

ПОЛУЧЕНИЕ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

М.Н. Качалкин, А.В. Воронин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Как цитировать: Качалкин М.Н., Воронин А.В. Получение сорбентов для твердофазной экстракции салициловой кислоты из водных растворов // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. № 5–6. С. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.16-22>

Поступила: 16.07.2021

Одобрена: 24.08.2021

Принята: 06.09.2021

Салициловая кислота и ее производные нашли широкое применение в медицине и фармации в качестве жаропонижающих, противоревматических, противовоспалительных и болеутоляющих лекарственных средств для наружного и внутреннего применения. Разработка методик количественного определения салициловой кислоты в многокомпонентных пробах с применением селективных методов пробоподготовки представляется актуальной проблемой в стандартизации лекарственных препаратов. Цель исследования — получение сорбентов на основе этилцеллюлозы для твердофазной экстракции салициловой кислоты из водных растворов. В результате проведенного исследования была предложена методика получения сорбента для твердофазной экстракции салициловой кислоты из водных растворов. Методом инфракрасной спектроскопии показано отсутствие значимых различий структуры этилцеллюлозы и полученных образцов сорбентов на ее основе. Выявлены оптимальные концентрации растворов этилцеллюлозы и салициловой кислоты в реакционной смеси для получения сорбента с максимальным значением сорбционной емкости, которое составляет 93,5 мкг/г сорбента. Предложена методика количественного определения салициловой кислоты в водных растворах с использованием для пробоподготовки сорбента на основе этилцеллюлозы. Проведена метрологическая оценка предложенной методики количественного определения.

Ключевые слова: салициловая кислота; твердофазная экстракция; количественное определение; сорбент.

PREPARATION OF SORBENTS FOR SOLID-PHASE EXTRACTION OF SALICYLIC ACID FROM AQUEOUS SOLUTIONS

M.N. Kachalkin, A.V. Voronin

Samara State Medical University, Samara, Russia

To cite this article: Kachalkin MN, Voronin AV. Preparation of sorbents for solid-phase extraction of salicylic acid from aqueous solutions. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2021;(5-6):16–22. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.16-22>

Received: 16.07.2021

Revised: 24.08.2021

Accepted: 06.09.2021

Salicylic acid and its derivatives are widely used in medicine and pharmacy as antipyretic, antirheumatic, anti-inflammatory and analgesic drugs for external and internal use. The development of methods for the quantitation of salicylic acid in multicomponent samples using selective methods of sample preparation is an important problem in quality drug control. The aim of the study was to obtain sorbents based on ethyl cellulose for solid-phase extraction of salicylic acid from aqueous solutions. As a result of the study, a method for obtaining a sorbent for solid-phase salicylic acid from aqueous solutions was proposed. The IR spectroscopy of the obtained sorbent samples did not establish significant structural differences between ethylcellulose and the obtained sorbents. Optimal concentrations of ethylcellulose and salicylic acid solutions in the reaction mixture for obtaining the sorbent with a maximum value of sorption capacity of 93.5 µg/g of sorbent were revealed. The method for the quantitation of salicylic acid from aqueous solutions with the use of the obtained sorbent was proposed. Metrological estimation of salicylic acid quantitation with the help of the obtained sorbent for solid-phase extraction was carried out.

Keywords: salicylic acid; solid-phase extraction; quantitation; sorbent.

Введение

Салициловая кислота и ее производные нашли широкое применение в медицине и фармации в качестве жаропонижающих, противоревматических, противовоспалительных и болеутоляющих лекарственных средств для наружного и внутреннего применения, а также как кератолитическое средство в косметологии. Существуют также комбинированные препараты, содержащие салициловую кислоту как один из основных компонентов, такие как Акридерм СК, Белосалик, Дипросалик и др. В связи с этим вопрос о стандартизации данных групп лекарственных и косметических средств считается актуальным.

