

**О.И.Федорчук, С.А.Куличенко**

**МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФАЗЫ TRITON X-100  
ДЛЯ МИЦЕЛЛЯРНО-ЭКСТРАКЦИОННОГО КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ**

Изучено влияние добавок лекарственных веществ на параметры фазового расслоения системы Triton X-100—салициловая кислота. Исследовано влияние pH растворов и гидрофобности анальгетиков на параметры их извлечения мицеллярно-экстракционной системой. Показана специфика концентрирования субстратов кислотной и основной природы.

**ВВЕДЕНИЕ.** На сегодняшний день мицеллярно-экстракционное концентрирование фазами неионных поверхностно-активных веществ (НПАВ) представляется одним из эффективных методов выделения, разделения и концентрирования органических и неорганических соединений различной природы [1—3]. Важными параметрами мицеллярной экстракции выступают температура помутнения ( $T_n$ ) в системе и лиофильные свойства принимающей фазы [4]. Оба этих взаимосвязанных параметра определяют рациональный ассортимент извлекаемых субстратов и природу анализируемых проб.

Помутнение растворов неионных ПАВ достигается нагреванием и/или введением индуцирующих добавок, которые понижают температуру помутнения и изменяют лиофильные свойства формирующейся мицеллярной фазы [4—7]. Такое снижение  $T_n$  растворов неионных ПАВ создает условия для эффективного концентрирования субстратов из биологических проб (кровь, моча, слюна). Рациональным подбором модификаторов можно достичь заданной  $T_n$  и гидрофобности фаз-коллекторов. Целенаправленное применение таких систем в методах анализа предполагает изучение влияния добавок разной природы на параметры фазообразования в растворах НПАВ и показатели мицеллярно-экстракционного извлечения субстратов индуцированными фазами.

Сочетание особенностей и потенциальных возможностей индуцированной мицеллярной экстракции предопределяет выбор лекарственных веществ (ЛВ) как наиболее интересных и важных объектов анализа. Их низкое содержание в биожидкостях обуславливает необходимость предварительного концентрирования. При этом невы-

сокая термоустойчивость значительной группы фармакологических средств делает актуальным применение низкотемпературных индуцированных систем. Однако данные литературы по влиянию модификаторов на параметры мицеллярно-экстракционного извлечения лекарственных веществ немногочисленны; закономерности межфазового распределения таких субстратов не изучены, а рекомендации по созданию и рациональному использованию мицеллярно-экстракционных систем отсутствуют.

В работе проведена оценка влияния добавок салициловой и бензойной кислот и фармацевтических средств ряда ненаркотических анальгетиков на температуру помутнения и эффективность извлечения субстратов индуцированными фазами НПАВ.

В качестве модельных субстратов применяли субстанции группы ненаркотических анальгетиков. Их выбор был обусловлен распространенностью соответствующих лекарственных средств в медицинской практике, сложностью определения малых концентраций ( $10^{-4}$ — $10^{-5}$  моль/л) в биожидкостях. Использовали фармацевтические субстанции ненаркотических анальгетиков (ЗАО Борщаговский фармацевтический завод), с содержанием основного вещества  $\geq 99.5\%$ . Выбор представителей группы обуславливался их различной гидрофобностью (коэффициент распределения в системе вода—*n*-октанол,  $\lg P$ ), величиной индекса молекулярного связывания первого порядка (строение субстратов,  $\chi^1$ ), а также с учетом их кислотно-основных свойств ( $pK_a$ ). Изучены закономерности межфазового распределения парацетамола ( $\lg P = 0.46$ ,  $pK_a = 9.38$ ,  $\chi^1 = 5.37$ ), ацетилсалициловой кислоты (АСК;  $\lg P = 1.19$ ,  $pK_a = 3.48$ ,  $\chi^1 = 5.63$ ), ново-

каина ( $\lg P = 3.01$ ,  $pK_a = 7.18$ ,  $\chi^1 = 8.19$ ), лидокаина ( $\lg P = 2.36$ ,  $pK_a = 8.01$ ,  $\chi^1 = 8.1$ ), индометацина ( $\lg P = 4.27$ ,  $pK_a = 4.5$ ,  $\chi^1 = 11.93$ ) и ибупрофена ( $\lg P = 3.72$ ,  $pK_a = 4.41$ ,  $\chi^1 = 7.02$ ).

