $C_{NaCl} = 1$  моль/л, pH 2,  $V_0 = 10$  мл.

Т а б л и ц а 4

Результаты определения дротаверина гидрохлорида после мицелярно-экстракционного концентрирования модифицированными фазами на основе ДДСН ( $n=3$ ,  $P=0.95$ )

Введено	Найдено	$S_r$
мкг/мл		
22	23 ± 2	0.027
43	44 ± 1	0.010
86	85 ± 1	0.015
43*	42 ± 2	0.016

\* Добавка в моче.

близительно 10—20 мг/л.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, найдены оптимальные кислотность, концентрационные и температурные условия мицелярно-экстракционного концентрирования лекарственных веществ — солей органических оснований. Показано, что формирующаяся в системе ДДСН—салициловая кислота—NaCl жидкая мицелярная фаза обеспечивает достижение высоких показателей извлечения субстратов. Установлено, что на эффективность извлечения модифицированной фазой ДДСН лекарственных веществ наибольшее влияние оказывает их гидрофобность и протолитические свойства. Показана возможность прогнозирования эффективности извлечения лекарственных веществ в мицелярную фазу ДДСН на основе показателей гидрофобности и основности субстрата. Разработана методика мицелярно-экстракционного спектрофотометрического определения дротаверина в моче. Чувствительность методики достаточна для определения содержания лекарственного вещества в реальных пробах физиологических жидкостей.

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено вплив гідрофобності, будови та протолітичних властивостей лікарських речовин — солей органічних основ на їх розподіл у мицелярно-екстракційній системі на основі додецилсульфату натрію. Встановлено, що на ефективність вилучення модифікованою фазою ДДСН лікарських речовин найбільше впливають їх гідрофобність та протолітичні властивості. Знайдено оптимальні умови вилучення та концентрування лікарських речовин рідкою аніонно-активною мицелярною фазою, що формується у системі ДДСН—салицилова кислота—NaCl. Показано можливість спектрофотометричного визначення у фізіологічних рідинах лікарських

речовин з попереднім їх концентруванням у модифіковану мицелярну фазу додецилсульфату натрію.

**SUMMARY.** The influence of hydrophobicity, structure and protolytic properties of cationic forms of pharmaceuticals on their distribution in micellar extraction system based on sodium dodecylsulfate was studied. It was established that the hydrophobicity and protolytic properties of the pharmaceuticals are the main parameters which determine the extraction efficacy. The optimal conditions of extraction and preconcentration of pharmaceuticals in liquid anion-active micellar phase formed in SDS—salicylic acid—NaCl system were found. The possibility of spectrophotometric determination of pharmaceuticals in physiological liquids with their preconcentration into modified micellar phase of sodium dodecylsulfate was shown.

1. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики: методы анализа на коже, в ее придатках и выделениях. -М.: Анахарсис, 2000.
2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. -Киев: Вышш. шк., 1989.
3. Hinze W.L., Pramauro E. // CRC Crit. Rev. Analyt. Chem. -1993. **24**, № 2. -P. 133—177.
4. Garrido M., Di Nesio M.S., Lista A.G. et al. // Analyt. Chim. Acta. -2004. **-502**, № 2. -P. 173—177.
5. Kulichenko S.A., Doroschuk V.O., Lelyushok S.O. // Talanta. -2003. **-59**, № 4. -P. 767—773.
6. Carabias-Martinez R., Rodriguez-Gonzalo E., Moreno-Cordero B. et al. // J. Chromatography A. -2000. **-902**, № 1. -P. 251—265.
7. Pinto C.G., Pavon J.L.P., Cordero B.M. // Analyt. Chem. -1994. **-66**, № 6. -P. 874.
8. Filik H., Sener I., Cekic S. et al. // Chem. pharm. bull. -2006. **-54**, № 6. -P. 891—896.
9. Kulichenko S.A., Starova V.S. // Chem. Papers. -2010. **-64**, № 1. -P. 98—105.
10. Doroschuk V.O., Kulichenko S.A., Lelyushok S.O. // J. Colloid Interf. Sci. -2005. **-291**, № 1. -P. 251—255.
11. Sicilia D., Rubio S., Perez-Bendito D. // Analyt. Chim. Acta. -2002. **-460**. -P. 13—22.
12. Саввин С.Б., Чернова Р.К., Штыков С.Н. Поверхностно-активные вещества. -М.: Наука, 1991.
13. Goryacheva I.Y., Shtykov S.N., Loginov A.S. et al. // Analyt. Bioanalyt. Chem. -2005. **-382**, № 6. -P. 1413—1418.
14. Tagashira S., Murakami Y., Otake S., Sasaki Y. // Analyt. Sci. -1997. **-13**. -P. 857—858.
15. Kumar S., Naqvi A.Z., Kabir-ud-Din. // Langmuir. -2000. **-16**. -P. 5252—5256.
16. Raghavan S.R., Edlund H., Kaler E.W. // Ibid. -2002. **-18**. -P. 1056—1064.
17. Braithwaite A., Smith F. Chromatographic methods. -Cordrecht; Boston; London: Kluwer academ. publ., 1999.
18. Marina M.L. Micellar liquid chromatography in encyclopedia of separation science. Level II. Methods