Известны гитриметрические, электрохимические, хроматографические, спектроско-

метрические способы количественного определения салициловой кислоты в лекарственных и косметических средствах, продуктах питания и других многокомпонентных пробах [4–6]. Основными способами пробоподготовки в данных методах являются: перегонка с водяным паром, центрифугирование и фильтрование, жидкость-жидкостная экстракция [4, 6]. Однако с середины 1990-х годов идет разработка и внедрение как классического варианта твердофазной экстракции (ТФЭ), так и твердофазной микроэкстракции с применением сорбентов различной природы. В литературе также описаны комплексные соединения салициловой кислоты с ионами меди, железа, никеля, которые эффективно используют для ее идентификации и количественного определения [4–6].

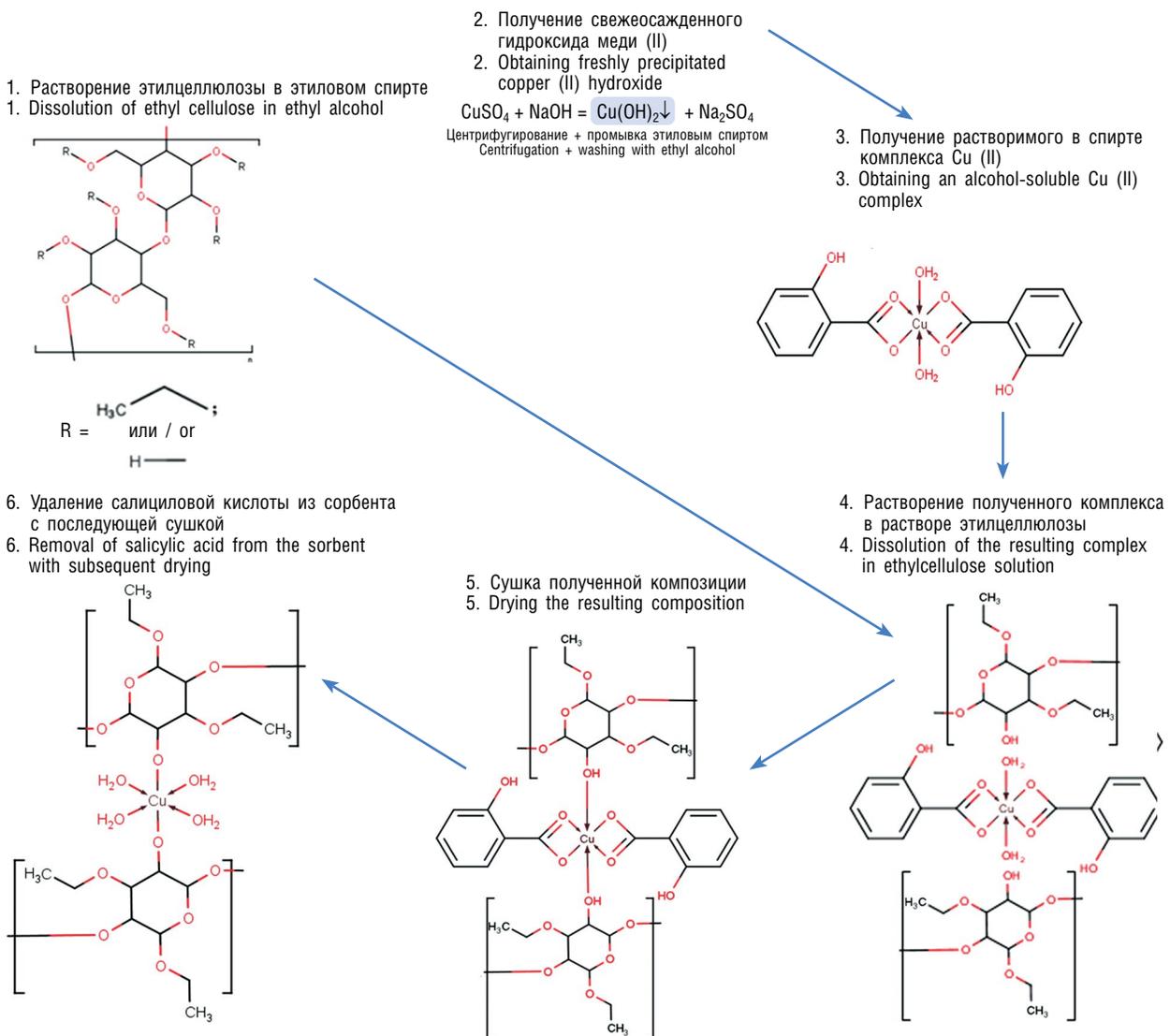


Рис. 1. Схема получения сорбента на основе этилцеллюлозы для твердофазной экстракции салициловой кислоты из водных растворов