В качестве НПАВ использовали полиоксипропилированный алкилфенол Triton X-100 фирмы Merck с содержанием основного вещества  $>99.0\%$ . Выбор Triton X-100 обусловлен его широким применением в методе мицеллярной экстракции, хорошей растворимостью в воде, компактностью и высокой вязкостью образующихся мицеллярных фаз, что позволило отделять водную фазу декантацией. Салициловая и бензойная кислоты были квалификации х.ч. Исходные растворы субстанций готовили растворением их точного количества в 1 %-м растворе Triton X-100. Кислотность растворов измеряли с помощью рН-метра рН-340 со стеклянным электродом ЭСЛ-43-07.

Растворы Triton X-100, содержащие все необходимые компоненты, помещали в калиброванные мерные цилиндры объемом 10 мл. Температуру растворов контролировали с помощью термометров, погруженных в цилиндры и непосредственно в баню. Температуру помутнения растворов регистрировали при появлении характерной опалесценции. После фазового расслоения оценивали объем образованной мицеллярной фазы. Контроль межфазового распределения препаратов осуществляли рН-метрическим титрованием водной и мицеллярной фазы раствором КОН.

**ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.** Зависимость температуры помутнения растворов НПАВ в присутствии салициловой или бензойной кислоты от рН имеет восходящий характер с перегибом при  $pH \approx pK_a$  кислоты. Причины такого хода зависимости обсуждены в работе [8]. При введении лекарственных веществ в систему НПАВ—кислота наблюдается повышение  $T_p$  в кислых растворах и снижение параметра в щелочной области по сравнению с соответствующей зависимостью для двухкомпонентной системы НПАВ—кислота (рис. 1, 2). Полученные при этом зависимости  $T_p = f(pH)$  также имеют восходящий характер, однако увеличение  $T_p$  происходит более плавно, что объясняется диссоциацией индуцирующей добавки и субстрата. При  $pH > pK_a$  субстрата температуры помутнения логично приближаются к показателям фа-

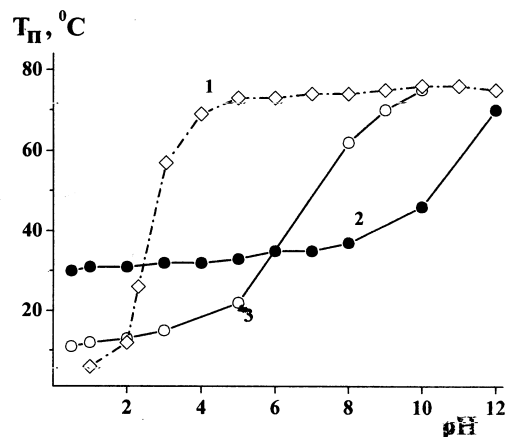


Рис. 1. Зависимость температуры помутнения растворов Triton X-100 в присутствии салициловой кислоты (1–3), парацетамола (2) и ибупрофена (3) от рН.  $C_{НПАВ} = C_{НА} = 0.015$  моль/л (1–3),  $C_{СУБ} = 0.02$  (2), 0.005 моль/л (3).

зообразования в двухкомпонентной системе.

Примечательно, что введение в систему салициловая кислота—НПАВ гидрофильного парацетамола приводит к существенному повышению  $T_p$  растворов Triton X-100 (рис. 1). При этом во всем диапазоне рН величина  $T_p$  в присутствии парацетамола почти не изменяется.