- and instrumentation. -Amsterdam: Elsevier, 2000. -P. 729—737.
19. Куліченко С.А. // Вісн. Київ. ун-ту. Хімія. -2000. -36. -С. 37—40.
  20. Sabljic A. // Environ. Sci. Technol. -1987. -21, № 4. -P. 358—366.
  21. Куліченко С.А., Фесенко С.А. // Укр. хім. журн. -2002. -68, № 10. -С. 100—104.
  22. Кузьмин Н.М., Золотов Ю.А. Концентрирование следов элементов. -М.: Наука, 1998.
  23. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. -Харьков: Фолио, 2005.
  24. Граник В.Г. Основы медицинской химии. -М.: Вузовская книга, 2001.
  25. *Компендиум. Лекарственные препараты* / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. -Киев: Морион, 2006. -С. 97—300.
  26. Metwally F.H., Abdelkawy M., Naguib I.A. // J. AOAC Int. -2006. -89, № 1. -P. 78—87.
  27. Metwally F.H. // Spectrochim. acta. Molecular and bio-molecular spectroscopy. -2008. -69, № 2. -P. 343—349.
  28. Ayad M.M., Youssef N.F., Abdellatif H.E., Soliman S.M. // Chem. pharm. bull. -2006. -54, № 6. -P. 807—813.
  29. <http://www.drugbank.ca>
  30. Brittain H.G., Prankerd R.J. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. -Amsterdam: Elsevier, 2007.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

Поступила 30.04.2010

УДК 543.4:543.63:544.23:544.72

А.С. Моторина, Д.Л. Колесник, О.Ю. Тананайко

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕТРАЦИКЛИНА МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ С ПОМОЩЬЮ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ

Спектрофотометрическим (СФ) и люминесцентным (Люм) методами исследована сорбция тетрациклина (Тц) гибридными пленками (ГП) на основе  $\text{SiO}_2$ , синтезированными по золь-гель технологии. Установлено, что использование в процессе золь-гель синтеза ГП смеси nПАВ (Tween 20 и Pluronic F127), а также поливинил- и полистиролсульфокислот способствует повышению сорбции Тц полученными пленками. Показано, что предварительное модифицирование ГП ионами  $\text{Eu(III)}$  повышает сродство ГП к антибиотикам за счет комплексообразования Тц с  $\text{Eu(III)}$  на поверхности. Пределы обнаружения Тц с помощью ГП и ГП- $\text{Eu}$  Люм-методом составляют  $4.0$  и  $0.6$   $\mu\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$  соответственно.

**ВВЕДЕНИЕ.** Тетрациклин — один из наиболее коммерчески доступных антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда, используемых в животноводстве [1]. Наличие остаточных количеств антибиотика в продуктах питания может быть причиной развития аллергических реакций и снижения эффективности применения его для лечения инфекций у людей. Рекомендуемый уровень остатков антибиотика в пищевых продуктах составляет  $0.1$   $\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ , что делает быстрое и чувствительное определение данного препарата важной аналитической задачей [2].

Наиболее чувствительным методом для определения тетрациклина в разных биологических матрицах является высокоэффективная жидкостная хроматография [3], в особенности с использованием масс-спектроскопического [4] детектора, позволяющая достигать достаточной избира-

тельности и чувствительности, однако требующая использования дорогостоящего оборудования.

Высокочувствительным и более доступным является люминесцентный метод определения антибиотиков тетрациклинового ряда, основанный как на люминесценции самих молекул антибиотиков [5], их комплексов с ионами щелочно-земельных металлов [6], так и на способности сенсibilизировать люминесценцию ионов редкоземельных элементов, в частности  $\text{Eu(III)}$  [5, 7, 8]. Вследствие наличия  $\beta$ -дикетонных групп молекула тетрациклина может выступать в роли бидентатного лиганда, образуя шестичленное кольцо с  $\text{Eu(III)}$ , что значительно повышает чувствительность определения тетрациклина по сравнению с его прямым определением [5]. Благодаря большому стоксовому сдвигу, узкой полосе эмиссии и длительному времени жизни  $4f$ -люминесценции данный метод так-

© А.С. Моторина, Д.Л. Колесник, О.Ю. Тананайко, 2010