Fig. 1. Scheme of obtaining of the ethylcellulose-based sorbent for solid-phase extraction of salicylic acid from aqueous solutions

Применение сорбентов позволяет осуществлять очистку и/или изолирование аналитов различной химической природы, что приводит к повышению уровня селективности, точности и чувствительности инструментальных методов анализа. Особое место в ТФЭ занимают сорбенты на основе производных целлюлозы. Известно использование микрокристаллической, нанокристаллической и молекулярно-импринтированной целлюлозы для получения сорбентов для ТФЭ с целью определения уровня загрязнения некоторых примесей в объектах аналитического контроля [6]. Однако, как правило, из-за высокой гидрофильности основного компонента — целлюлозы — уровень селективности получаемых сорбентов достаточно низкий. Использование некоторых модифицированных видов целлюлозы позволяет решить данную проблему. Например, этилцеллюлоза, ввиду высокого содержания этоксильных групп, обладает меньшим уровнем гидрофильности, чем микрокристаллическая целлюлоза, что упрощает процесс пробоподготовки образцов в полярных растворителях. Нами впервые предложена

методика получения сорбента для ТФЭ салициловой кислоты из водных растворов, заключающаяся в иммобилизации комплекса меди с салициловой кислотой в этилцеллюлозе, с последующей сушкой и удалением салициловой кислоты из пор сорбента (рис. 1).

Цель исследования — получение сорбентов на основе этилцеллюлозы для твердофазной экстракции салициловой кислоты из водных растворов.

Материалы и методы

Для получения сорбента для твердофазной экстракции были использованы следующие реактивы: этилцеллюлоза (степень замещения 48,0–49,5 %, квалификации «BioChemika»; Fluka, Швейцария), меди сульфатпентагидрат (квалификации «х.ч.», АО «Вектон», Россия), натрия гидроксид (квалификации «х.ч.», АО «Вектон», Россия), салициловая кислота (квалификации «х.ч.», АО «Вектон», Россия), вода очищенная, 95 % этиловый спирт.

Сорбенты для твердофазной экстракции были получены следующим образом: точную навеску этилцеллюлозы растворяли в 30 мл 95 % этилового спирта при температуре 70–80 °С (раствор А); 0,2 г меди сульфата пентагидрата растворяли в 30 мл воды очищенной и прибавляли 20 мл 1 % свежеприготовленного раствора гидроксида натрия, полученный осадок отделяли от раствора центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 мин и промывали трижды последовательно 50 мл воды очищенной и 50 мл 95 % этилового спирта; к полученному осадку прибавляли 50 мл раствора салициловой кислоты известной концентрации (табл. 1) в 95 % этиловом спирте и перемешивали при нагревании на водяной бане в течение 15 мин; надосадочную жидкость отделяли центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 мин (раствор Б); 30 мл раствора А и 20 мл раствора Б смешивали при нагревании на водяной бане и высушивали в сушильном шкафу при 40 °С до постоянной массы; далее промывали последовательно 1 % раствором гидроксида натрия и водой очищенной до отрицательной реакции на салициловую кислоту [2]. Дополнительно отсутствие салициловой кислоты подтверждали спектрофотометрически при 230 и 298 нм, раствор сравнения — вода очищенная, толщина оптического слоя 1 см. Затем полученные образцы высушивали при температуре 40 °С до постоянной массы и измельчали до размеров частиц 0,5–1 мм.