В присутствии индометацина в области рН 1–3 температура помутнения в системе Triton X-100—бензойная кислота минимальна и при увеличении рН растворов увеличивается. В таких системах  $T_p$  обусловлена, в основном, наличием субстрата. При этом наблюдается нивелирование индуцирующего действия бензойной кислоты и значение  $T_p$  возрастает (рис. 2). Однако при

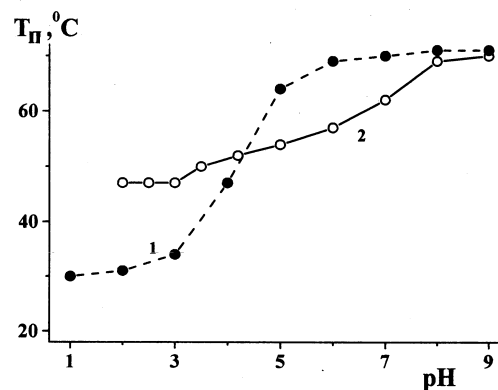


Рис. 2. Зависимость температуры помутнения растворов Triton X-100 от рН в присутствии бензойной кислоты (1, 2) и индометацина (2).  $C_{НПАВ} = C_{НА} = 0.03$ ,  $C_{СУБ} = 0.01$  моль/л.

$pH > pK_a$  температура помутнения растворов в присутствии субстрата ниже, чем для системы Triton X-100—бензойная кислота. Только при увеличении pH до  $\sim 9$  значения  $T_{п}$  приближаются к показателям двухкомпонентной системы, что связано с присутствием в растворе солевых форм субстрата и добавки.

Таким образом, для систем Triton X-100—субстрат—кислота характерно антагонистическое влияние модификатора и субстрата на  $T_{п}$  в кислых растворах и аддитивное влияние при  $pH > pK_a$  кислот. При этом ход зависимости  $T_{п} = f(pH)$  определяется диссоциацией как препарата, так и добавки.

Характер влияния модификаторов и субстратов кислотной природы на  $T_{п}$  в кислых растворах НП АВ коррелирует со значениями  $lgP$  и  $pK_a$  субстратов. Так, при уменьшении  $lgP$  препарата температура помутнения трехкомпонентной системы в присутствии кислоты повышается и более гидрофильный субстрат нивелирует влияние добавки в большей мере. Возрастание  $pK_a$  препаратов приводит к повышению  $T_{п}$  и индуцирующее действие кислот также ослабляется.

*Извлечение субстратов индуцированными фазами.* Зависимость степени извлечения парацетамола от pH мицеллярной фазой в присутствии салициловой кислоты имеет ниспадающий характер (рис. 3). Значение  $pK_a$  парацетамола выше, чем модификатора, а ход зависимостей  $R = f(pH)$  обусловлен присутствием в системе разных форм кислоты. Наибольшее извлечение суб-

страта наблюдается в области pH существования молекулярной формы салициловой кислоты, однако значительно ниже показателей извлечения индивидуальными фазами НП АВ в аналогичных условиях. Это связано с гидрофобизацией принимающей фазы под действием модификатора [8].

Зависимость  $R = f(pH)$  для парацетамола в присутствии бензойной кислоты характеризуется наличием максимума при pH 3–4 (рис. 3). Однако максимальная степень извлечения в присутствии добавки существенно ниже, чем для индивидуальных фаз НП АВ, что связано с увеличением гидрофобности принимающей мицеллярной фазы. Дальнейшее снижение эффективности извлечения парацетамола с увеличением pH связано с образованием солевой формы ЛВ, не способной эффективно извлекаться индуцированными мицеллярными фазами. Снижение эффективности извлечения гидрофильного парацетамола при pH 2 обусловлено частичным протонированием субстрата и увеличением его гидрофильности.

Таким образом, на эффективность индуцированного мицеллярно-экстракционного концентрирования влияет как форма субстрата, так и форма добавки в растворе. При этом для субстратов кислотной природы максимальное извлечение наблюдается в кислых растворах, при  $pH < pK_a$  субстрата и добавки.

