DOI: 10.17117/na.2015.08.949

Поступила (Received): 29.08.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.08.949.pdf>

**Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И.
Количественное определение анестезина
в мази «Анестезоль»**

**Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I.
Quantification anestezina in the ointment "Anesthesiol"**

Разработаны методики анализа анестезина спектрофотометрическим методом и нитритометрическим титрованием, позволяющие количественно определять его с относительной погрешностью $\pm 2,2\%$ и $\pm 1,51\%$, соответственно. Предложены способы количественного анализа анестезина в новой лекарственной форме «Анестезоль», изготовленной на основе геля «Тизоль», позволяющие определять содержание фармакологически активного вещества в мази с погрешностью анализа в пределах допустимых норм и отклонений

Ключевые слова: анестезин, тизоль, количественный анализ, спектрофотометрия, нитритометрия

Илиев Константин Иванович

Аспирант

Тюменский государственный медицинский университет

г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Кобелева Татьяна Алексеевна

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой

Тюменский государственный медицинский университет

г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Сичко Алик Иванович

Доктор фармацевтических наук, профессор Тюменский государственный медицинский университет

г. Тюмень, ул. Одесская, 54

The developed method of analysis anestezina spectrophotometric method and nitricosmetics titration to quantify it with a relative error of $\pm 2,2\%$ and $\pm 1,51\%$, respectively. The proposed methods quantitative analysis anestezina in a new dosage form "Anesthesiol", made on the basis of gel "Tizol", which allows to determine the content of pharmacologically active substances in ointments error analysis within the permissible norms and deviations

Key words: anestezine, tizol, quantitative analysis, spectrophotometry, nitritometry

Iliev Konstantin Ivanov

Graduate

Tyumen state medical university

Tyumen, Odesskaya st., 54

Kobeleva Tatiana Alekseevna

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department

Tyumen state medical university

Tyumen, Odesskaya st., 54

Sichko Alex Ivanovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

Tyumen state medical university

Tyumen, Odesskaya st., 54

Одной из актуальных проблем в области медицины является разработка способов анализа новых перспективных лекарственных форм. Нами предложено

на мазь «Анестезоль», изготовленная на основе геля «Тизоль», обеспечивающего ее стерильность и длительный срок хранения [1]. Данная лекарственная форма может найти применение как местное анестезирующее, противовоспалительное и антисептическое средство в хирургии, стоматологии, физиотерапии, педиатрии, гинекологии. Для разработки способов количественного анализа мази, содержащей 0,3 г анестезина и 9,7 г тизоля, были проведены предварительные исследования [2].

При спектрофотометрическом определении анестезина концентрацию его находили способом калибровочного графика. Для построения графика 0,05 г препарата растворяли в этаноле с использованием мерной колбы емкостью 50 мл (раствор А). Далее, 1 мл полученного раствора вносили в мерную колбу емкостью 50 мл и этиловым спиртом доводили жидкость до метки (раствор Б). К 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 мл раствора Б прибавляли этанол до получения общего объема жидкости 10 мл и измеряли оптические плотности растворов при длине волны 295 нм ($l = 10$ мм). По полученным данным опытов строили калибровочный график (рис. 1).

Рис. 1. Зависимость оптической плотности от концентрации анестезина

График выражается прямой линией, проходящей через начало координат, что свидетельствует о подчинении растворов анестезина основному закону светопоглощения в пределах концентраций 0,03 – 5,0 мкг/мл. Это позволяет количественно определять его спектрофотометрически в мягкой лекарственной форме.

Анализ анестезина в субстанции проводили аналогично построению калибровочного графика, используя для фотометрирования конечную кратность разбавления растворов $V_1 = 10$ мл и $V_2 = 2,0$ мл. Массовую долю лекарственного препарата рассчитывали по формуле:

$$W = C(x) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot V_1 \cdot 100 / 10^6 \cdot a(\text{преп}) \cdot V_{\text{п}} \cdot V_2,$$

где: $C(x)$ – масса анестезина, найденная по калибровочному графику, мкг/мл;

$V_{\text{общ}}$ – объем этанола, в котором растворена навеска анестезина (50 мл);

$V_{\text{к}}, V_{\text{п}}$ – объем мерной колбы и пипетки (50 мл и 1,0 мл, соответственно);

$a(\text{преп})$ – навеска лекарственного препарата, г;

V_1 / V_2 – кратность разбавления (2,0 мл и 10 мл).

