



УДК 543:541

Сорбционное выделение производных фенотиазина в химико-токсикологическом анализе

Шкутина И.В., Стоянова О.Ф., Селеменев В.Ф., Афиногенов Ю.П.

ФГБОУ ВПО "Воронежский государственный университет", Воронеж

Поступила в редакцию 10.06.2012 г.

Аннотация

Проведено исследование кинетики сорбции производных фенотиазина (аминазина, дипразина, тизерцина) на сверхсшитом сульфокатионообменнике MN-500, рассчитаны соответствующие значения коэффициентов диффузии. Рассмотрена сорбция производных фенотиазина в зависимости от pH среды, концентрации сорбата в растворе. Показано, что наиболее высокий выход при сорбционном выделении на MN-500 наблюдается для аминазина.

Ключевые слова: производные фенотиазина, аминазин, дипразин, тизерцин, сверхсшитый сорбент, твердофазная экстракция, коэффициент диффузии, десорбция

The investigation was carried out dealing with the kinetics of sorption of phenothiazine derivatives (aminazin, dyprazin, tizersin) on the hypercrosslinked sulphocation exchanger MN-500; the corresponding values of diffusion coefficients were calculated. The sorption of phenothiazine derivatives was examined on account of pH medium, the sorbat concentration in the solution. It was shown that the biggest yield during the sorptional isolation on the MN-500 was that of aminazin.

Keywords: phenothiazine derivatives, aminazin, dyprazin, tizersin, hypercrosslinked sorbent, solid-phase extraction, coefficient of diffusion, desorption

Введение

Производные фенотиазина – сильнодействующие лекарственные средства, обладающие нейролептическим, антигистаминным, антиаритмическим действием. Введение их в организм в повышенных дозах нередко приводит к отравлениям и даже летальным исходам. Производные фенотиазина обладают кумулятивными свойствами, длительно выводятся из организма. Поэтому смертельные случаи могут наблюдаться и при приеме обычных терапевтических доз. Также описано большое количество отравлений этими соединениями, возникающих при одновременном применении с другими лекарственными препаратами: барбитуратами, производными изоникотиновой кислоты, антибиотиками, инсулином и др. [1,2].

При проведении химико-токсикологического анализа в большинстве случаев необходима пробоподготовка образцов. Данный этап занимает в среднем 60% времени всего анализа, поэтому актуальными являются способы его оптимизации. В современной лабораторной практике жидкостную экстракцию постепенно вытесняет метод твердофазной экстракции (ТФЭ) или сорбционного концентрирования. Для

твердофазной экстракции характерны широкие возможности варьирования природы и силы взаимодействий образца с сорбентом и элюентом, чем для жидкостной экстракции, вследствие чего осуществляется более селективное и количественное выделение, глубокая очистка анализируемых компонентов [3,4]. Для проведения ТФЭ органических соединений, в том числе и лекарственных веществ, нередко используются сверхсшитые полистиролы, сочетающие высокую емкость, механическую прочность и химическую стабильность [5-7].

Целью настоящей работы было определение кинетических и равновесных параметров сорбционного концентрирования производных фенотиазина на сверхсшитом сульфокатионообменнике MN-500.

Эксперимент

В качестве объектов исследования в работе использовались производные фенотиазина (аминазин, дипразин, тизерцин) фармакопейной чистоты. Сорбентом выступал выпускаемый в промышленных масштабах ионообменник MN-500 ($S_{уд.}=950 \text{ м}^2/\text{г}$), представляющий собой сульфированный сетчатый сополимер полистирола, сшитый монохлордиметилловым эфиром [8].

Кинетические опыты проводили в статических условиях при периодическом перемешивании раствора методом ограниченного объема. Для этого навески воздушно-сухого сорбента массой 1,0 г помещали в конические колбы с притертой пробкой объемом 1000 мл и заливали соответственно растворами аминазина, дипразина, тизерцина с концентрацией 1,1 ммоль/л. В качестве растворителя использовался раствор 0,01 М HCl. Через определенные промежутки времени отбирали пробы по 1,0 мл. Определение равновесной концентрации веществ в водных растворах проводили спектрофотометрическим методом при $\lambda=251 \text{ нм}$ для тизерцина, 252 нм - для дипразина, 254 нм - для аминазина. Процесс считался завершенным, если с течением времени содержание вещества в растворе не изменялось.

При проведении сорбционных опытов для поддержания определенного значения pH среды применяли ацетатный (CH_3COOH , CH_3COONa) и боратный ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, HCl) буферы. Для получения изотерм сорбции использовали метод переменных концентраций. Концентрация растворов исследуемых веществ составляла 0,1-2,2 ммоль/л. Соотношение раствор : сорбент было постоянным (20 мл : 0,2 г), температура 20⁰С. Определение равновесной концентрации веществ в водных растворах проводили спектрофотометрическим методом. Десорбцию осуществляли в динамических условиях 96%-м этанолом. Скорость пропускания раствора составляла 2 мл/мин. Стандартное отклонение полученных результатов не превышало 0,01.

Обсуждение результатов

При концентрировании органических веществ из водных растворов значимым фактором являются кинетические параметры сорбции. Проведенные исследования показали, что время установления равновесия на MN-500 при сорбции аминазина составляет 40 мин, дипразина – 60 мин, тизерцина – 70 мин. Обработка результатов эксперимента в координатах степень заполнения носителей от времени ($F - \sqrt{t}$)

позволила предположить, что процесс лимитируется стадией внутренней диффузии (рис.1).

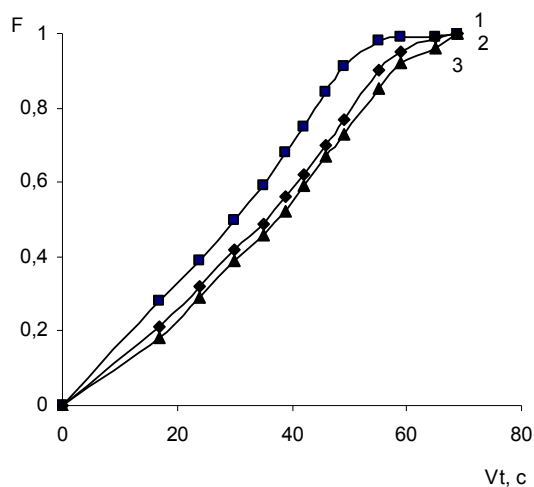


Рис. 1. Зависимость степени заполнения (F) от времени (\sqrt{t}) при сорбции на MN-500 аминазина (1), дипразина (2), тизерцина (3).

Используя линейный участок кинетической кривой, были рассчитаны величины эффективных коэффициентов диффузии по методу моментов [9]. При этом среднее время сорбции ($\bar{t}_{\text{н.д.}}$) вычисляли методом графического интегрирования значения t , численно равного площади, ограниченной кинетической кривой, построенной в координатах $F-t$.

$$\bar{t}_{\text{н.д.}} = \int_0^{\infty} t \left(\frac{dF}{dt} \right) dt = \int_0^{\infty} t dF, \quad (1)$$

где F – степень достижения равновесия за время t .

$$\bar{t}_{\text{н.д.}} = \frac{r^2}{15D}, \quad (2)$$

где r – радиус зерна сорбента в набухшем состоянии (мкм), \bar{D} – эффективный коэффициент диффузии ($\text{см}^2/\text{с}$).

Полученное значение коэффициента диффузии для аминазина на MN-500 оказалось больше, а среднее время сорбции меньше, чем для дипразина и тизерцина (табл. 1). В целом же, результаты исследований показали, что коэффициенты диффузии для рассматриваемых соединений сопоставимы с кинетическими данными на разных сорбентах для других лекарственных веществ, имеющих похожую гетероциклическую структуру [10].

Таблица 1. Кинетические параметры сорбции производных фенотиазина на сульфокатионообменнике MN-500

Сорбат	Среднее время сорбции, $t_{\text{ср.}} \cdot 10^2, \text{ с}$	Коэффициент диффузии, $\bar{D}, \text{ см}^2/\text{с}$
Аминазин	11.27	$8.55 \cdot 10^{-7}$
Дипразин	15.68	$4.82 \cdot 10^{-7}$
Тизерцин	17.23	$2.34 \cdot 10^{-7}$

В работе была проанализирована зависимость сорбции лекарственных соединений от кислотности среды (рис.2). Выявлено, что количество поглощенного вещества мало зависит от pH раствора. Это может быть объяснено неизменностью формы производных фенотиазинового ряда в фазе сорбента при изменении кислотности равновесного раствора. Действительно, доминирующая форма вещества в растворе определяется кислотностью внешнего раствора, а в фазе сорбента – кислотностью фазы ионообменника. Производные фенотиазина в фазе ионообменника, находящегося в Н-форме, могут закрепляться по ионообменному механизму. При этом вследствие низкой концентрации сорбата в растворе очень малый процент катионов водорода полиэлектролита замещается катионами вещества. Поэтому среда в фазе сульфокатионообменника при сорбции производных фенотиазина остается сильноокислой.

В водных растворах рассматриваемые соединения в зависимости от кислотности среды могут существовать в трех формах: свободного основания (молекулярной), одно- и двухзарядного катионов. В кислой среде при $pH < 3,0$ атом азота в фенотиазиновом цикле протонируется, поэтому производные фенотиазина находятся в виде двухзарядного катиона, а при pH от 4,0 до 9,0 существуют в виде монокатиона ($pK_1=4,0-4,2$; $pK_2=9,1-9,3$).

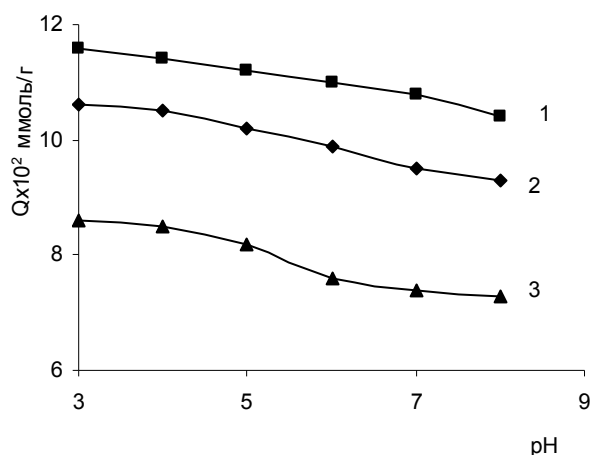


Рис. 2. Зависимость количества сорбированного вещества (Q) на MN-500 от pH раствора аминазина (1), дипразина (2), тизерцина (3)

Вследствие кислой среды в фазе сульфокатионообменника сорбат в сорбенте существует преимущественно в форме двухзарядного катиона. Если форма производного фенотиазина во внешнем растворе отличается от указанной, то в фазе сорбента происходит его перезарядка. Таким образом, форма вещества в сорбенте при изменении pH внешнего раствора остается неизменной, поэтому можно говорить об отсутствии влияния кислотности раствора на механизм взаимодействия сорбент-сорбат и существенного изменения сорбционной емкости сульфокатионообменника при варьировании кислотности среды.

Изотермы сорбции производных фенотиазина на сверхсшитом полимере MN-500 описываются уравнением Ленгмюра (рис.3). Вероятно, существенный вклад в энергию связывания вносит π - π взаимодействие ненасыщенных систем, т.е. ароматических колец сорбента с ароматическими структурными фрагментами сорбата. Кроме того, возможно возникновение водородных связей между сорбентом и сорбатом, а также протекание ионного обмена.

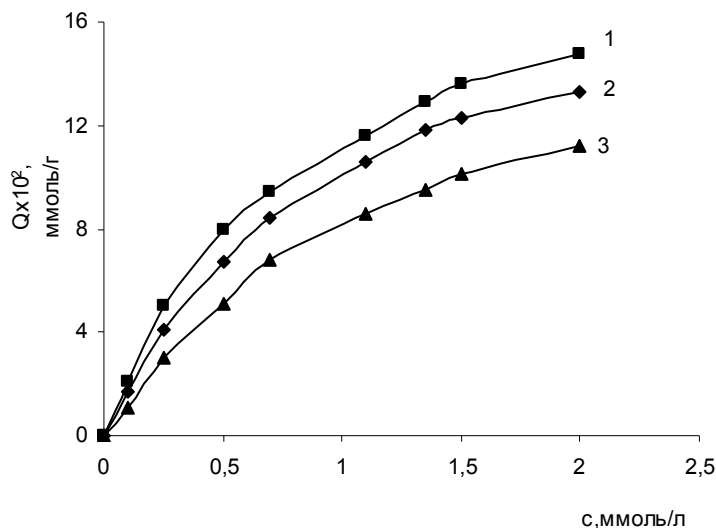


Рис. 3. Изотермы сорбции аминазина (1), дипразина (2), тизерцина (3) на MN-500. c – концентрация равновесного раствора.

Элюирование производных фенотиазина с сульфокатионообменника проводили полярными органическими растворителями (ацетон, ацетонитрил, этанол). Наиболее высокий выход веществ был получен при использовании этанола. Кривые десорбции представлены на рис. 4. Эффективность экстракции для аминазина составила 58%, дипразина –51%, тизерцина –46%.

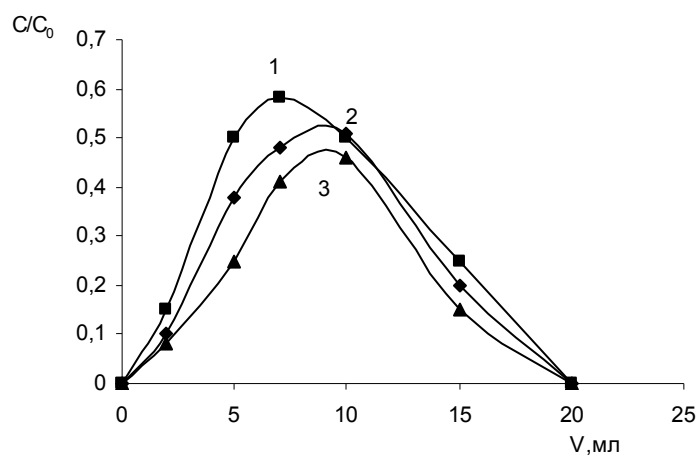


Рис. 4. Выходные кривые десорбции аминазина (1), дипразина (2), тизерцина (3) 96%-м этанолом с MN-500

Заключение

В работе показана возможность применения сульфокатионообменника MN-500 для выделения производных фенотиазинового ряда (аминазина, дипразина, тизерцина). Проведено исследование сорбционно-кинетических закономерностей концентрирования производных фенотиазина на сверхсшитом полимере. Для аминазина отмечен наиболее высокий выход при сорбционном извлечении на MN-500.

Список литературы

1. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 2000.– 432 с.
2. Клиническая токсикология детей и подростков : в 2-х т. / под ред. И.В. Марковой [и др.]. – СПб. : Интермедика, 1998.
3. Hennion M. C. Solid-phase extraction: method development, sorbents, and coupling with liquid chromatography // J. Chromatogr. –1999. – А,856.– Р. 3 – 54.
4. Сапрыкин Л.В., Сапрыкина Л.В. Методология аналитического применения твердофазной экстракции // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2007. – Т. 7, Вып. 3. – 397–409.
5. Проскурина Н.А. Сверхсшитый полистирол как материал для твердофазной экстракции : дис. ... канд. хим. наук // Ин-т элементоорганич. соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. – Москва, 2009. – 23 с.
6. Шкутина И.В., Стоянова О.Ф., Селеменев В.Ф. Сорбционное концентрирование фенобарбитала на полимерах различного типа // Известия вузов. Серия “Химия и химическая технология”. – 2009. – Т.52, вып.7. – С. 29- 32.
7. Шкутина И.В., Стоянова О.Ф., Селеменев В.Ф., Бутырская Е.В., Сенцов М.Ю. Сорбционное концентрирование аминазина на неионогенных и ионогенных полимерах // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т.43, Вып.9. – С.50–52.
8. Tsyurupa M.P., Davankov V.A. Hypercrosslinked polymers: basic principle of preparing the new class of polymeric materials // React. Funct. Polym. – V. 53. – 2002. – P. 193 –203.
9. Кокотов Ю.А. Теоретические основы ионного обмена. Сложные ионообменные системы – Л : Химия, 1986. – 280 с.
10. Самсонов Г.В., Тростянская Е.Б., Елькин Г.Э. Ионный обмен. Сорбция органических веществ– Л. : Наука, 1969. – 336 с.

Шкутина Ирина Викторовна – к.б.н., доцент кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж, тел.: (473) 22-08-932

Стоянова Ольга Федоровна – к.х.н., доцент кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

Селеменев Владимир Федорович – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

Афиногенов Юрий Петрович – д.х.н., проф., кафедра общей и неорганической химии, химического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж

Shkutina Irina V. – Candidate of Biology, Assistant Professor, Department of Analytic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh; e-mail: irn55@mail.ru

Stoyanova Olga F. – Candidate of Chemistry, Assistant Professor, Department of Analytic chemistry, Voronezh State University, Voronezh

Selemenev Vladimir F. – Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Department of Analytic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh

Afinogenov Yuri P. – Doctor of Chemistry, Professor, Voronezh State University, Voronezh