Зависимость степени извлечения ибупрофена и индометацина в присутствии салициловой и бензойной кислот от pH имеет ниспадающий характер (рис. 4). В области  $pH < 4$  при введении салициловой кислоты наблюдается верхнее плато и количественное извлечение препаратов (рис. 4, кривые 2, 3). При увеличении pH степень извлечения ибупрофена и индометацина в такой системе уменьшается и при pH 10 приблизительно равна 10 % для обоих препаратов. Максимальная степень извлечения ибупрофена в присутствии бензойной кислоты наблюдается при pH 2 и составляет 95 % (рис. 4, кривая 1). Уменьшение извлечения субстратов в нейтральных и слабощелочных растворах обусловлено образованием солевых форм ЛВ и добавки. Из-за близкого значения  $pK_a$  кислот и субстратов влияние их анионных форм на извлечение ЛВ проследить не удалось.

Следует отметить, что использование инди-

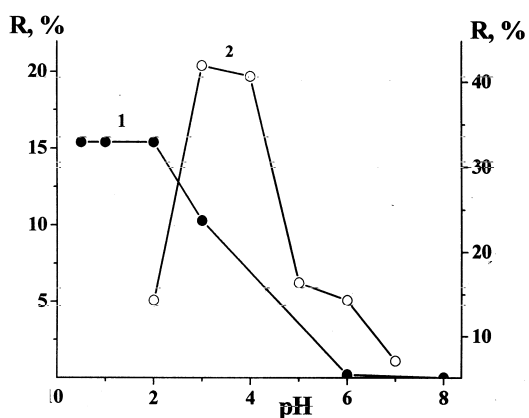


Рис. 3. Зависимость степени извлечения парацетамола индуцированными салициловой (1) и бензойной (2) кислотами мицеллярными фазами Triton X-100 от pH.  $C_{НПАВ} = C_{НСал} = 0.015$ ,  $C_{PhCOOH} = 0.03$ ,  $C_{СУБ} = 0.01$  моль/л.

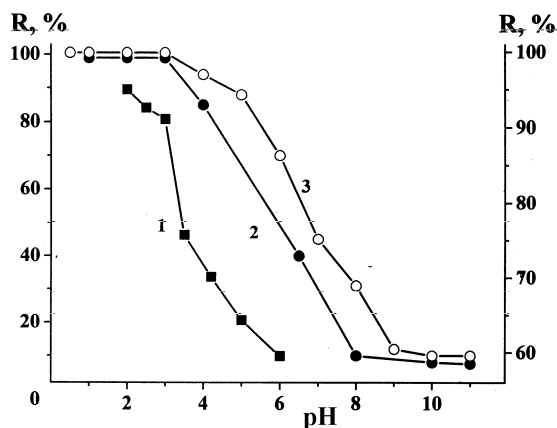


Рис. 4. Зависимость степени извлечения ибупрофена (1, 3) и индометацина (2) индуцированными бензойной (1) и салициловой (2, 3) кислотами мицеллярными фазами Triton X-100 от pH. 1 —  $C_{\text{НПАВ}} = C_{\text{PhCOOH}} = 0.03$ ; 2, 3 —  $C_{\text{НПАВ}} = C_{\text{HSal}} = 0.015$  моль/л;  $C_{\text{СУБ}} = 0.01$  (1), 0.0025 (2), 0.005 (3) моль/л.

видуальных фаз Triton X-100 обеспечивает аналогичную эффективность извлечения субстратов [9], а необходимость добавки кислот в систему заключается в обеспечении удобства процедуры концентрирования за счет снижения температуры фазообразования.