Для получения достоверных результатов анализа провели семь параллельных опытов, используя 0,5 мл раствора Б. Полученные данные статистически обработали (табл. 1). Из таблицы видно, что относительная ошибка анализа составляет $\pm 2,22 \%$, это позволило разработать способы количественного спектрофотометрического определения анестезина в лекарственной форме.

Таблица 1. Результаты спектрофотометрического анализа анестезина

Взято, г	Найдено, %	$\bar{w} - w_i$	$(\bar{w} - w_i)^2$	Метрологические характеристики
0,05	97,50	2,50	6,25	$\bar{w} = 100,00 \%$ $S = 2,3934$ $S_{\bar{w}} = 0,9046$ $\varepsilon_{\alpha} = 2,22$ $A = \pm 2,22 \%$ $\Delta = 100,00 \pm 2,22 \%$
0,05	101,25	-1,25	1,56	
0,05	97,50	2,50	6,25	
0,05	102,50	-2,50	6,25	
0,05	97,50	2,50	6,25	
0,05	102,50	-2,50	6,25	
0,05	101,25	-1,25	1,56	

Методика: точную навеску мази (около 0,1 г) помещают в стаканчик, прибавляют 30 мл этанола, перемешивают до получения дисперсной системы и фильтруют смесь через складчатый фильтр, отбрасывая первую порцию фильтрата. Далее, 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 50 мл, доводят объем колбы этанолом до метки и измеряют оптическую плотность с помощью спектрофотометра при длине волны 295 нм ($l = 10$ мм). В качестве раствора сравнения используют этанол.

Массу и массовую долю лекарственного препарата в мази находят по формулам: $m = C(x) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot P / 10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_{\text{п}}$

$W = C(x) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_{\text{к}} \cdot 100 / 10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_{\text{п}}$,

где: $C(x)$ – масса анестезина, найденная по калибровочному графику, мкг/мл;

$a(\text{мази})$ – навеска мази, взятая на анализ, г;

P – масса лекарственной формы, г;

$V_{\text{к}}, V_{\text{п}}$ – объем мерной колбы (50 мл) и пипетки (1 мл);

$V_{\text{общ}}$ – объем этанола, в котором растворена навеска мази, (30мл).

Таблица 2. Результаты анализа анестезина в мази способом калибровочного графика

№ п/п	Навеска мази, г	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
			%	г	%	г
1	0,1001	2,10	3,15	0,3148	$\pm 12 \%$	0,264 – 0,336
2	0,1001	1,85	2,77	0,2773		
3	0,1001	1,90	2,85	0,2848		
4	0,1001	2,15	3,22	0,3223		

Определение концентраций анестезина в лекарственной форме можно осуществлять способом сравнения со стандартом (спиртовой раствор – 0,001 г/мл). Для проведения анализа используют 1 мл фильтрата мази. Содержание анестезина в мази находят по приведенным выше формулам. Массу лекарственного препарата в мкг/мл (m_x) рассчитывают по формуле:

$$A_{\text{ст}} / A_x = m_{\text{ст}} / m_x,$$

где: $m_{\text{ст}}$ – масса стандарта в фотометрируемом растворе (2 мкг/мл);

$A_{\text{ст}}$ – оптическая плотность стандартного раствора;

A_x – оптическая плотность исследуемого раствора.

Таблица 3. Результаты анализа анестезина в мази способом сравнения со стандартом

№ п/п	$A_{\text{ст}}$	A_x	$m_{\text{ст}}$, мкг/мл	m_x , мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
					%	г	%	г
1	0,50	0,53	2,0	2,12	3,18	0,3177	± 12 %	0,264 - 0,336
2	0,50	0,47	2,0	1,88	2,82	0,2817		
3	0,50	0,48	2,0	1,92	2,88	0,2877		
4	0,50	0,54	2,0	2,16	3,24	0,3237		

Согласно результатам опытов, приведенных в таблицах 2 и 3, содержание анестезина в лекарственной форме находится в пределах 0,2773 – 0,3237 г и соответствует допустимым отклонениям, представленным в приказе МЗ РФ от 16.10.1997 г № 305 «О нормах отклонений допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках». Следовательно, спектрофотометрию, как доступный, достаточно точный и простой в выполнении физико-химический метод, рационально применять для оценки качества изготовления новой лекарственной формы «Анестезоль» в условиях аптечных учреждений, оснащенных соответствующим оборудованием.

