

С. А. Куличенко, В. С. Старова

Межфазное распределение лекарственных веществ кислотной природы в модифицированной мицеллярно-экстракционной системе на основе додецилсульфата натрия

(Представлено членом-корреспондентом НАН Украины В. Н. Зайцевым)

Досліджено вплив гідрофобності, будови та протолітичних властивостей фармацевтичних субстанцій на закономірності міжфазового розподілу в організованій системі на основі додецилсульфату натрію. Встановлено, що гідрофобність і протолітичні властивості є основними параметрами, які визначають ефективність вилучення молекулярних форм фармацевтичних субстратів. Запропоновано моделі для кількісного прогнозування ефективності вилучення лікарських речовин кислотної природи модифікованою мицеллярною фазою додецилсульфату натрію.

При определении микроколичеств фармацевтических субстанций в биологических жидкостях обычно применяется предварительное концентрирование. В последнее время мицеллярная экстракция органических субстратов неионными поверхностно-активными веществами (ПАВ) при температуре помутнения выступает рациональной альтернативой классической экстракции органическими растворителями [1, 2]. Однако недостаточная устойчивость ряда лекарственных веществ к нагреванию обуславливает поиск низкотемпературных вариантов мицеллярной экстракции. Решение проблемы может достигаться применением низкотемпературных фазовых переходов в растворах ионных ПАВ (ИПАВ) [3, 4].

Формирование ионно-активных фаз происходит при охлаждении растворов ИПАВ ниже температуры Крафта, а также при введении в систему электролитов, органических растворителей и гидротропов [5–7]. Эффективными модификаторами таких систем выступают хлорид натрия и салициловая кислота [8].

Среди многообразия ИПАВ для целей концентрирования наиболее часто используют мицеллярные фазы на основе додецилсульфата натрия (ДДСН), которые формируются при низких температурах и обладают высокой солубилизационной емкостью. Мицеллярная экстракция фазами ДДСН хорошо сочетается с рядом физико-химических методов определения [9, 10]. Примечательно, что одновременное присутствие хлорида натрия и салициловой кислоты в растворе ДДСН способствует формированию в системе компактной жидкой фазы и достижению высоких параметров экстракции [8].

Заряд, гидрофобность, структура и кислотно-основные свойства органических веществ способны оказывать существенное влияние на эффективность мицеллярной экстракции [2, 11]. Однако влияние этих параметров на межфазное распределение лекарственных веществ в организованных средах изучено мало.

В связи с этим авторами данного сообщения были установлены основные факторы, влияющие на закономерности межфазного распределения фармацевтических субстратов кислотной природы в модифицированной мицеллярно-экстракционной системе на основе ДДСН.

Объекты и методы исследования. В работе использовали ДДСН (“Merck”, содержание основного вещества $> 98,5\%$). Модифицирующие добавки хлорида натрия и салициловой кислоты были квалификации “ч. д. а.”. Рабочие растворы ДДСН и хлорида натрия готовили растворением точных навесок в дистиллированной воде, растворы салициловой кислоты и органических субстратов — растворением навесок в $0,2$ моль/л растворе ДДСН. Необходимые значения рН устанавливали при добавлении $0,1$ н. растворов HCl и NaOH.

Кислотность растворов контролировали с помощью рН-метра “рН 340” со стеклянным электродом ЭСЛ-43-07.

В работе применялись различные по химической природе и АТС классификации фармацевтические субстанции, что позволило проследить влияние основных факторов на закономерности их распределения между водной и мицеллярной фазой ДДСН. Содержание основного вещества в используемых фармацевтических субстратах составляло $\geq 99,5\%$.

Для получения жидкой фазы коллектора на основе ДДСН использовали приведенные в статье [8] концентрационные условия. При этом растворы, содержащие все необходимые компоненты, нагревали до 30 °С и перемешивали. При обратном охлаждении растворов до комнатной температуры формирующаяся фаза ДДСН собиралась на дне цилиндра. После полного фазового разделения водную фазу отделяли декантацией.

Распределение субстратов контролировали рН метрическим титрованием их водно-мицеллярных растворов до и после расслоения фаз, а также титрованием мицеллярной фазы после ее разбавления. Погрешность оценки степени извлечения фармацевтических субстратов в эксперименте не превышала 1% .