Зависимость  $R=f(\text{pH})$  для новокаина и лидокаина в присутствии салициловой кислоты, в отличие от аналогичных зависимостей для субстратов кислотной природы, имеет восходящий характер и с возрастанием pH степень извлечения увеличивается (рис. 5). Перегиб зависимостей коррелирует с кислотно-основными свой-

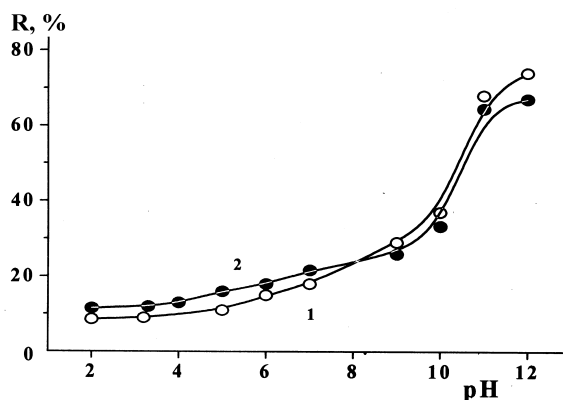


Рис. 5. Зависимость степени извлечения лидокаина (1) и новокаина (2) индуцированными салициловой кислотой мицеллярными фазами Triton X-100 от pH.  $C_{\text{НПАВ}} = 0.015$ ,  $C_{\text{СУБ}} = 0.01$ ,  $C_{\text{НА}} = 0.015$  моль/л

вами ЛВ и максимальное извлечение субстратов наблюдается при  $\text{pH} > \text{p}K_a$ , в условиях существования их молекулярной формы, что также обеспечивает снижение температуры помутнения в системе.

Примечательно, что в нейтральных растворах возможно образование электронейтральных ассоциатов аниона салициловой кислоты с протонированной формой субстрата. Однако молекулярные формы новокаина и лидокаина экстрагируются индуцированными мицеллярными фазами лучше, чем их соли. При этом высокое значение  $\text{p}K_a$  препаратов не позволяет достичь плато максимального извлечения молекулярной формы лидокаина и новокаина.

Для всех исследованных препаратов показано увеличение степени их извлечения при уменьшении концентрации субстратов в растворе и увеличении концентрации неионного ПАВ, что объясняется гидрофобным связыванием субстрата и фазы НПАВ. С другой стороны, увеличение количества Triton X-100 в исходном растворе приводит к возрастанию солубилизационной емкости системы и объему принимающей мицеллярной фазы.

При разработке гибридных методик анализа важным параметром выступает коэффициент концентрирования субстрата ( $K$ ) мицеллярными фазами НПАВ. Оценку коэффициентов концентрирования для изученных мицеллярно-экстракционных систем (МЭС) проводили с использованием бензойной кислоты в качестве добавки и ибупрофена как модельного субстрата. В эксперименте изменяли концентрацию НПАВ и препарата с учетом возможного влияния последнего на степень извлечения и объем мицеллярной фазы. Предполагалось также улучшение параметров концентрирования при увеличении объема пробы с использованием разбавленных растворов Triton X-100.

Коэффициент концентрирования в МЭС определяется эффективностью извлечения субстрата и соотношением объемов водной и мицеллярной фазы. Для ибупрофена степень извлечения составляет 99 %, а коэффициент концентрирования зависит только от соотношения объема фаз. В табл. 1 представлены значения  $K$ , полученные в оптимальных условиях концентрирования. Данные таблицы подтверждают увеличение коэффициента концентрирования субстрата при уме-

Т а б л и ц а 1

Коэффициент концентрирования ибупрофена мицеллярными фазами Triton X-100 в присутствии бензойной кислоты ( $C_{\text{HNA}} = 30$  ммоль/л, pH 2,  $R > 0.99$ )

$C_{\text{НПАВ}}$	$C_{\text{СУБ}}$	$V_{\text{пробы}}, \text{ мл}$	$K = R \cdot V_{\text{ВФ}} / V_{\text{МФ}}$
ммоль/л			
30	10	10	9
15	5.0	20	16
8.0	2.5	40	99
8.0	2.5	60	66
8.0	2.5	80	79

нышении содержания НПАВ в исходном растворе и показывают возможность улучшения параметра при варьировании объема исходного раствора. Коэффициент концентрирования принимает максимальное значение при использовании 8.0 ммоль/л растворов НПАВ при объеме исходного раствора 40 мл. Такой объем пробы представляется удобным при определении содержания субстратов в физиологических жидкостях, в частности в моче. Полученные данные использованы при разработке методик ВЭЖХ определения лекарственных препаратов в моче с предварительным мицеллярно-экстракционным концентрированием индуцированными фазами НПАВ.