Оценку сорбционной емкости полученных сорбентов проводили в динамическом

Таблица 1 / Table 1

Влияние концентраций растворов этилцеллюлозы и салициловой кислоты на выход сорбента
Concentration effect of ethylcellulose solutions and salicylic acid solutions to sorbent productivity

№ образца	Концентрация раствора этилцеллюлозы, %	Концентрация раствора салициловой кислоты, %	Выход, %
1	1,7	0,1	97,8
2	3,3	0,1	98,2
3	6,7	0,1	98,9
4	10,0	0,1	98,2
5	1,7	0,2	98,9
6	3,3	0,2	97,8
7	6,7	0,2	98,9
8	10,0	0,2	98,6
9	1,7	0,5	97,5
10	3,3	0,5	98,4
11	6,7	0,5	98,2
12	10,0	0,5	98,2
13	1,7	1,0	99,2
14	3,3	1,0	97,8
15	6,7	1,0	99,0
16	10,0	1,0	98,6

режиме. В микроколону высотой 10 см и диаметром 1 см помещали 1 г (точная навеска) образцов сорбентов, 10 мл водного раствора салициловой кислоты концентрацией 20 мкг/мл и кондиционировали в течение 5 мин, затем элюировали водой очищенной до отрицательной реакции на салициловую кислоту. Далее колонку промывали 10 мл раствора натрия гидроксида концентрацией 0,1 моль/л, регистрировали оптическую плотность полученного раствора при 298 нм и рассчитывали содержание салициловой кислоты по удельному показателю поглощения ($E_{1\text{ см}}^{1\%} = 259$) [4] (раствор сравнения – раствор натрия гидроксида концентрацией 0,1 моль/л).

Результаты и обсуждение

Полученные образцы сорбентов исследовали методом инфракрасной (ИК) спектроскопии с Фурье-преобразованием на спектрометре Agilent Cary 630 FTIR. ИК-спектры были зарегистрированы в режиме нарушенного полного внутреннего отражения в соответствии с известной методикой в диапазоне волновых чисел от 4000 до 650 см^{-1} [1]. Регистрацию и первичную обработку ИК-спектров, статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Agilent Microlab PC Expert 3.0.0. Полученные результаты ИК-спектроскопии свидетельствуют об идентичности матрицы этилцеллюлозы и полученных образцов сорбентов. На примере ИК-спектра образца сорбента № 10, представленного на рис. 2, видно, что для этилцеллюлозных сорбентов характерны следующие полосы поглощения ν_{max} , см^{-1} : 875 (C—O), 1050 (C—O—C), 1375 (—O—C₂H₅), 1450 (C—H), 2850 (—CH₂—), 2915 (—CH₂—), 2965 (—O—CH₂—CH₃). Также следует отметить, что отсутствует значимое влияние концентраций растворов этилцеллюлозы и салициловой кислоты на выход полимерных сорбентов (см. табл. 1).

Емкость образцов этилцеллюлозных сорбентов по салициловой кислоте находилась в диапазоне значений 44,2–93,5 мкг/г сорбента. Максимальное значение емкости было отмечено для образца сорбента № 10, полученного с использованием в синтезе 3,3 % раствора этилцеллюлозы и 0,5 % раствора салициловой кислоты (рис. 3).

Затем проводили исследование метрологических характеристик модифицированной спектрофотометрической методики количественного определения салициловой кислоты [5] с применением для ТФЭ образца № 10, как сорбента с наибольшим значением емкости.

