

УДК 543.421/.424

Профессор Я.И. Коренман, аспирант Т.В. Чибисова
(Воронеж. гос. ун-т инж. технол.) кафедра физической и аналитической химии,
тел. (473) 255-07-62

Экстракция новокаина из водных сред алифатическими спиртами с применением высаливателей

Выбраны рациональные условия экстракции новокаина. Разработаны эффективные экстракционные системы для практически полного его извлечения из водных сред. Установлена корреляция между коэффициентами распределения ($\lg D$) новокаина и числом С-атомов в молекуле спирта.

The choice of rational conditions for the extraction of novocaine. Development of effective extraction systems for almost its complete removal from aqueous media. Establishing correlations between coefficients distribution ($\lg D$) novocaine and the number of C-atoms in a molecule of alcohol.

Ключевые слова: экстракция, новокаин, алифатический спирт, высаливатель.

В медицинской практике новокаин находит широкое применение для инфильтрационной и спинномозговой анестезии. Однако повышенное содержание препарата в организме человека вызывает негативные реакции, вплоть до летального исхода. Токсические эффекты новокаина возникают на фоне увеличенных концентраций в крови при дозах, превышающих рекомендуемые, случайном попадании в сосудистое русло, быстром введении препарата, назначении для пациентов с медленным типом метаболизма. Применение анестетика в ветеринарии может сопровождаться ухудшением качества сельхозпродукции вследствие попадания в молоко и мясо [1].

Задача данного исследования состоит в выборе рациональных условий проведения экстракции новокаина из водных сред, а также в разработке экстракционных систем для практически полного извлечения новокаина из анализируемых объектов.

Изучение условий экстракции токсических веществ органическими растворителями имеет значение для разработки в дальнейшем наиболее эффективных методов изолирования этих веществ из биологических объектов.

Ранее установленные коэффициенты распределения новокаина (D), полученные при 25 °С и $\text{pH} = 7 - 8$ для исходных концентраций $10^{-2} - 10^{-6}$ моль/дм³, имеют низкие значения: 13,5 и 11,8 в системах с бутиловым и октиловым спиртами [2]. В этих условиях степень

извлечения новокаина (R , %) из водного раствора не превышает 57,4 и 54,1 %, что явно недостаточно для практического решения актуальных медико-аналитических задач.

Необходимое условие экстракции из водных сред растворителями, частично или полностью смешивающимися с водой, – введение высаливателя в водный раствор до экстракции. Соли повышают количественные характеристики экстракции – коэффициенты распределения и степень извлечения, а также способствуют образованию самостоятельной органической фазы при применении гидрофильных растворителей [3].

При экстракции спиртами, частично или полностью растворимыми в воде, применение электролитов способствует вытеснению извлекаемого вещества из водной фазы в слой органического растворителя вследствие понижения его растворимости в воде, то есть разрушается сольватная оболочка молекул, что и приводит к образованию двухфазной системы. При экстракции гидрофобными спиртами процесс высаливания происходит вследствие обмена молекул воды из ближайшего окружения экстрагируемого соединения на молекулы растворителя. Это понижает гидратацию компонента и повышает коэффициенты распределения.

Кроме того, высаливатель вызывает изменение диэлектрической проницаемости среды и ионной силы раствора, что также способствует переходу распределяемого вещества из водной фазы в органическую.

Эффективность действия высаливателя во многом определяется природой электролита и свойствами распределяемого вещества [4].

Готовили водно-солевой раствор новокаина с концентрацией $0,35 \text{ мг/см}^3$. Навеску препарата фармакопейной чистоты (35 мг) помещали в мерную колбу вместимостью 100 см^3 , растворяли в небольшом объеме воды и доводили до метки практически насыщенным раствором высаливателя. Аммонийным буферным раствором регулировали pH среды. В качестве высаливателей применяли сульфаты и хлориды калия, натрия и аммония. Сульфат аммония и хлорид натрия нашли широкое применение в химико-токсикологическом анализе. В частности, хлорид натрия используется для разрушения эмульсий, образующихся при экстракции, сульфат аммония – при очистке вытяжек из биологического материала от белков [5]. В качестве экстрагентов нами применены алифатические спирты нормального строения (пропиловый C_3 , бутиловый C_4 , пентиловый C_5 , гексиловый C_6 , гептиловый C_7 , октиловый C_8 , нониловый C_9), а также изо-спирты (изопропиловый $i - \text{C}_3$, изобутиловый $i - \text{C}_4$, трет. бутиловый $t - \text{C}_4$, изопентиловый $i - \text{C}_5$). Все реагенты квалификации х. ч. К водно-солевому раствору новокаина добавляли спирт, экстрагировали на вибросмесителе при температуре $20 \pm 1^\circ \text{C}$ (термостат лабораторный TW-2 Elmi). После расслаивания фаз измеряли оптическую плотность равновесного водно-солевого раствора на УФ-спектрофотометре SHIMADZU UV MINI-1240 (кварцевая кювета, $l = 1 \text{ см}$, $\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ нм}$).