*Влияние гидрофобности анальгетиков на их распределение в индуцированных МЭС.* Параметры концентрирования органических субстратов индуцированными мицеллярными фазами зависят от природы модифицирующей добавки и условий экстракции. При разработке систем рекомендаций для рационального выбора МЭС в работе сопоставили параметры извлечения анальгетиков мицеллярными фазами, в присутствии салициловой и бензойной кислот, а также индивидуальными фазами Triton X-100. Степень извлечения измеряли в унифицированных условиях:  $C_{\text{НПАВ}} = 0.015$  моль/л, pH 2 для протолитов и pH 11 для основных субстратов при оптимальной концентрации индуцирующей добавки.

Установлено, что при возрастании гидрофобности молекулярных форм субстратов степень их извлечения индуцированными мицеллярными фазами увеличивается с выходом на плато (рис. 6). Примечательно, что, в сравнении с индивидуальными фазами НПАВ, извлечение

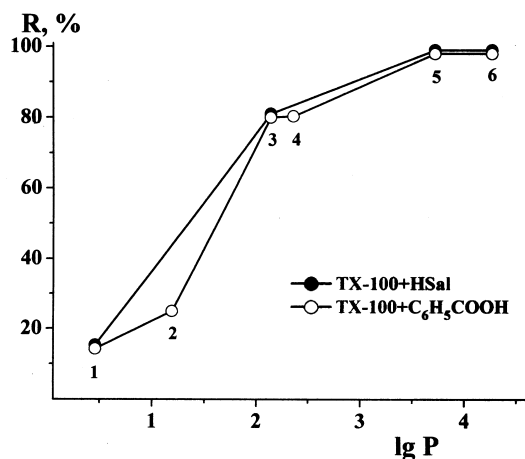


Рис. 6. Степень извлечения молекулярных форм субстратов от константы их межфазового распределения в системе вода—октанол: 1 — парацетамол; 2 — АСК; 3 — новокаин; 4 — лидокаин; 5 — ибупрофен; 6 — индометацин.  $C_{\text{НПАВ}} = 0.015$ ,  $C_{\text{СУБ}} = 0.01$ ,  $C_{\text{HSal}} = 0.015$ ,  $C_{\text{PhCOOH}} = 0.03$  моль/л.

гидрофильных ЛВ в модифицированные фазы снижается. С другой стороны, извлечение умеренно гидрофобных субстратов с  $\lg P > 3.7$  модифицированными фазами максимально ( $R > 98\%$ ) и практически не изменяется.

Высокая эффективность извлечения гидрофобных индометацина и ибупрофена важна для их концентрирования. Параметры извлечения этих анальгетиков близки к параметрам для немодифицированных фаз, однако преимущество индуцированных систем заключается в значительном снижении температуры фазообразования, что позволяет проводить концентрирование этих субстратов из лабильных проб (биожидкостей).

Более информативным параметром процессов концентрирования выступает коэффициент распределения ( $\lg D$ ). В связи с этим представлялось логичным провести корреляции измеренных значений  $\lg D$  с константой межфазового распределения препаратов в системе вода—октанол. Поскольку при высоких степенях извлечения ( $R > 95\%$ ) точность измерения и расчетов коэффициента распределения субстрата резко снижается, для индометацина и ибупрофена расчет значений  $\lg D$  не проводили (табл. 2). Логично, что для изученных мицеллярных фаз минимальные значения  $\lg D$  характерны для солевых форм новокаина и лидокаина, что объясняется их высокой гидрофильностью. При этом извле-

Т а б л и ц а 2

**Коэффициенты распределения некоторых ненаркотических анальгетиков в мицеллярно-экстракционных системах Triton X-100** ( $C_{\text{НПАВ}} = C_{\text{НСal}} = 0.015$ ,  $C_{\text{PhCOOH}} = 0.03$ ,  $C_{\text{СУБ}} = 0.01$  моль/л)

