Мицеллярно-экстракционное концентрирование ненаркотических анальгетиков модифицированными фазами Triton X-100

О.И. Федорчук[1], С.А. Куличенко[1], Г.М. Кочетов[2]

[1] Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, 01033, Киев, ул. Владимирская, 64, beshirova@univ.kiev.ua
[2] Киевський национальный университет строительства и архитектуры (КНУСА), 03680, Киев, Воздухофлотский пр., 31

Поступила: 24 сентября 2010 г./ Принята к публикации: 7 октября 2010 г.

Установлены закономерности мицеллярной экстракции ненаркотических анальгетиков разной природы и гидрофобности в присутствии фенола и гептанола. Показано максимальное извлечение анальгетиков при pH существовании молекулярных форм препаратов и индуцирующей добавки. Предложенные корреляции, связывающие параметры межфазового распределения анальгетиков с их строением и гидрофобностью, позволяют прогнозировать эффективность мицеллярной экстракции. Показано выполнение принципа гидрофобного соответствия, заключающегося в усилении мицеллярно-экстракционного извлечения при соответствии лиофильных свойств субстрата и принимающей мицеллярной фазы НПАВ.

***O.I.FEDORCHUK, S.A.KULICHENKO, G.M.KOCHETOV**. MICELLAR EXTRACTION OF ANTI-INFLAMMATORY DRUGS BY MODIFIED PHASES OF TRITON X-100 – The regularities of micellar extraction of the non steroidal anti-inflammatory drugs different hydrophobicity and nature in the presence of phenol and heptanol were investigated. It was shown the higher extraction mole-cular form analgesics at the presence molecular form of additives. The offered correlations, linking parameters of the interphase distribution of the drugs with their structures and hydrophobycity, allow forecasting efficiency of micellar extraction. Performing the principle of the hydrophobycity correspondence which concluding in increase of micellar extraction at correspondence to liophilyc characteristics substrata and surfactant-rich phase was shown.*

Ключевые слова: мицеллярная экстракция, концентрирование, Triton X-100, индуцирующие добавки, ненаркотические анальгетики

Keywords: micellar extraction, concentration, Triton X-100, inducing additives, non steroidal anti-inflammatory drugs.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день экстракция выступает одним из наиболее часто используемых и конкурентно способных методов выделения, разделения и концентрирования субстратов различной природы [1-4]. Среди разнообразия жидкостных экстракционных методов интенсивное развитие получила мицеллярная экстракция фазами неионных поверхностно-активных веществ (НПАВ) [5-7]. Преимуществами метода выступают высокие коэффициенты концентрирования микрокомпонентов при использовании малых объемов проб; возможность выделения и разделения веществ различной природы, в том числе заряженных форм; удобство сочетания с разными физико-химическими методами анализа и простота гибридных методик [7-9]. Такая комбинация преимуществ обуславливает перспективность использования мицеллярной экстракции в большинстве методов анализа.

Мицеллярно-экстракционное концентрирование основывается на фазовом расслоении водных растворов НПАВ при температуре помутнения (Тп) [10]. В результате образуется мицеллярная фаза-коллектор и водная фаза с концентрацией НПАВ, близкой к критической концентрации мицеллообразования [11]. Однако необходимость нагревания несколько ограничивает возможности традиционной мицеллярной экстракции. Так, затрудненно концентрирование легко гидролизующих катионов металлов и лабильных органических субстратов из биологических жидкостей.

В [12-14] предложены низкотемпературные (индуцированные) мицеллярно-экстракционные системы с использованием стимулирующих фазовое расслоение добавок, которые разрушают гидратную оболочку полиоксиэтиленовой цепи НПАВ тем самым снижая температуру фазообразования. При этом, параметры извлечения аналитов зависят от природы индуцирующей добавки и условий экстракции. Проведенное в [15] сравнение модификаторов различной природы позволило выделить наиболее значимые факторы влияния на температуру помутнения. Так, для эффективного

© О.И. Федорчук, С.А. Куличенко, Г.М. Кочетов

снижения Тп целесообразно использовать молекулярные формы добавок кислотной природы.

Действие таких модификаторов на лиофильные свойства формирующихся фаз и системы в целом разнонаправленное и подтверждено оценками энергии пересольватации молекулярных фрагментов органических субстратов и чисел гидратации формирующихся мицеллярных фаз. Характерным представителем гидрофилизирующих добавок выступает гептанол, а гидрофобизирующих - фенол. Однако специфика влияния таких модификаторов на распределение органических субстратов практически не изучена.