В качестве альтернативного спектрофотометрии метода был разработан способ количественного анализа анестезина в прописи нитритометрическим титрованием. Для этого готовили исходный 0,1 моль/л раствор нитрита натрия. При титровании точную массу лекарственного препарата (около 0,3 г) растворяли в 10 мл этанола. К 2 мл полученного раствора прибавляли 5 мл хлороводородной кислоты, 0,5 г бромида калия, 3-5 капель тропеолина 00 и полученную смесь титровали раствором нитрита натрия по методике, приведенной в ГФ РФ XII, до перехода красной окраски раствора в желтую. Для получения достоверных результатов анализа провели шесть параллельных титрований, и полученные данные статистически обработали (табл. 4). Из таблицы видно, что относительная ошибка анализа равна ± 1,51 %. Это дает основание проводить нитритометрическое титрование анестезина в мази.

По фармакопейной статье предприятия (ФСП 42-3157-06) тизоль образует мутные растворы с 95 % спиртом этиловым в соотношении от 1:1 до 1:3. Это соответствует малой или очень малой растворимости по ГФ РФ XII. Поэтому лекарственное вещество, содержащееся в мази, растворяли в этаноле, отделяли раствор от мазевой основы фильтрованием и перешедший в фильтрат анестезин титровали аналогично анализу его в субстанции.

Таблица 4. Результаты нитритометрического титрования анестезина

Взято, г	Найдено,		$\bar{w} - w_i$	$(\bar{w} - w_i)^2$	Метрологические характеристики
	г	%			
0,3003	0,3056	101,76	-1,86	3,4596	
0,3003	0,3056	101,76	-1,86	3,4596	
0,3004	0,2973	98,97	0,93	0,8649	
0,3004	0,2973	98,97	0,93	0,8649	
0,3004	0,2973	98,97	0,93	0,8649	
0,3004	0,2973	98,97	0,93	0,8649	

Методика: около 0,6г (точная масса) мази переносят в стакан, добавляют 15 мл 8 % раствора хлороводородной кислоты, перемешивают смесь до растворения анестезина и основы, добавляют 2 – 5 капель тропеолина 00, 0,5 г бромида калия и титруют смесь 0,1 моль/л раствором нитрита натрия до перехода красной окраски индикатора в желтую.

Как показали экспериментальные данные, при титровании аналогичной навески тизоля в данных условиях тратится одна капля раствора нитрита натрия, что существенно не влияет на результаты анализа. Поэтому данным объемом титранта можно пренебречь.

Расчет массовой доли анестезина в процентах и массы его в лекарственной прописи находят по формулам:

$$W = t(\text{NaNO}_2/\text{анест}) \cdot V(\text{NaNO}_2) \cdot 100 / a(\text{мази})$$

$$m = t(\text{NaNO}_2/\text{анест}) \cdot V(\text{NaNO}_2) \cdot P / a(\text{мази}),$$

где: $a(\text{мази})$ – навеска мази, взятая на анализ, г;

P – масса прописи мази (10,0 г);

$V(\text{NaNO}_2)$ – объем нитрита натрия, мл;

$t(\text{NaNO}_2/\text{анест})$ – титр нитрита натрия по анестезину, г/мл.

Таблица 5. Результаты нитритометрического определения анестезина в мази

№ п/п	Взято мази, г	$V(\text{NaNO}_2)$, мл	Найдено препарата		Допустимые нормы отклонений	
			г	%	%	г
1	0,6007	1,1	0,3025	3,025	$\pm 12 \%$	0,264 - 0,336
2	0,6032	1,2	0,3286	3,286		
3	0,6985	1,4	0,3311	3,311		
4	0,6059	1,3	0,3259	3,259		

Из таблицы 5 видно, что содержание анестезина в мази и погрешность анализа в процентах находятся в пределах допустимых норм и отклонений, предусмотренных нормативной документацией.

Проведенные исследования позволили разработать универсальные, достаточно точные, простые в выполнении способы количественного определения анестезина в новой лекарственной форме «Анестезоль» с использованием спектрофотометрического и нитритометрического методов. Их можно рекомендовать для установления доброкачественности мази на этапе ее изготовления и при проведении контрольных измерений в процессе хранения.

Список используемых источников:

1. Терентьева Н.Е., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественное определение натрия пара-аминосалицилата в лекарственной форме с тизолом // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. URL: www.science-education.ru/120-15511
2. Илиев К.И. Спектрофотометрический анализ анестезина в лекарственной форме с тизолом // Актуальные проблемы управления здоровьем населения. Вып. VII. Нижний Новгород, 2014. С. 352-354.

© 2015, Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И.
Количественное определение анестезина в мази
«Анестезоль»

© 2015, Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I.
Quantification anestezina in the ointment
"Anesthesiol"