Коэффициенты распределения и степень извлечения новокаина вычисляли по известным уравнениям [4]:

$$D = \frac{\tilde{n}_0}{\tilde{n}_a},$$

$$R = \frac{D}{D + f} \cdot 100 \text{ ,}$$

где c_0 и c_v – концентрации новокаина в равновесных органической и водной фазах, мг/см^3 ; f – соотношение равновесных объемов водной и органической фаз (V_v/V_0).

При разработке рациональных условий проведения экстракции новокаина из водных сред учитывали влияние pH среды, продолжительность контакта фаз, а также соотношение органической и водно-солевой фаз. Осуществляли выбор наиболее эффективного экстрагента, высаливателя и его концентрации.

Установлено, что наибольшие коэффициенты распределения новокаина достигаются в слабощелочной среде ($\text{pH} = 7,5 - 8,5$) (рис. 1).

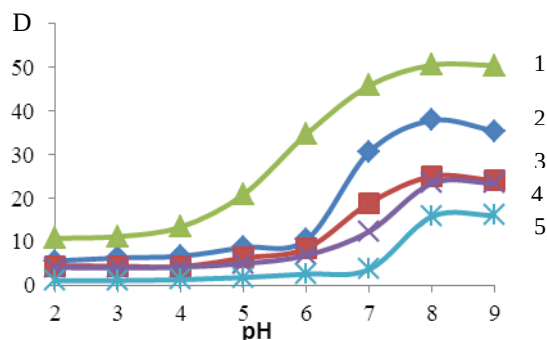


Рис.1. Зависимость коэффициентов распределения новокаина от pH среды при экстракции спиртами: 1 – пропиловый; 2 – бутиловый; 3 – изобутиловый; 4 – трет. бутиловый; 5 – октиловый

При значениях $\text{pH} = 7,5 - 8,5$ наиболее быстро протекает гидролиз новокаина с образованием *n*-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола, причем продукты гидролиза образуются в количествах, эквивалентных содержанию исходного соединения. Известно также, что при $\text{pH} = 8,37$ подавляется возможное влияние протонирования аминогруппы, то есть извлекается только нейтральная форма слабого электролита [6]. При создании более щелочной среды происходит помутнение водно-солевого раствора новокаина, что делает невозможным проведение экстракции.

Динамика изменения коэффициентов распределения новокаина при варьировании pH среды и экстракции алифатическими спиртами носит идентичный характер. Кривые симбатны по отношению друг к другу.

Установлено, что необходимое время контакта фаз при экстракции новокаина составляет 5 мин, в течение которого устанавливается межфазное равновесие. Для расслаивания системы достаточно 1 – 2 мин.

Установлено оптимальное соотношение объемов органической и водно-солевой фаз (1:5). При большем содержании органической фазы эффективность экстракции выше, однако при этом необходимо значительное содержание дорогостоящего экстрагента, а также при равном, либо превышающем количестве органической фазы по отношению к водно-солевой не происходит концентрирования новокаина в экстракте. При уменьшении объема органиче-

ской фазы степень извлечения новокаина закономерно снижается.

Эффективность распределения вещества в системе органический растворитель – насыщенный водно-солевой раствор определяется способностью экстрагента образовывать устойчивые комплексы за счет межмолекулярных водородных связей [8]. В качестве примера приводим возможную схему образования комплекса новокаина с пропиловым спиртом (рис. 2).

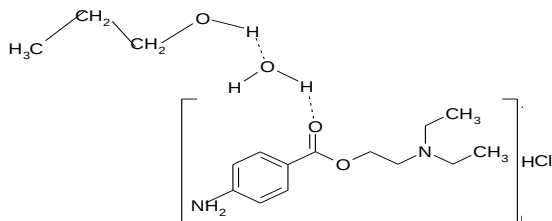


Рис. 2. Схема образования комплекса новокаина с пропиловым спиртом

Функциональные группы молекулы новокаина обеспечивают конформационную устойчивость и гибкость структуры. Взаимодействие новокаина с пропиловым спиртом осуществляется за счет образования межмолекулярных водородных связей через «мостик» воды между ОН-группой спирта и СОО-группой новокаина.