Среди многообразия объектов анализа особое внимание уделяется определению микроколичеств лекарственных веществ. Используемые современные методики включают стадию концентрирования. Поэтому в работе исследовали закономерности мицеллярно-экстракционного концентрирования ненаркотических анальгетиков – парацетамола, ацетилсалициловой кислоты (АСК), новокаина, лидокаина, индометацина, ибупрофена, напроксена и мефенамовой кислоты – в присутствии добавок фенола и гептанола. Выбор препаратов был обусловлен их широким применением в медицинской практике и сложностью определения малых концентраций в биожидкостях. Кроме того, широкий интервал гидрофобности субстратов дает возможность установить закономерности концентрирования гидрофобных и гидрофильных субстратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве НПАВ в работе использовали полиоксиэтилированный 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 позволяло отделять водную фазу декантацией. Фенол и гептанол были квалификации "х.ч.". Использовали фармацевтические субстанции ненаркотических анальгетиков, с содержанием основного вещества ≥99,5%. Исходные растворы субстанций готовили растворением точного количества вещества в 1%-ном растворе Triton X-100. Кислотность растворов измеряли с помощью pH-метра "pH 340" со стеклянным электродом ЭСЛ 43 07. Контроль межфазового распределения препаратов осуществляли pH-метрическим титрованием водной и мицеллярной фазы раствором КОН.

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 регистрировали при появлении характерной опалесценции растворов. После фазового расслоения оценивали объем образованной мицеллярной фазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенная в [15] модель, связывающая наиболее значимые параметры молекул со снижением Тп растворов НПАВ, показывает, что исследованные в работе анальгетики также потенциально способны изменять параметры фазового расслоения. В этой связи оценили изменение температуры помутнения растворов Triton X-100 при введении в систему анальгетиков.

ТЕМПЕРАТУРА ПОМУТНЕНИЯ РАСТВОРОВ НПАВ В ПРИСУТСТВИИ АНАЛЬГЕТИКОВ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАСТВОРЫ TRITON X-100.

Изменение pH в широком интервале не приводит к изменению температуры помутнения индивидуальных растворов Triton X-100. Только в сильнощелочной области наблюдается повышение Тп, связанное с разрушением полиоксиэтиленовой цепи НПАВ.

Введение в растворы Triton X-100 анальгетиков приводит к снижению величины Тп и изменяет характер кривых Тп=f(pH). Так, в присутствии ибупрофена максимальное снижение Тп наблюдается в интервале pH существования его молекулярной формы, рис.1, кривая 1. При увеличении pH наблюдается возрастание температуры фазообразования, а перегиб зависимостей Тп=f(pH) коррелирует с pKa ибупрофена. Аналогичные зависимости, полученные для АСК и новокаина, также показывают максимальное снижение Тп в присутствии молекулярных форм субстратов - на 8 и 15ºС, соответственно, рис. 1.

СИСТЕМА TRITON X-100 – ФЕНОЛ.

В интервале pH 1,0-8,0 температура помутнения растворов в системе Triton X-100 - фенол практически не изменяется, рис. 2, кривая 3. При увеличении pH значение Тп резко возрастает и приближается к показателям индивидуальных растворов НПАВ [16]. Увеличение температуры фазообразования в системе при pH >pKa фенола связано с неспособностью к модифицирующему действию ионных форм модификаторов.

Введение анальгетиков дополнительно изменяет температуру помутнения растворов НПАВ-фенол, рис. 2. Так, в присутствии парацетамола Тп ниже, чем для растворов Triton X-100 фенол и в широком интервале pH практически не изменяется. Однако при pH>9 значение Тп увеличивается, что связано с диссоциацией фенола и парацетамола, рис. 2, кривая 1. Введение ибупрофена в растворы НПАВ фенол приводит к существенному снижению температуры помутнения, которая в интервале pH существования молекулярной формы препарата остается постоянной, рис. 2, кривая 2. При pH > pKa ибупрофена значение Тп резко увеличивается. В данном случае, проследить

влияние pKa фенола на температуру фазообразования не удалось.

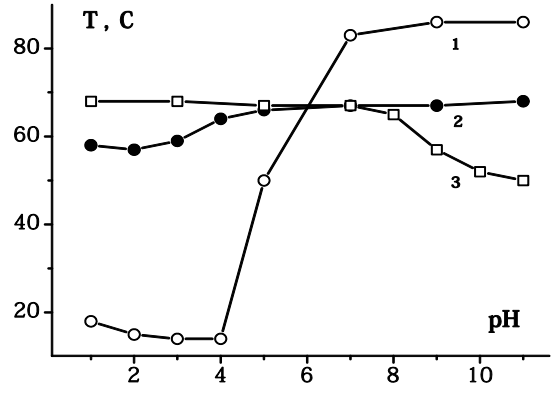

Рис.1. Зависимость температуры помутнения растворов Triton X-100 от pH в присутствии ибупрофена (1), АСК (2) и новокаина (3). $C_{НПАВ}$=0,015 моль/л; $C_{СУБ}$=0,01 (1, 3), 0,02 моль/л (2)