При построении моделей экстракции, описывающих влияние гидрофобности, структуры и протолитических свойств лекарственных веществ на их извлечение фазами ДДСН, в качестве дескриптора гидрофобности использовали значение коэффициента распределения в системе вода — *n*-октанол ($\lg P$). Индекс молекулярного связывания (${}^1\chi$) был выбран как дескриптор строения молекулы. Значения констант диссоциации лекарственных веществ в воде (pK_a) и в мицеллярном растворе ДДСН ($pK_{эфф}$), а также величину заряда протона (q_H) на диссоциирующих карбоксильной и гидроксильной группах применяли в качестве дескрипторов, характеризующих протолитические свойства субстрата.

Значение ${}^1\chi$ рассчитывали по формуле: ${}^1\chi = \Sigma(\delta_i \cdot \delta_j)^{-0,5}$, где *i* и *j* — связанные между собой атомы; δ — число, которое присваивается каждому атому молекулы и соответствует количеству связанных с ним атомов (кроме атомов водорода). Использовали заатабулированные в литературе значения pK_a и $\lg P$ [12]. Значения $pK_{эфф}$ рассчитывали с помощью программы Nurequad на основе кривых рН-метрического титрования, величину заряда q_H — в программе HyperChem Release 7. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statgraphics Plus 3.0.

Результаты и их обсуждение. В фазу ДДСН, модифицированную салициловой кислотой и хлоридом натрия, позитивно заряженные органические субстраты извлекаются практически одинаково и полностью. С другой стороны, извлечение цвиттер-ионных и незаряженных форм реагентов недостаточное и существенно зависит от их гидрофобности [8]. Установлено, что в большинстве случаев молекулярные формы фармацевтических субстратов также характеризуются невысокими степенями извлечения в фазу ДДСН-салициловая кислота-NaCl. Данные табл. 1 показывают влияние гидрофобности, структуры и протолитических свойств лекарственных веществ на эффективность их извлечения.

Для установления основных факторов, влияющих на распределение фармацевтических субстратов в организованной системе, были рассчитаны регрессии, связывающие степень

извлечения и коэффициент распределения с дескрипторами гидрофобности, строения и протолитических свойств субстрата. Качество регрессий оценивали с помощью значений коэффициента линейной корреляции (r^2), критерия Фишера (F), стандартной ошибки (S) и средней абсолютной ошибки модели (M).

Влияние гидрофобности и строения фармацевтического субстрата. Установлено, что с увеличением гидрофобности фармацевтического субстрата степень извлечения в мицеллярную фазу ДДСН-салициловая кислота-NaCl монотонно возрастает, о чем свидетельствуют рассчитанные параметры регрессии (уравнение (1), табл. 2). При этом молекулярные формы высокогидрофобных соединений с $\lg P > 3,5$ извлекаются в фазу ДДСН практически полностью. Влияние индекса молекулярного связывания на извлечение субстанций не столь существенно, а метрологические параметры корреляции $R = f(^1\chi)$ неудовлетворительны (уравнение (2)). Учет совместного влияния структуры и гидрофобности субстрата обеспечивает некоторое улучшение метрологических характеристик модели. Так, при объединении фактора $^1\chi$ и $\lg P$ субстрата коэффициент линейной корреляции увеличивается, а значения стандартной ошибки модели и среднего абсолютного отклонения уменьшаются (уравнение (3)). Такая тенденция прослеживается и в рамках иных моделей.

Влияние протолитических свойств субстрата. Эффективность извлечения фармацевтических субстанций зависит от их протолитических свойств. Так, с увеличением pK_a степень извлечения лекарственных веществ в фазу ДДСН возрастает (см. уравнение (4), табл. 2). При построении регрессий добавление значения pK_a к параметру гидрофобности субстрата улучшает метрологические характеристики модели (уравнение (5)). Совместный

Таблица 1. Степень извлечения и коэффициенты распределения молекулярных форм лекарственных веществ