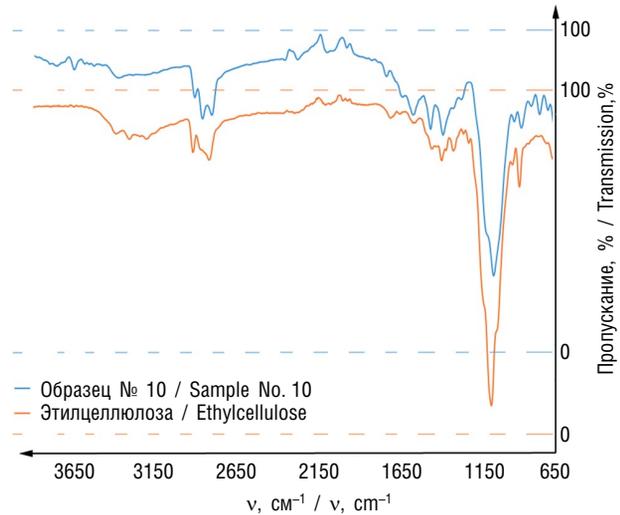


Рис. 2. ИК-спектр стандартного образца этилцеллюлозы и образца сорбента № 10

Fig. 2. IR-spectrum of ethylcellulose reference sample and sorbent sample No. 10

сти. В микроколону высотой 10 см и диаметром 1 см помещали 1 г (точная навеска) образца сорбента № 10, 1 мл пробы, содержащей 20 мкг стандартного образца салициловой кислоты (растворитель – вода очищенная), 5 мл воды очищенной, кондиционировали в течение 5 мин и элюировали 50 мл воды очищенной со скоростью 0,2 мл/мин, отбирали каждые 1 мл элюата и регистрировали оптическую плотность полученного раствора в диапазоне длин волн 200–400 нм (раствор сравнения – вода очищенная). На полученной хроматограмме (зависимости оптической плотности элюата от объема раствора элюента) не зафиксированы пики (рис. 4, а), что доказывает отсутствие салициловой кислоты в элюате при использовании в качестве элюента воды очищенной.

Далее осуществляли элюирование раствором натрия гидроксида концентрацией 0,1 моль/л со скоростью 0,2 мл/мин, отбирали каждые 1 мл элюата, доводили объем раствора до 5 мл водой очищенной и регистрировали оптическую плотность полученного раствора в диапазоне длин волн 200–400 нм (раствор сравнения – раствор натрия гидроксида концентрацией 0,1 моль/л). На полученной хроматограмме (рис. 4, б) зарегистрированы два пика поглощения при длинах волн 230 и 298 нм соответственно. Это подтверждает наличие салицилат-иона в первых порциях элюата (до 5 мл). Натрия гидроксид переводит салициловую кислоту в ионизированную форму, которая десорбируется с относительно неполярной этилцеллюлозной матрицы полимера.

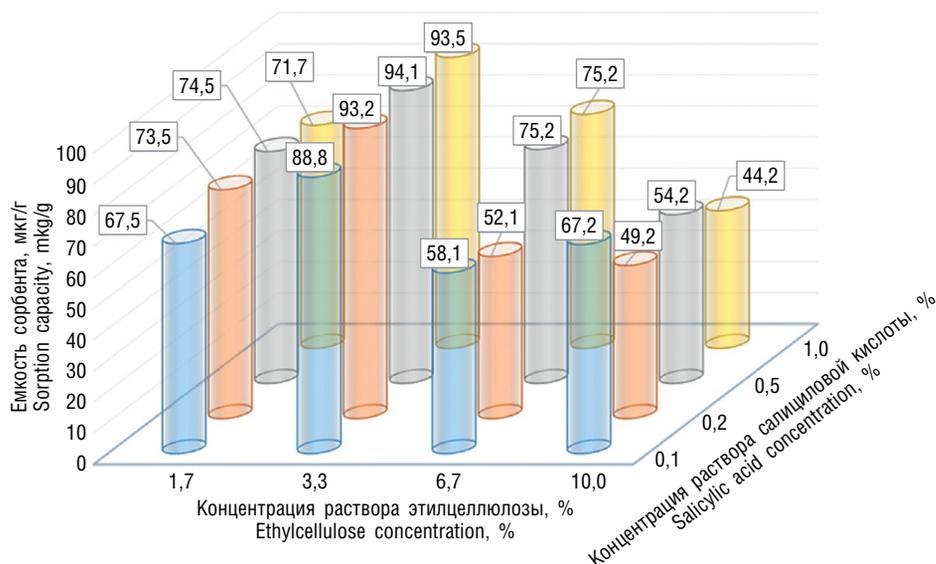


Рис. 3. Распределение сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов в зависимости от концентрации растворов этилцеллюлозы и салициловой кислоты в реакционной смеси

Fig. 3. Sorption capacity distribution of ethylcellulose sorbents depending on the ethylcellulose concentration and salicylic acid concentration in the reaction mixture

Оценка метрологических характеристик выполнена с помощью программного обеспечения ChemMetr Evaluation 1.0 [3]. Определение систематической погрешности проводили способом «введено-найде-но». Метрологические характеристики полученной методики представлены в табл. 2. Низкий уровень систематической погрешности не более 0,4 % позволяет сделать вывод, что данную методику можно использовать

для количественного определения салициловой кислоты в контроле качества лекарственных средств.