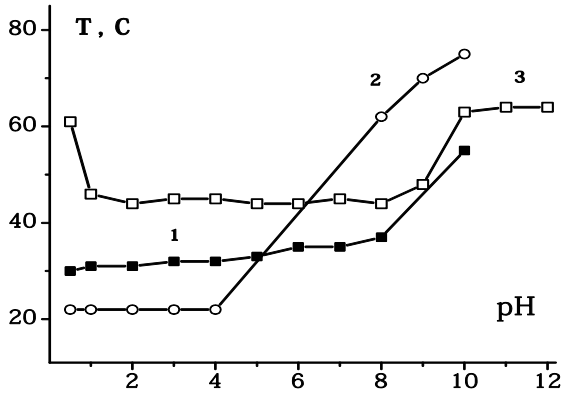

Рис.2. Зависимость температуры помутнения растворов Triton X-100 в присутствии фенола (1-3), парацетамола (1) и ибупрофена (2) от pH. $C_{НПАВ}$ (моль/л) = 0,015 (1,2), 0,03 (3), $C_{СУБ}$=0,02 моль/л, C_{PhOH}= 0,05 моль/л

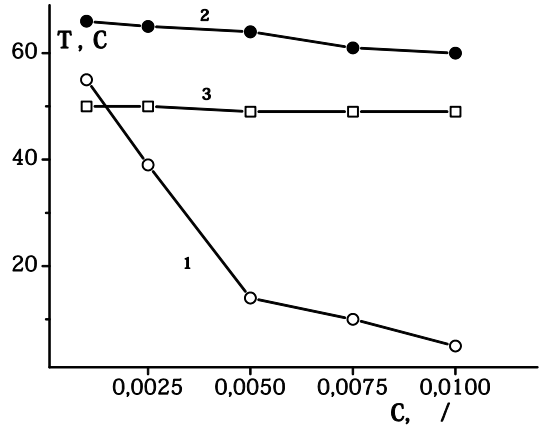

Рис.3. Зависимость температуры помутнения растворов Triton X-100 от концентрации ибупрофена (1), АСК (2) и новокаина (3). $C_{НПАВ}$=0,015 моль/л; pH=2 (1, 2), 10 (3)

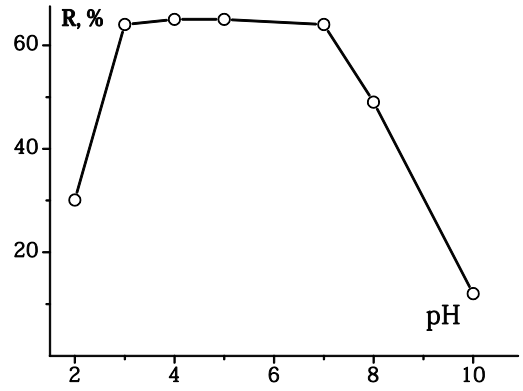

Рис.4. Зависимость степени извлечения парацетамола в мицеллярную фазу Triton X-100 от pH. $C_{НПАВ}$=0,015 моль/л, $C_{СУБ}$=0,02 моль/л

Примечательно, что повышение Тп при pH≥pKa характерно для всех изученных препаратов кислотной природы. При этом в кислых растворах влияние анальгетиков и индуцирующей добавки на температуру помутнения системы - аддитивное, а для ряда систем - синергетическое. С другой стороны, заряженные формы субстратов проявляют антагонистическое влияние на величину Тп. С увеличение содержания анальгетиков (молекулярная форма) Тп растворов Triton X-100 уменьшается, рис. 3.

Максимальное снижение температуры фазообразования наблюдается в присутствии гидрофобного ибупрофена.

МЕЖФАЗОВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СУБСТРАТОВ

ИЗВЛЕЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ФАЗАМИ TRITON X-100.

Эффективность извлечения органических субстратов также зависит от формы их существования в системе [17, 18] и, соответственно, - от кислотности раствора. Так для парацетамола максимальное извлечение наблюдается в интервале pH 3-7, рис. 4. Уменьшение извлечения субстрата при выходе за этот интервал pH объясняется диссоциацией и протонированием парацетамола по гетероатому, соответственно, с образованием гидрофильных заряженных форм.

© О.И. Федорчук, С.А. Куличенко, Г.М. Кочетов

Максимальное извлечение ацетилсалициловой кислоты наблюдается в кислых растворах, в условиях существования ее молекулярной формы и достигает 80%. При pH > pKa АСК извлечение препарата ухудшается.

ИЗВЛЕЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ ФАЗАМИ TRITON X-100 - ФЕНОЛ.

Введение в растворы НПАВ модификатора изменяет лиофильные свойства мицеллярной фазы и может влиять на параметры извлечения субстратов. Кроме того, на ход кривой R=f(pH) может влиять форма самого модификатора. В фенол-индуцированных системах максимальное извлечение ибупрофена реализуется в кислых растворах. С увеличением pH степень извлечения уменьшается. При этом перегиб кривой R=f(pH) коррелирует с pKa ибупрофена. Примечательно, что в индивидуальные и индуцированные фазы Triton X-100 гидрофобный ибупрофен извлекается количественно.