Применяемые нами соли характеризуются различной растворимостью в воде – 11,1; 19,2; 34,0; 35,8 и 75,4 г/100 см³ при 20 °С для сульфата калия, сульфата натрия, хлорида калия, хлорида натрия и сульфата аммония [7]. Чем более растворим высаливатель в воде, тем сильнее проявляется конкурирующее влияние образующихся ионов соли по отношению к ионам, которые окружают новокаин. Это вызывает снижение гидратации распределяемого соединения и уменьшение его растворимости в воде, что приводит к усилению высаливающего эффекта.

Повышение концентрации высаливателя в водном растворе сопровождается закономерным увеличением коэффициентов распределения и степени извлечения новокаина. Это связано с уменьшением растворимости экстрагируемого соединения в воде, тогда как его растворимость в алифатических спиртах практически не изменяется.

Установлено, что количественные характеристики экстракции новокаина при при-

менении насыщенного раствора сульфата аммония (38 мас. %) максимальны.

Для количественной оценки высаливающего действия солей применяли уравнение И.М. Сеченова:

$$\text{Lg}(D/P) = K \cdot C,$$

где D – коэффициент распределения новокаина между экстрагентом и водно-солевым раствором; P – константа распределения новокаина между тем же экстрагентом и водой; K – константа высаливания; C – концентрация соли, мас. %.

Т а б л и ц а 1

Константы высаливания новокаина при экстракции спиртами нормального и изомерного строения и применении различных высаливателей ($t = 20 \pm 1^\circ\text{C}$)

Спирты	Константы высаливания, $K \cdot 10^{-3}$				
	Сульфат аммония	Хлорид натрия	Хлорид калия	Сульфат натрия	Сульфат калия
С ₃	14,6	12,9	12,6	10,7	6,6
С ₄	11,8	11,5	11,3	10,5	5,7
С ₅	10,6	10,5	9,4	8,9	4,9
С ₆	7,1	5,8	5,6	5,0	3,8
С ₇	4,6	3,7	3,4	3,2	1,7
С ₈	3,5	2,2	1,8	1,5	1,1
С ₉	2,8	1,3	1,2	1,1	1,0
i – С ₃	6,9	6,8	6,6	6,3	4,8
i – С ₄	6,7	6,3	6,2	6,0	4,7
т – С ₄	6,5	5,7	5,5	5,4	4,4
i – С ₅	4,9	4,6	4,5	4,4	4,2

Из табл. 1. следует, что максимальное высаливающее действие по отношению к новокаину проявляет сульфат аммония. Наиболее перспективно применение в качестве экстрагентов гидрофильных спиртов.

Изучено влияние изомерии спиртов на экстракцию новокаина (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Коэффициенты распределения (D) новокаина при экстракции изомерными спиртами и применении различных высаливателей; $n = 4$, $P = 0,95$ ($t = 20 \pm 1^\circ\text{C}$).

Высаливатели	Спирты			
	i – С ₃	i – С ₄	т – С ₄	i – С ₅
Сульфат аммония	$25,0 \pm 1,2$	$24,0 \pm 1,1$	$23,4 \pm 1,0$	$19,8 \pm 0,8$
Хлорид натрия	$20,8 \pm 1,0$	$19,5 \pm 0,9$	$18,7 \pm 0,9$	$17,1 \pm 0,8$
Хлорид калия	$20,2 \pm 0,9$	$19,1 \pm 0,8$	$18,2 \pm 0,7$	$16,8 \pm 0,7$
Сульфат натрия	$17,3 \pm 0,7$	$16,6 \pm 0,8$	$16,1 \pm 0,7$	$15,2 \pm 0,6$
Сульфат калия	$15,3 \pm 0,5$	$14,8 \pm 0,5$	$14,6 \pm 0,4$	$14,2 \pm 0,4$

Спирты-изомеры характеризуются меньшей экстрагирующей способностью по сравнению со спиртами нормального строения. Это объясняется способностью спиртов самоассоциироваться: спирты нормального строения ассоциируются в меньшей степени, чем изомерного.

Установлена прямая зависимость коэффициентов распределения новокаина ($\lg D$) от числа С-атомов в углеводородном радикале нормального спирта при применении различных высаливателей (рис. 3).