Закключение

В результате проведенного исследования была предложена методика получения сорбента на основе этилцеллюлозы для твердофазной экстракции лекарственного вещества

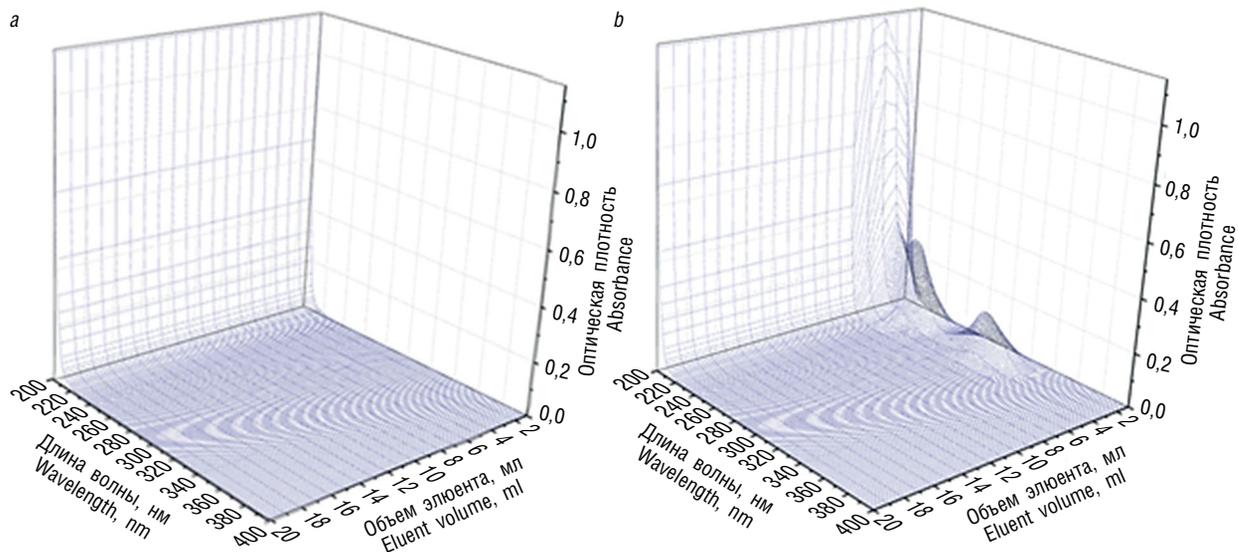


Рис. 4. Хроматограммы стандартного образца салициловой кислоты (водный раствор концентрацией 20 мкг/мл); условия хроматографирования: скорость потока — 0,2 мл/мин, элюенты — вода очищенная (а) и раствор натрия гидроксида концентрацией 0,1 моль/л (b)

Fig. 4. Chromatograms of the salicylic acid reference sample (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aqueous solution); chromatographic conditions: flow rate 0.2 ml/min, eluents: purified water (a) and 0.1 mol/L sodium hydroxide solution (b)

Таблица 2 / Table 2

Метрологические характеристики методики количественного определения салициловой кислоты методом спектрофотометрии с твердофазной экстракцией на этилцеллюлозном сорбенте

Metrological characteristics of the method for quantitative determination of salicylic acid by spectrophotometry with solid-phase extraction on the ethylcellulose-based sorbent

μ , мкг	f	\bar{X} , мкг	s^2	s	P , %	$t(P, f)$	Δx	ε , %	δ , %
20,00	9	19,92	0,479	0,692	95,0	3,25	0,71	3,57	0,40

Примечание. μ — истинное значение содержания салициловой кислоты пробе (принятое опорное значение); \bar{X} — среднее значение содержания салициловой кислоты в пробе, определенное экспериментальным путем; f — число степеней свободы; s^2 — дисперсия; s — стандартное отклонение; P — уровень доверительной вероятности; Δx — полуширина доверительного интервала среднего значения; ε — относительная ошибка (погрешность) единичного определения; δ — относительное отклонение среднего значения содержания салициловой кислоты в пробе от истинного значения содержания (систематическая ошибка).