Субстрат	$\lg P$	$^1\chi$	pK_a	$pK_{эфф}$	q_H	$R, \%$	$\lg D$
Парацетамол	0,46	5,37	9,38	9,84	0,217	10	0,05
Ацетилсалициловая кислота	1,19	6,11	3,49	4,21	0,244	36	0,75
Бензойная кислота	1,87	4,31	4,19	5,33	0,246	60	1,18
Коричная кислота	2,13	5,28	4,44	5,64	0,244	66	1,29
Напроксен	3,18	8,13	4,15	5,68	0,243	84	1,72
Липоевая кислота	3,4	7,44	4,75	6,57	0,244	90	1,95
Ибупрофен	3,97	7,02	4,91	6,92	0,242	> 99	—

Примечание. $C_{суб.} = 0,01$ моль/л, $pH = 2$, $V_{мф} = 1$ мл, $V_0 = 10$ мл.

Таблица 2. Зависимости степени извлечения фармацевтических субстратов от дескрипторов гидрофобности, строения и протолитических свойств

Уравнение		r^2	F	S	M
$R = 6,32 + 24,8 \cdot \lg P$	(1)	97,0	160	6,08	4,09
$R = -23,0 + 13,9 \cdot ^1\chi$	(2)	35,0	3	28,1	21,0
$R = 22,2 + 27,4 \cdot \lg P + 3,51 \cdot ^1\chi$	(3)	98,2	107	5,29	3,51
$R = -105,8 + 41,29 \cdot pK_a$	(4)*	80,2	16	11,6	7,15
$R = -16,46 + 17,85 \cdot \lg P + 9,79 \cdot pK_a$	(5)*	98,9	135	3,16	2,04
$R = -2,48 + 20,0 \cdot \lg P + 0,96 \cdot ^1\chi + 6,67 \cdot pK_a$	(6)*	99,9	63	3,77	1,89
$R = -453,8 + 2156 \cdot q_H$	(7)	47,8	5	25,2	18,1
$R = -122,8 + 22,16 \cdot \lg P + 563,6 \cdot q_H$	(8)	99,1	228	3,63	2,06
$R = -93,09 + 24,14 \cdot \lg P - 2,15 \cdot ^1\chi + 476,5 \cdot q_H$	(9)	99,5	211	3,09	1,63

* Расчет регрессий на основе выборки без парацетамола.

учет влияния дескрипторов гидрофобности, строения и протолитических свойств на качество модели практически не отображается (см. уравнение (6), табл. 2).

Известно, что ПАВ влияют на кислотно-основные характеристики органических протолитов [13]. Установлено, что в растворах ДДСН рассчитанные значения констант диссоциации фармацевтических субстанций увеличиваются (см. табл. 1). При этом метрологические показатели регрессий (1)–(3) (табл. 3) свидетельствуют о существенной зависимости $pK_{эфф}$ от гидрофобности субстратов и величины их pK_a в водном растворе. Следует отметить, что значение $\Delta pK = pK_{эфф} - pK_a$ практически линейно зависит от гидрофобности субстрата (см. уравнение (4), табл. 3). Это объясняется тем, что высокогидрофобные субстраты эффективно сольбилизируются мицеллами ДДСН и в результате кислотно-основное равновесие сильнее сдвигается в сторону образования молекулярной формы субстрата. При этом влияние индекса молекулярного связывания на значения $pK_{эфф}$ и ΔpK невелико. Примечательно, что использование значений $pK_{эфф}$ и ΔpK (вместо величины pK_a) при построении регрессий, связывающих эффективность извлечения с основными параметрами субстрата, не продуктивно.

Причины существенного влияния pK_a фармацевтического субстрата на эффективность извлечения (см. табл. 2) не являются очевидными и, с нашей точки зрения, обусловлены величиной и спецификой распределения заряда его кислотной группы. Значение pK_a фармацевтических субстанций непосредственно связано с величиной заряда протона карбоксильной (гидроксильной) группы. Установлено, что при расчете регрессий, связывающих степень извлечения лекарственных веществ кислотной природы в модифицированную фазу ДДСН с основными параметрами субстратов, учет заряда протона на “якорной” группе обеспечивает достижение наилучших статистических показателей прогностических моделей (см. уравнения (8), (9), табл. 2). Тем не менее для количественного прогноза эффективности извлечения фармацевтических субстанций следует применять модель, учитывающую влияние дескрипторов гидрофобности, строения и значение константы диссоциации субстрата (см. уравнение (6), табл. 2).