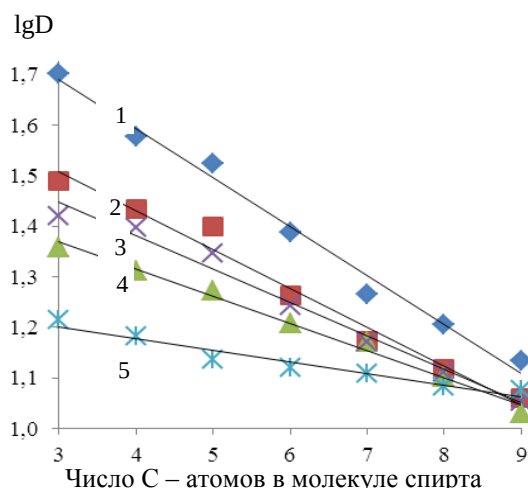


Рис. 3. Зависимость логарифмов коэффициентов распределения новокаина от числа С-атомов в молекуле спиртов при применении в качестве высаливателей: 1 – сульфата аммония; 2 – хлорида натрия; 3 – хлорида калия; 4 – сульфата натрия; 5 – сульфата калия

Установлено, что с увеличением числа С-атомов в молекуле спиртов-гомологов их экстрагирующая способность по отношению к новокаину закономерно снижается, что наблюдается при применении всех изученных нами высаливателей. Это объясняется ослаблением водородной связи между спиртом и распределяемым веществом, а также снижением гидрофильности спиртов. Максимальный коэффициент распределения новокаина достигается при экстракции наиболее гидрофильным пропиловым спиртом при применении практически насыщенного раствора сульфата аммония в качестве высаливателя ($D = 50,4$), при этом $R = 91\%$.

Получены корреляционные уравнения, которые описывают зависимость $\lg D$ от числа С-атомов в углеводородном радикале нормального спирта при применении в качестве высаливателя сульфата аммония, хлорида

натрия, хлорида калия, сульфата натрия и сульфата калия:

$$\begin{aligned} y &= -0,0969x + 1,9803; \quad y = -0,0767x + 1,7373; \\ y &= -0,0661x + 1,6455; \quad y = -0,0539x + 1,5305; \\ y &= -0,0231x + 1,2692. \end{aligned}$$

Приведенные уравнения позволяют прогнозировать коэффициенты распределения новокаина. Например, в системах с дециловым спиртом $D = 10,40$ и $9,34$ при применении сульфата аммония и хлорида натрия в качестве высаливателей.

Разработанные условия экстракции рекомендуются для извлечения новокаина из биологических жидкостей (моча, кровь).

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия [Текст] / В.Г. Беликов. – Пенза: Пензенский гос. ун-т, 2003. – 713 с.
2. Коренман, Я.И. Коэффициенты распределения органических соединений [Текст]: справочник / Я.И. Коренман. – Воронеж, 1992. – 336 с.
3. Другов, Ю.С. Пробоподготовка в экологическом анализе [Текст] / Ю.С. Другов, А.А. Родин. – СПб.: Аналитика, 2002. – 775 с.
4. Мокшина, Н.Я. Моделирование процесса экстракции ароматических аминокислот в анализе фармацевтических препаратов [Текст] / Н.Я. Мокшина, С.И. Нифталиев, О.А. Пахомова // Фундаментальные исследования, 2007. - № 2. - С. 21 – 24.
5. Столяров, Е.Е. Определение ряда местных анестетиков в биологических жидкостях при химико-токсикологических исследованиях [Текст] / Е.Е. Столяров, Ю.И. Карпенко, Т.П. Малкова // Судебно-медицинская экспертиза, 2009. - № 3. - С. 24 – 27.
6. Макитра, Р.Г. Особенности экстракции новокаина из водной фазы [Текст] / Р.Г. Макитра, В.И. Роговик, Н.В. Роговик, О.Я. Пальчикова // Журнал общей химии, 2007. Т. 77, - № 8. - С. 1247 – 1250.
7. Стась, Н.Ф. Химия растворов [Текст] / Н.Ф. Стась, Л.Д. Свинцова. – Томск: Изд-во ТПУ, 2006. - 155 с.
8. Крысанова, Т.А. Особенности гидратации твердых образцов гидрохлорида новокаина [Текст] / Т.А. Крысанова, Д.Л. Котова // Сорбционные и хроматографические процессы, 2008. Т. 8. - № 1. - С. 129 – 133.