Note. μ — reference value of the salicylic acid content of the sample (accepted reference value), μg ; \bar{X} — average value of salicylic acid content in the sample, determined experimentally, μg ; f — degrees of freedom; s^2 — dispersion; s — standard deviation; P — confidence level, %; Δx — confidence interval half-width of the average value; ε — relative measurement error, %; δ — accuracy (bias) of value of salicylic acid content in the sample, %.

кислота салициловая из водных растворов. ИК-спектроскопия полученных образцов этилцеллюлозных сорбентов не выявила значимых различий в структуре с этилцеллюлозой. Выявлены оптимальные концентрации растворов этилцеллюлозы и салициловой кислоты в реакционной смеси для получения сорбента со значением емкости по салициловой кислоте 93,5 мкг/г сорбента. Модифицирована методика спектрофотометрического определения салициловой кислоты в водных растворах путем введения стадии твердофазной экстракции с применением полученного этилцеллюлозного сорбента. Проведена метрологическая оценка модифицированной методики количественного определения салициловой кислоты. Таким образом, можно сделать вывод, что полученный сорбент на основе этилцеллюлозы пригоден для твердофазной экстракции салициловой кислоты из водных растворов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- ОФС.1.2.1.1.0002.15 Спектрометрия в инфракрасной области [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/745/index.html. Дата обращения: 01.07.2021.
- ОФС.1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/943/index.html. Дата обращения: 01.07.2021.
- Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019617347/ 06.06.2019. Воронин А.В., Сынбулатов И.В., Качалкин М.Н., Воронин С.В. CHEMMETR EVALUATION 1.0.

- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 4th ed. Ed. by A.C. Moffat. London: Pharmaceutical Press, 2011.
- Saeed A.M., Hamzah M.J., Ahmed N.Q. Quantitative assay of aspirin and (salicylic acid and heavy metals as impurities) in iraqi's market aspirin tablets using different analytical methods // *Int. J. App. Pharm.* 2018. Vol. 10, No. 5. P. 167–172. DOI: 10.22159/ijap.2018v10i5.26820
- Суханов П.Т., Савина А.Г., Кушнир А.А., Полуженкова Е.В. Концентрирование и определение бензойной и салициловой кислот в водных средах и продуктах питания // *Аналитика и контроль*. 2018. Т. 22, № 2. С. 92–116. DOI: 10.15826/analitika.2018.22.2.003

References

- OFS.1.2.1.1.0002.15 Spektrometriya v infrakrasnoj oblasti [Internet]. Available from: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/745/index.html. Accessed: 01.07.2021. (In Russ.)
- OFS.1.2.2.0001.15 Obshchie reakcii na podlinnost' [Internet]. Available from: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/943/index.html. Accessed: 01.07.2021. (In Russ.)
- Svidetel'stvo o registracii programmy dlya EVM RU 2019617347/ 06.06.2019. Voronin AV, Synbulatov IV, Kachalkin MN, Voronin SV. CHEMMETR EVALUATION 1.0. (In Russ.)
- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 4th ed. Ed. by A.C. Moffat. London: Pharmaceutical Press; 2011.
- Saeed AM, Hamzah MJ, Ahmed NQ. Quantitative assay of aspirin and (salicylic acid and heavy metals as impurities) in iraqi's market aspirin tablets using different analytical methods. *Int J App Pharm.* 2018;10(5):167–172. DOI: 10.22159/ijap.2018v10i5.26820
- Sukhanov P, Savvina AG, Kushnir A, Poluzhenkova EV. Benzoic and Salicylic acids concentration and determination in food and water mediums. *Analytics and Control.* 2018;22(2):92–116. (In Russ.). DOI: 10.15826/analitika.2018.22.2.003

■ Информация об авторах

Максим Николаевич Качалкин — ассистент кафедры химии Института фармации. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: maxroso@yandex.ru

Александр Васильевич Воронин — доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой химии Института фармации. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru

■ Information about the authors

Maxim N. Kachalkin — Assistant, Department of Chemistry, Institute of Pharmacy. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: maxroso@yandex.ru

Alexander V. Voronin — Doctor of Pharmaceuticals Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Chemistry, Institute of Pharmacy. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru