

Н.Ю. Санникова, доц., канд. хим. наук;
П.Т. Суханов, проф., д-р хим. наук;
С.С. Никулин, проф., д-р техн. наук
(ВГУИТ, г. Воронеж, Россия)

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СИМПЛЕКС-РЕШЕТЧАТОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ АНЕСТЕТИКОВ В ЭКСТРАКТАХ

Широкое применение местных анестетиков в медицине, ветеринарии и фармацевтической промышленности, а также возможное негативное воздействие на организм человека и окружающую среду, обуславливает необходимость разработки экспрессных и надежных способов их извлечения и определения, в том числе селективного, в водах, лекарственных препаратах и биологических объектах [1-6]. Разнообразие объектов анализа обуславливает необходимость отделения аналитов от мешающих компонентов, в которые могут входить неорганические соединения, добавки различной природы, красители, наполнители, связывающие вещества, примеси белков, продуктов их гидролиза – пептидов и аминокислот, липидов, углеводов, витаминов, ферментов и других соединений [7].

Решение задачи возможно с применением различных способов извлечения, концентрирования и разделения [8]. Нами предложена методика хроматографического определения их в тонком слое сорбента с предварительным концентрированием.

Располагая результатами эксперимента, нами применен метод симплекс-решетчатого планирования для оптимизации состава подвижной фазы, позволяющей более полно и селективно определять аминоэфирные и амино-амидные анестетики в экстрактах.

Объекты исследования: новокаин [2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоата гидрохлорид], лидокаин [2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)-ацетамид гидрохлорид] и анестезин [4-аминобензойной кислоты этиловый эфир] – местные анестетики, наиболее применяемые в лечебной практике. Анализ включает подготовку пластин и хроматографической камеры, получение концентрата, нанесение пробы на пластину, хроматографирование [10].

Хроматографические системы для разделения выбирали исходя из природы анестетиков. Новокаин и лидокаин – высокогидрофильные соединения, поэтому основу подвижной фазы должен составлять гидрофильный растворитель. Анестезин плохо растворим в воде, что требует

введения в систему для хроматографирования гидрофобного компонента [9].

Нами применены двух- и трехкомпонентные смеси, состоящие из диметилкетона, ацетонитрила и гексана. Оптимизацию состава подвижной фазы проводили методом симплекс-решетчатого планирования эксперимента. Матрица планирования эксперимента приведена в таблице.

Таблица – Матрица симплекс-решетчатого плана эксперимента третьего порядка ({3,3} решетка)

№ экспери- мента	Соотношение компонентов, об. доли			Коэффициент подвижности
	Диметилкетон	Ацетонитрил	Гексан	
1	1	0	0	y _i
2	0	1	0	y _j
3	0	0	1	y _k
4	2/3	1/3	0	y _{ij}
5	1/3	2/3	0	y _{ij}
6	0	2/3	1/3	y _{ik}
7	0	1/3	2/3	y _{ik}
8	2/3	0	1/3	y _{jk}
9	1/3	0	2/3	y _{jk}
10	1/3	1/3	1/3	y _{ijk}

В результате статистической обработки экспериментальных данных получены уравнения регрессии, характеризующие состав трехкомпонентной подвижной фазы для разделения анестетиков (программа Simplex 3.0):

анестезин

$$y = 0,91 \cdot X_1 + 0,15 \cdot X_2 + 0,97 \cdot X_3 + 0,16 \cdot X_1 \cdot X_2 - 3,02 \cdot X_1 \cdot X_3 + 0,59 \cdot X_2 \cdot X_3 + 1,19 \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot (X_1 - X_2) - 2,16 \cdot X_1 \cdot X_3 \cdot (X_1 - X_3) - 0,72 \cdot X_2 \cdot X_3 \cdot (X_2 - X_3) + 4,21 \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot X_3$$

новокаин

$$y = 0,11 \cdot X_1 + 0,02 \cdot X_2 + 1,44 \cdot X_1 \cdot X_2 - 0,16 \cdot X_1 \cdot X_3 + 0,79 \cdot X_2 \cdot X_3 + 1,35 \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot (X_1 - X_2) + 0,02 \cdot X_1 \cdot X_3 \cdot (X_1 - X_3) + 0,43 \cdot X_2 \cdot X_3 \cdot (X_2 - X_3) - 7,11 \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot X_3$$

лидокаин

$$y = 0,50 \cdot X_1 + 0,38 \cdot X_2 - 0,70 \cdot X_1 \cdot X_2 - 0,20 \cdot X_1 \cdot X_3 + 0,36 \cdot X_2 \cdot X_3 + 2,23 \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot (X_1 - X_2) - 0,11 \cdot X_1 \cdot X_3 \cdot (X_1 - X_3) + 1,17 \cdot X_2 \cdot X_3 \cdot (X_2 - X_3) + 9,36 \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot X_3$$

Для наиболее эффективного разделения анестезина, новокаина и лидокаина целесообразно применение подвижных фаз, содержащих 0,05

– 0,5 об. дол. диметилкетона, 0,1 – 0,45 об. дол. ацетонитрила и 0,4 – 0,8 об. дол. Погрешность значений коэффициентов подвижности анестетиков, полученных при моделировании, по отношению к экспериментально установленным, не превышает 10 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Byrne K., Engelbrecht C. Toxicity of local anaesthetic agents // Trends in Anaesthesia and Critical Care. 2013. V. 3, № 1. P. 25–30.
2. Карпук И.Ю. Аллергические реакции на местные анестетики: диагностика и профилактика // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2009. Т. 8, № 3. С. 61–68.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Митронин А.В. и др. Аллергические реакции на местные анестетики и методы их диагностики // Стоματοлогия для всех. 2005. № 3. С. 16–22.
4. Никоноров С.И., Климонов В.О., Голованова Т.С. Применение анестезирующих веществ в осетроводстве // Вопросы рыболовства. 2005. Т. 6, № 3–23. С. 575–598.
5. Воцинина Н.А. Химико-токсикологическое исследование производных п-аминобензойной кислоты (анестезина, новокаина, новокаи-намида) : автореф. дис...канд. фармац. наук. Курск : Курск. мед. ун-т. 2000. 20 с.
6. Рыбин, Е.В. Влияние димексида на организм лошадей // Электронный ресурс: http://www.rusnauka.com/28_OINXXI_2010/-Veterenaria/72596.doc.htm
7. Евстигнеева В.П., Шкутина И.В, Брежнева Т.А. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Наркотические и другие одурманивающие средства. Воронеж: Вор. гос. ун-т, 2004. 47 с.
8. Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. Общие вопросы. Методы разделения. Москва: Высш. шк., 1999. 351 с.
9. Коренман Я.И., Чибисова Т.В., Суханов П.Т. и др. Экстракционно-хроматографическое определение местных анестетиков в водных средах // Аналитика и контроль. 2013. Т.17, №4. С. 465 – 471.
10. Сумина Е.Г., Штыков С.Н., Тюрина Н.В. Тонкослойная хроматография. Теоретические основы и практическое применение. Саратов: изд-во Саратов. гос. ун-та, 2006. 112 с.