В отличие от препаратов кислотной природы, аналогичная зависимость для новокаина имеет восходящий характер, рис. 5, кривая 2. Так, в кислых и нейтральных растворах индуцированной мицеллярной фазой новокаин извлекается слабо. При pH > pKa эффективность извлечения резко возрастает и достигает максимальных значений при pH >11 в условиях существования его молекулярной формы. При этом корреляции степени извлечения новокаина с pKa фенола не обнаружено.

Аналогичные зависимости были получены и для других субстратов. Установлено, что для всех изученных препаратов зависимости R=f(pH) характеризуются наличием "верхнего" и "нижнего" плато: максимальное извлечение (верхнее плато) характерно для молекулярных электронейтральных форм, а нижнее плато зависимостей R=f(pH) отвечает ионным (заряженным) формам препаратов. При этом перегиб зависимостей наблюдается при pH≈pKa субстратов.

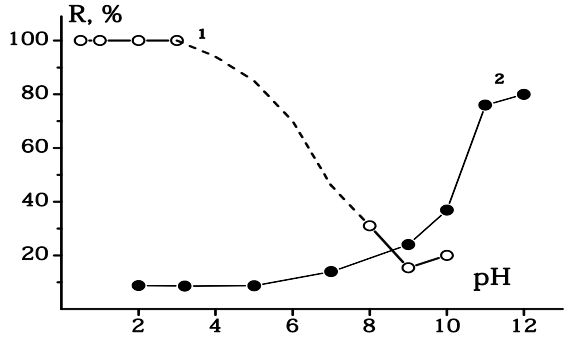

Рис.5. Зависимость степени извлечения ибупрофена (1) и новокаина (2) фенол-индуцированными мицеллярными фазами Triton X-100 от pH. $C_{НПАВ}$=0,015 моль/л; C_{PhOH}=0,05 моль/л; $C_{СУБ}$=0,005 моль/л (1); 0,01 моль/л (2)

Увеличение концентрации НПАВ для индивидуальных и индуцированных систем приводит к увеличению степени извлечения препаратов, что объясняется увеличением емкости мицеллярной фазы. Так при увеличении концентрации НПАВ с 0,0075 до 0,05 моль/л степень извлечения АСК возрастает с 10 до 60%. Однако повышение извлечения препаратов при увеличении содержания НПАВ в системе сопряжено с уменьшением коэффициента абсолютного концентрирования, который выражается соотношением объемов водной и мицеллярной фаз.

Уменьшение содержания анальгетиков в исходном растворе также интенсифицирует их извлечение, что показывает целесообразность применения мицеллярной экстракции для концентрирования микрокомпонентов из разбавленных систем.

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОЛЕКУЛ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ИХ ИЗВЛЕЧЕНИЕ ФАЗАМИ НПАВ.

Эффективность извлечения субстратов, помимо формы нахождения в растворе, зависит от гидрофобности и строения их молекул [19]. Также отмечается влияние протолитических свойств и/или зарядов на атомах функциональной группы субстратов на параметры межфазового распределения [20]. В работе оценили влияние этих факторов на извлечение анальгетиков в индивидуальные и индуцированные добавками фенола и гептанола фазы Triton X-100. Гидрофобность препаратов передавали через константу их распределения в системе вода-октанол (lgP). Значения параметра гидрофобности приведены в соответствующих базах данных[1]. Строение молекул выражали наиболее простым и корректным дескриптором - индексом молекулярного связывания первого порядка (χ^1) [21]. При этом строили линейные регрессии, связывающие параметры извлечения анальгетиков с параметрами гидрофобности и строения их молекул. Качество регрессий и их прогностические возможности оценивали сопоставлением метрологических характеристик соответствующих уравнений - коэффициента линейной корреляции (r^2), критерия Фишера (F), стандартной ошибки модели и средней абсолютной ошибки (SEE и MAE).

Степень извлечения анальгетиков измеряли в унифицированных условиях: $C_{НПАВ}$= 0,015 моль/л, pH=2 для кислых и pH=11 для основных субстратов при использовании концентрации индуцирующей добавки, необходимой для снижения температуры помутнения системы до комнатной.

СТЕПЕНЬ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ.

Установлено, что индивидуальными и фенол-индуцированными мицеллярными фазами НПАВ солевые формы новокаина и лидокаина извлекаются слабо, что объясняется их высокой гидро-

[1] http://sis.nlm.nih.gov/chemical.html, www.ncbi.nlm.nih.gov

фильностью. При увеличении гидрофобности молекулярных форм препаратов степень их извлечения мицеллярными фазами возрастает с выходом на плато для субстратов с lgP> 3,7, при этом R>98%, рис. 6. В присутствии фенола извлечение гидрофильных АСК и новокаина несколько увеличивается, что указывает на изменение лиофильных свойств мицеллярной фазы. При этом наблюдается количественное извлечение гидрофобных индометацина и ибупрофена обоими типами фаз. Преимущество индуцированных систем заключается в низких значениях Тп, что открывает дополнительные возможности извлечения субстратов из биожидкостей. Обнаружена специфика концентрирования анальгетиков в гептанол-модифицированные мицеллярные фазы и зависимость R=f(lgP) проходит через максимум, рис. 7. Так с увеличением lgP в интервале 0,5-3,7 степень извлечения препаратов увеличивается, а для препаратов с lgP > 3,7 (индометацин) – уменьшается. Уменьшение эффективности извлечения высокогидрофобных препаратов мы связываем с утратой соответствия лиофильных свойств субстратов и принимающей фазы.

КОЭФФИЦИЕНТ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СУБСТРАТОВ.

Коэффициент распределения (lgD) является более строгим параметром извлечения и позволяет прогнозировать эффективность извлечения при изменении условий концентрирования, табл. 1. Однако при высоких степенях извлечения (R>95%) точность измерения и расчетов коэффициента распределения субстрата резко снижается. В этой связи, для индометацина и ибупрофена расчет значений lgD не проводили.

Логично, что для исследованных мицеллярных фаз минимальные значения lgD характерны для солевых форм новокаина и лидокаина. Вместе с этим с увеличением значения lgP препаратов наблюдается увеличение параметра lgD для их молекулярных форм.

Для гептанол-индуцированных систем зависимость lgD=f(lgP) имеет вид, аналогичный зависимости R=f(lgP), и характеризуется наличием максимума. Снижение значения lgD для высоко гидрофобного индометацина подтверждает необходимость соответствия лиофильных свойств субстратов и принимающей фазы НПАВ. Отклонение от такого соответствия приводит к уменьшению параметров извлечения.

Установленная специфика индуцированного межфазового распределения коррелирует с рассчитанными значениями Чг исследованных фаз, энергии пересольватации органических субстратов [22] и согласуется с задекларированным в [20] эффектом гидрофобного соответствия субстрата и принимающей фазы НПАВ.

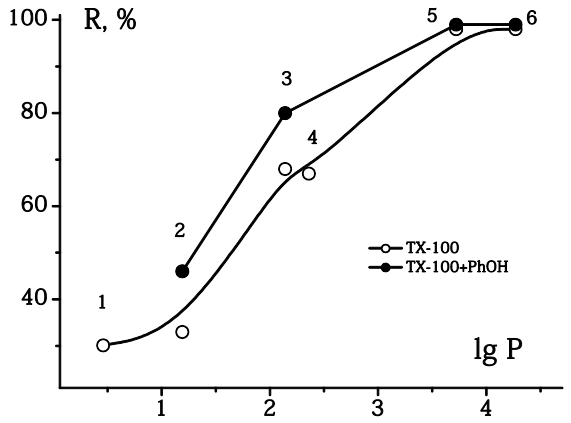

Рис. 6. Степень извлечения молекулярных форм анальгетиков от константы их распределения в системе вода-октанол. $C_{НПАВ}$=0,015 моль/л, $C_{СУБ}$=0,01 моль/л, C_{PhOH}=0,05 моль/л, C_{PhCOOH}=0,03 моль/л

1- парацетамол
2- АСК
3- новокаин
4- лидокаин
5- ибупрофен
6- индометацин

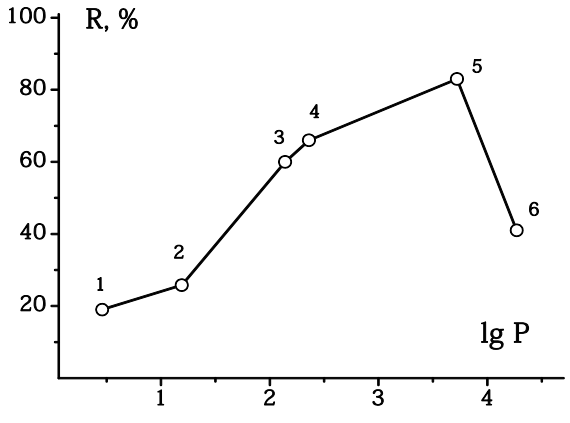

Рис. 7. Зависимость степени извлечения молекулярных форм фармацевтических препаратов от значения lgP в гептанол-индуцированную фазу Triton X-100. $C_{НПАВ}$=0,015 моль/л, C_{ROH}=0,01 моль/л, $C_{СУБ}$=0,01 моль/л

1- парацетамол
2- АСК
3- новокаин
4- лидокаин
5- ибупрофен
6- индометацин

© О.И. Федорчук, С.А. Куличенко, Г.М. Кочетов

Табл. 1. Коэффициенты распределения ненаркотических анальгетиков в мицеллярно-экстракционных системах Triton X-100. $C_{НПАВ}$= 0,015 моль/л, C_{PhOH}= 0,05 моль/л, $C_{СУБ}$= 0,01 моль/л

Субстанция	lgD	
	TX-100	TX-100 + PhOH
Парацетамол	1,2	*
Ацетилсалициловая кислота	0,98	1,2
Новокаин (основание)	1,9	2,1
Новокаин гидрохлорид	0,47	0,86
Лидокаин (основание)	1,7	2,0
Лидокаин гидрохлорид	0,40	0,83

* - из-за близости pK_a индуцирующей добавки и субстрата pH-метрически степень извлечения измерить не удалось

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛ СУБСТРАТОВ.