Для проверки качества предложенных регрессий как модельный субстрат в работе использовали антралиловую кислоту ($\lg P = 1,21$, $^1\chi = 4,72$, $pK_a = 4,14$, $q_H = 0,250$). Так, рассчитанная, согласно уравнению (6) (табл. 2), степень извлечения антралиловой кислоты (53,9%) хорошо коррелирует с экспериментально найденным значением $R = 54,0\%$. Иными словами, точность прогноза извлечения субстрата находится в пределах точности измерения параметра.

При “подмешивании” в обсуждаемую выборку лекарственных веществ алифатических монокарбоновых кислот с $n = 3-15$ коэффициенты при параметрах $\lg P$, $^1\chi$, pK_a и q_H в регрессиях изменяются. При этом ошибки таких моделей увеличиваются, а качество прогноза несколько ухудшается. Однако регрессии, рассчитанные для расширенной выборки

Таблица 3. Зависимости эффективных значений констант диссоциации фармацевтических субстратов от дескрипторов их гидрофобности ($\lg P$) и кислотно-основных свойств в водном растворе (pK_a)

Уравнение		r^2	F	S	M
$pK_{эфф} = -2,28 + 1,85 \cdot pK_a$	(1)*	95,6	86	0,23	0,15
$pK_{эфф} = 3,49 + 0,84 \cdot \lg P$	(2)*	87,7	29	0,38	0,27
$pK_{эфф} = -0,52 + 0,35 \cdot \lg P + 1,23 \cdot pK_a$	(3)*	99,8	942	0,05	0,03
$\Delta pK = 0,38 + 0,42 \cdot \lg P$	(4)	95,8	115	0,12	0,08

Таблица 4. Зависимости коэффициента распределения фармацевтических субстратов от дескрипторов гидрофобности, структуры и протолитических свойств

Уравнение		r^2	F	S	M
$\lg D = -0,06 + 0,60 \cdot \lg P$	(1)	96,9	125	0,17	0,10
$\lg D = -0,53 + 0,28 \cdot {}^1\chi$	(2)	33,6	2	0,23	0,44
$\lg D = -2,13 + 0,84 \cdot \text{p}K_a$	(3)	68,3	6	0,31	0,20
$\lg D = -10,2 + 47,22 \cdot q_H$	(4)	58,9	6	0,49	0,33
$\lg D = 0,28 + 0,66 \cdot \lg P + 0,08 \cdot {}^1\chi$	(5)	98,3	88	0,11	0,05
$\lg D = -0,37 + 0,44 \cdot \lg P + 0,17 \cdot \text{p}K_a$	(6)	99,8	516	0,03	0,02
$\lg D = -3,11 + 0,51 \cdot \lg P + 13,46 \cdot q_H$	(7)	99,6	432	0,05	0,03
$\lg D = -2,51 + 0,55 \cdot \lg P - 0,034 \cdot {}^1\chi + 11,46 \cdot q_H$	(8)	99,9	492	0,04	0,02

субстратов, характеризуются универсальностью и могут применяться для предварительной оценки извлечения более широкого круга соединений кислотной природы.

Коэффициент распределения субстратов. Степень извлечения вещества является удобным, прагматичным и широко используемым параметром извлечения субстратов. Вместе с этим значение коэффициента распределения ($\lg D$) — более фундаментальный параметр распределения веществ в гетерофазных системах [14].

Установлено, что характер влияния гидрофобности, строения и протолитических свойств фармацевтических субстанций на степень их извлечения и коэффициент межфазного распределения одинаков. Так, наилучшими статистическими показателями характеризуются регрессии, моделирующие влияние гидрофобности и протолитических свойств субстрата на значение $\lg D$ (уравнения (6)–(8), табл. 4). При этом влияние строения субстрата не столь существенно.

Таким образом, основными факторами, влияющими на межфазное распределение фармацевтических субстратов в организованных системах на основе ДДСН, являются их гидрофобность и протолитические свойства. Из всех обсуждаемых в работе регрессий наименьшими ошибками прогноза характеризуется уравнение (6) (см. табл. 2). Это позволяет использовать данную модель для количественного прогнозирования эффективности извлечения лекарственных веществ кислотной природы модифицированными фазами ДДСН.