Субстанция	lgD		
	TX-100*	TX100+НСal	TX100+PhCOOH
Парацетамол	1.2	0.78	0.44
Ацетилсалициловая кислота	0.98	—**	0.90
Новокаин (основа)	1.9	1.9	2.0
Новокаин гидрохлорид	0.47	0.52	0.50
Лидокаин (основа)	1.7	1.2	1.1
Лидокаин гидрохлорид	0.40	0.75	0.64

\* Данные работы [9]; \*\* из-за близости значений  $pK_a$  индуцирующей добавки и субстрата измерить степень извлечения не удалось.

чение парацетамола максимально в индивидуальную фазу Triton X100.

Для изученных мицеллярно-экстракционных систем наблюдается возрастание коэффициента распределения при увеличении значения  $lgP$  лекарственных веществ.

**ВЫВОДЫ.** Показано совместное влияние протолитических свойств субстрата и индуцирующей добавки на температуру помутнения растворов Triton X-100. Для двухкомпонентных систем НПАВ—кислота наблюдается максимальное извлечение молекулярных форм анальгетиков в присутствии молекулярной формы добавок. При этом параметры извлечения улучшаются с увеличением гидрофобности субстрата. Найденная специфика индуцированного межфазового распределения коррелирует с параметрами лиофильности принимающих фаз [10] и согласуется с задекларированным в работе [11] эффектом гидрофобного соответствия субстрата и принимающей фазы НПАВ. Полученные данные могут быть использованы для разработки гибридных методик определения лекарственных субстанций с предварительным мицеллярно-экстракционным концентрированием индуцированными фазами НПАВ из биологических жидкостей.

Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко

**РЕЗЮМЕ.** Досліджено вплив добавок лікарських засобів на параметри фазового розшарування системи Triton X-100—салицилова кислота. Досліджено вплив рН вихідних розчинів та гідрофобності анальгетиків на параметри їх вилучення мицеллярно-екстракційною системою. Показано специфіку концентрування субстратів кислотної та основної природи.

**SUMMARY.** The influence of the drugs addition on the phase separation parameters of Triton X-100—salicylic acid system was determined. The influence of solutions pH value and hydrophobic properties of the substances on the concentration parameters was investigated. The specificity of concentration of the substrates different nature was shown.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Quina F.H., Hinze W.L.* // Ind. Eng. Chem. Res. -1999. -**38**, № 11. -P. 4150—4168.
2. *Hinze W.L., Pramauro E.* // CRC Crit. Rev. Anal. Chem. -1993. -**24**, № 2. -P. 133—177.
3. *Куцевская Н.Ф., Горбачевский А.Н., Дорожук В.А., Куличенко С.А.* // Химия и технол. воды. -2008. -**30**, № 5. -С. 521—543.
4. *Шенфельд Н.* Поверхностно-активные вещества на основе оксида этилена. -М.: Химия, 1982.
5. *Coelho L.M.* // Spectrochim. Acta (Pt B Atomic Spectroscopy). -2005. - **60**, № 5. -P. 743—748.
6. *Goel S.K.* // J. Colloid Interface Sci. -1999. -**212**, № 2. -P. 604—606.
7. *Gu T.* // Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects. -1995. -**104**, № 2—3. -P. 307—312.
8. *Федорчук О.И., Куличенко С.А.* // Доп. НАН України. -2010. -№ 10. -С. 124—130.
9. *Федорчук О.И., Куличенко С.А., Кочетов Г.М.* // Методы и объекты хим. анализа. -2010. -**5**, № 4. -С. 202—212.
10. *Doroschuk V.O., Kulichenko S.A., Lelyushok S.O.* // J. Colloid Interface Sci. -2005. -**291**, № 1. -P. 251—255.
11. *Куличенко С.А., Дорожук В.А., Федорчук О.И.* // Укр. хим. журн. -2008. -**74**, № 2. -С. 111—116.

Поступила 21.11.2012