Корреляции R=f(χ^1) и lgD=f(χ^1) для гидрофобных (индивидуальной и фенол-индуцированной) мицеллярных систем прослеживается слабо.

В гидрофилизированой гептанол-индуцированной фазе удалось проследить корреляцию параметров извлечения от строения молекул субстратов и зависимость lgD=f(χ^1) характеризуется наличием максимума, рис. 8. При этом максимальное извлечение наблюдается для умеренно разветвленного гидрофобного ибупрофена.

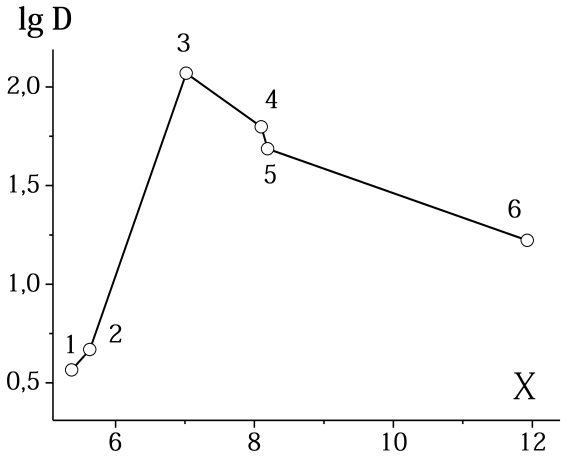

Рис.8. Зависимость коэффициента распределения молекулярных форм фармпрепаратов от их строения в гептанол-индуцированную фазу. C_{TX-100}=1%, C_{ROH}=0,01 моль/л.

1-парацетамол
2-АСК
3-ибупрофен
4-лидокаин
5-новокаин
6-индометацин

Примечательно, что для традиционной экстракции органическими растворителями для системы вода-октанол зависимостей lgP=f(χ^1) для исследованных анальгетиков не наблюдается. Избирательное концентрирование органических субстратов, помимо перспективности аналитических приложений, указывает на структурированность и организованность индуцированных мицеллярных систем.

УЧЕТ СОВМЕСТНОГО ВЛИЯНИЯ ГИДРОФОБНОСТИ И СТРОЕНИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ПАРАМЕТРЫ ИХ ИЗВЛЕЧЕНИЯ.

Влияние гидрофобности субстратов и их строения на параметры межфазового распределения аналитов проявляется совместно [20]. В работе оценили возможность количественного прогнозирования эффективности индуцированного мицеллярно-экстракционного концентрирования с использованием обоих параметров - lgP и χ^1, табл. 2. Расчет метрологических параметров регрессий для индивидуальной системы Triton X-100 проводили на основании данных распределения парацетамола, АСК, новокаина и лидокаина.

При построении соответствующих регрессий для фенол-индуцированной системы представительство выборки было вынуждено сокращено, и расчеты проводили на основании распределения только АСК, новокаина и лидокаина.

Анализ данных таблицы 2 показывает, что влияние строения молекулы субстрата (уравнения 2, 5), в сравнении с его гидрофобностью (уравнения 1, 4), при извлечении препаратов индивидуальными и индуцированными фазами НПАВ является большим, на что указывают значения F-критерия и большие значения r^2.

Объединение факторов lgP и χ^1 значительно улучшает качество множественной регрессии 3. При этом F-критерий и r^2 принимают максимальные значения, а ошибки модели - минимальны.

Примечательно, что влияние строения молекулы субстрата на извлечение в индивидуальную фазу НПАВ столь значимо, что при совместном учете, коэффициент при lgP в уравнении 3 имеет отрицательное значение.

Примечательно, что тангенс угла зависимости lgD=f(lgP) для фенол-индуцированной системы (уравнение 4) значительно выше, чем соответствующий параметр уравнения 1.

Это соответствует показанному в [16, 22] увеличению гидрофобности мицеллярной фазы НПАВ при ее индуцировании фенолом и, соответственно, лучшему извлечению гидрофобных субстратов.

Интересная особенность обнаружена при построении регрессий lgD= f(lgP), lgD= f(χ^1), lgD=f(lgP, χ^1) для гептанол-индуцированной системы (в связи с нарушением монотонности зависимости lgD=f(lgP), наиболее гидрофобный препарат индометацин исключался из выборки).

При включении в модель более гидрофильных парацетамола, АСК, новокаина и лидокаина (0,46 < lgP < 2,36) все полученные корреляции оказались линейными при более значительном вкладе параметра χ^1, на что указывают максимальные значения F и r^2. Вмести с этим, при построении множественных регрессий качество модели не улучшалось.