Исходя из полученных в работе данных, изучено межфазное распределение широкой группы лекарственных веществ в модифицированной организованной системе на основе ДДСН. Исследованы модели, связывающие параметры извлечения фармацевтических субстанций с дескрипторами их гидрофобности, строения и протолитических свойств. Установлено, что наибольшее влияние на распределение фармацевтических субстратов в модифицированной мицеллярно-экстракционной системе на основе ДДСН оказывают их гидрофобность и протолитические свойства. Показано, что учет совместного влияния гидрофобности, строения и протолитических свойств субстрата улучшает качество моделей, а также обеспечивает возможность количественного прогнозирования эффективности извлечения лекарственных веществ.

1. Garrido M., Di Nesio M. S., Lista A. G. et al. Cloud-point extraction/preconcentration on-line flow injection method for mercury determination // *Anal. chim. acta.* – 2004. – **502**. – P. 173–177.
2. 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 and Interface Sci.* – 2005. – **291**, No 1. – P. 251–255.
3. Саввин С. Б., Чернова Р. К., Штыков С. Н. Поверхностно-активные вещества. – Москва: Наука, 1991. – 250 с.

4. Goryacheva I. Y., Shtykov S. N., Loginov A. S. et al. Preconcentration and fluorimetric determination of polycyclic aromatic hydrocarbons based on the acid-induced cloud-point extraction with sodium dodecyl-sulfate // Anal. and bioanal. chemistry. – 2005. – **382**, No 6. – P. 1413–1418.
5. Tagashira S., Murakami Y., Otobe S., Sasaki Y. Stripping of cadmium (II) xanthato complex from the anionic surfactant phase of sodium dodecylsulfate gel to the aqueous phase // Anal. Sci. – 1997. – **13**. – P. 857–858.
6. Kumar S., Naqvi A. Z., Kabir-ud-Din. Micellar morphology in the presence of salts and organic additives // Langmuir. – 2000. – **16**. – P. 5252–5256.
7. Kabir-ud-Din, Kumar S., Parveen N. The clouding phenomenon for anionic sodium dodecyl sulfate with quaternary bromides in polar nonaqueous-water-mixed solvents // J. Surfact. and Deterg. – 2008. – **11**. – P. 335–341.
8. Kulichenko S. A., Starova V. S. Phase separation in the anionic surfactants solutions in the presence of salicylic acid // Chem. Pap. – 2010. – **64**, No 1. – P. 98–105.
9. Braithwaite A., Smith F. Chromatographic methods. – Dordrecht, Boston, London: Kluwer, 1999. – 559 p.
10. Marina M. L. Micellar liquid chromatography in: encyclopedia of separation science. Lev. II // Methods and instrumentation. – Amsterdam: Elsevier. – 2000. – P. 729–737.
11. Sicilia D., Rubio S., Perez-Bendito D. Evaluation of the factors affecting extraction of organic compounds based on the acid-induced phase cloud point approach // Anal. chim. acta. – 2002. – **460**. – P. 13–22.
12. <http://sis.nlm.nih.gov/chemical.html>.
13. Куличенко С. А., Фесенко С. А. Кислотно-основные свойства сульфогфталейновых индикаторов в водно-мицеллярных растворах додецилсульфата натрия // Укр. хим. журн. – 2002. – **68**, No 10. – С. 100–104.
14. Кузьмин Н. М., Золотов Ю. А. Концентрирование следов элементов. – Москва: Наука, 1998.

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко

Поступило в редакцию 18.03.2010

S. A. Kulichenko, V. S. Starova

The phase distribution of acidic pharmaceuticals in modified micellar-extraction system based on sodium dodecylsulfate

The influence of hydrophobicity, structure, and protolytic properties of pharmaceuticals on regularities of the phase distribution in an organized system based on sodium dodecylsulfate is studied. It is established that the hydrophobicity and protolytic properties of substrates are the main parameters which determine the extraction efficacy of molecular forms of pharmaceuticals. Models for the quantitative prediction of the extraction efficiency of acidic pharmaceuticals into a modified surfactant-rich phase of sodium dodecylsulfate are proposed.