Табл. 2 Метрологические характеристики модельных регрессий

№	Регрессия	r^2, %	SEE	MAE	F
Мицеллярная экстракция индивидуальными фазами НПАВ					
1	lg D = 0,8 + 0,40·lgP	70,3	0,28	0,18	4,7
2	lg D = - 0,38 + 0,26·χ^1	92,8	0,14	0,09	26
3	lg D= -1,31 - 0,42·lgP + 0,49·χ^1	99,9	0,02	0,01	863
Фенол-индуцированная мицеллярная экстракция					
4	lgD = 0,39 +0,73·lgP	89,8	0,22	0,11	8,8
5	lgD = - 0,61 + 0,33·χ^1	98,7	0,08	0,04	74

Табл. 3 Метрологические характеристики модельных регрессий. Гептанол-индуцированная мицеллярная экстракция анальгетиков.

№	Регрессия	r^2, %	SEE	MAE	F
6	lgD = 0,32 + 0,52·lgP	79,1	0,34	0,24	7,6
7	lgD = - 1,23 + 0,38·χ^1	56,5	0,5	0,3	2,6
8	lgD = -1,24 + 0,42·lgP + 0,25·χ^1	99,9	0,03	0,01	660

Табл. 4 Метрологические характеристики модельных регрессий. Гептанол-индуцированная мицеллярная экстракция

№	Регрессия	r^2, %	SEE	MAE	F
9	R = 7,6 + 27,7·lgP	90,1	9,24	6,48	18
10	R = - 33,9 + 12,8·χ^1	40,9	22,5	13,5	1,4
11	R = -34,4 + 18,9·lgP + 6,73·χ^1	99,8	1,74	0,66	282

При включении в выборку АСК, новокаина, лидокаина и ибупрофена (1,19< lgP < 3,72) качество линейных зависимостей lgD=f(lgP) и lgD=f(χ^1), по сравнению с предыдущей выборкой, несколько ухудшается, табл. 3. Вместе с этим при переходе к множественной регрессии (8) качество модели значительно улучшилось, а максимальное значение F указывает на принципиальную необходимость совместного учета lgP и χ^1 в величину lgD. Ошибки модели (8) минимальные и сопоставимы с точностью экспериментальных измерений lgD.

Важным представляется некоторое ухудшение качества множественной регрессии при учете параметров распределения всех пяти препаратов,

© О.И. Федорчук, С.А. Куличенко, Г.М. Кочетов

что подтверждает "граничную" по критерию гидрофобности природу парацетамола. Полученные данные показывают целесообразность построения прогностических моделей экстракции в пределах четко определенного интервала гидрофобности субстратов.

Аналогичные модели влияния гидрофобности и структуры молекулы субстрата были получены также для степени извлечения исследованных анальгетиков. Показано, что для индивидуальной и фенол-индуцированной систем больший вклад в величину R вносит именно гидрофобность субстратов. Это подтверждается большими значениями r^2 и F для уравнений типа R=f(lgP). Вместе с этим, для всех представленных систем качество множественных корреляций, одновременно учитывающих параметры lgP и χ^1, значительно лучше. В равной степени отмеченные закономерности характерны и для гептанол-индуцированной мицеллярно-экстракционной системы, табл. 4.

Иногда в состав современных жаропонижающих и анальгетических препаратов входят ацетилсалициловая кислота и парацетамол. Поэтому, представлялось интересным оценить их взаимное влияние на параметры мицеллярно-экстракционного извлечения. Так, при введении в гептанол-индуцированную систему парацетамола и АСК температура помутнения дополнительно снижается, что логично связать с гидрофобизацией образующейся мицеллярной фазы. При этом в присутствии парацетамола более гидрофобная в обсуждаемой паре АСК индуцированной фазой извлекается лучше, по сравнению с индивидуальной фазой Triton X-100, и значение R возрастает до 70%. С другой стороны, увеличение гидрофобности системы на извлечение гидрофильного парацетамола существенно не влияет и R≈30%.

В данном случае присутствие гидрофильных субстратов в системе может рационально изменять лиофильные свойства мицеллярной фазы, что приводит к изменению параметров их извлечения.

ВЫВОДЫ

Проведен анализ эффективности извлечения фармацевтических субстратов индивидуальными и индуцированными мицеллярными фазами Triton X-100. Для всех изученных систем с увеличением гидрофобности препаратов их параметры распределения возрастают.

Показано увеличение извлечения умеренно гидрофобных анальгетиков в присутствии гидрофобизирующей добавки фенола. При этом высоко гидрофобные препараты количественно извлекаются двумя типами фаз. Установлена специфика индуцированной мицеллярной экстракции ненаркотических анальгетиков в присутствии гидрофилизирующей добавки гептанола. Выполнение принципа гидрофобного соответствия "субстрат – принимающая фаза НПАВ" показывает внутреннюю организованность и потенциальную избирательность экстракции мицеллярными фазами Triton X-100.

Предложены множественные линейные регрессии, позволяющие количественно прогнозировать эффективность экстракционного извлечения в индивидуальные, фенол- и гептанол-индуцированные фазы.

Совместный учет вклада гидрофобности и строения, а также высокое качество лучших моделей позволяет проводить количественное прогнозирование показателей экстракции анальгетиков в изученные фазы Triton X-100.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынов Б.В. Экстракция органическими кислотами и их солями. - Москва: "Энергоатомиздат", 1989. – 272 с.

2. Золотов Ю.А. Экстракция внутрикомплексных соединений. – Москва: "Наука", 1968. – 313 с.

3. Кельнер Р., Мерме Ж.-М., Отте М., Видмер Г.М. Аналитическая химия. Проблемы и подходы. Пер. с англ. под. ред. Золотова Ю.А. – М.: Мир, 2004. – 1336 с.

4. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика). – М.: Высш. шк., 2001. –558 с.

5. Quina F.H., Hinze W.L. Surfactant-mediated cloud point extractions: an environmentally benign alternative separation approach // Ind.Eng.Chem.Res. - 1999. - 38, № 11. – P. 4150-4168.

6. Hinze W.L., Pramauro E. A critical review of surfactant-mediated phase separations (cloud point extractions): theory and applications // CRC Crit. Rev.Anal.Chem. - 1993. - 24, № 2. – P. 133-177.

7. Кущевская Н.Ф., Горбачевский А.Н., Дорощук В.А., Куличенко С.А. Мицеллярно-экстракционное концентрирование микрокомпонентов фазами неионных ПАВ при температуре помутнения // Химия и технол. воды. – 2008. - 30, № 5. – С. 521-543.

8. Shemirani F., Shokoufi N. Laser induced thermal lens spectrometry for cobalt determination after cloud point extraction // Anal. Chim. Acta. – 2006. – 577, № 2. – P. 238–243.

9. Shariati Sh., Yamini Y. Cloud point extraction and simultaneous determination of zirconium and hafnium using ICP-OES // J. Colloid Interface Sci. - 2006. - 298, № 1. - P. 419-425.

10. Шенфельд Н. Поверхностно-активные вещества на основе оксида этилена. Пер. с нем. – М.: Химия, 1982. – 752 с.

11. Inoue T., Ohuma H., Murata D. Cloud point temperature of polyoxyethelene-type nonionic

surfactants and their mixtures // J. Colloid Interface Sci. – 2003. – 258. – P. 374-382.

12. Дорощук В.А. , Гонта Н.А. , Куличенко С.А. Фазовое расслоение в растворах неионного поверхностно-активного вещества Triton X-100 в присутствии фенола // Украинский химический журнал. - 2008. - 74, № 11. - С. 21-27.

13. Гонта Н., Куліченко С. Індукована низькотемпературна міцелярна для концентрування лабільних субстратів // Вісн. Київ. ун-ту. Хімія. – 2008. 47. - С. 39-42.

14. Куличенко С.А., Дорощук В.А., Федорчук О.И. Фазообразование в растворах полиоксиэтилированных неионных ПАВ в присутствии фенола // Известия ВУЗов. Химия и химич. технол. - 2007. - 11, Т. 50. - С. 99-104.

15. Куличенко С.А., Федорчук О.И., Дорощук В.А. Влияние природы, структуры и гидрофобности индуцирующих добавок на температуру помутнения водных растворов неионного ПАВ Triton X-100 // Доп. НАН України. - 2008. - №8. - С. 131-138.

16. Гонта Н.А., Дорощук В.О., Куліченко С.А., Федорчук О.І. Склад та ліофільні властивості фенол-індукованих міцелярних фаз неіонної ПАР Triton X-100 // Вісн. Київ. ун-ту. Хімія. – 2007. - 45. – С. 16-18.

17. Куличенко С.А., Дорощук В.А., Ищенко В.Б. Мицеллярно-экстракционное концентрирование свинца фазами неионных ПАВ при температуре помутнения // Химия и технол. воды. - 2002. – 24, № 3. - С. 248-256.

18. Куліченко С.А., Дорощук В.О., Лелюшок С.О. Міжфазовий розподіл аліфатичних амінів у міцелярно-екстракційній системі при температурі помутніння // Доповіді НАН України. - 2007. - № 8. - С. 133-137.

19. Дорощук В.А. Особливості міцелярно-екстракційного концентрування мікрокомпонентів фазами неіонних ПАР при температурі помутніння:Автореф. дис. … канд. хим. наук: 02.00.02 / КНУ ім. Т.Шевченка. – К., 2003. – 18 с.

20. Doroschuk V.O., Kulichenko S.A., Lelyushok S.O. The influence of substrate charge and molecular structure on interphase transfer in cloud point extraction systems // J. Colloid Interface Sci. – 2005. – 291, № 1. - P. 251-255.

21. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. – Х.: Фолио, 2005. – 161 с.

22. Куличенко С.А., Дорощук В.А., Федорчук О.И. Лиофильные свойства фенол-индуцированных мицеллярных фаз неионного ПАВ ОП-10 // Укр. хим. журн. - 2008. - № 2. - С. 111-116.

© О.И. Федорчук, С.А. Куличенко, Г.М. Кочетов