DOI: 10.17117/na.2015.09.957

Поступила (Received): 29.09.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.09.957.pdf>

Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И.
Применение классических методов анализа для
количественного определения лидокаина
гидрохлорида в мази «Лидозоль»

Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I.

The application of classical methods of analysis for the quantitative
determination of lidocaine hydrochloride in the ointment "Lidosol"

Предложены способы объемного анализа лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме аргентометрическим и алкалиметрическим титрованием, которые выполняются достаточно быстро (10 – 12 мин.), с большой степенью точности (относительная ошибка не превышает $\pm 2,0$ %), не требуют сложного оснащения. Они могут применяться в производственных аптеках на этапе технологического изготовления мази «Лидозоль» и контроля качества ее в процессе хранения

Ключевые слова: лидокаина гидрохлорид, тизоль, мазь, аргентометрия, алкалиметрия

Илиев Константин Иванов

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 proposed methods volumetric analysis of lidocaine hydrochloride in the dosage form argentometric and alkalimetric titration performed fast enough (10 – 12 min), with a high degree of accuracy (the relative error does not exceed $\pm 2,0$ %), does not require sophisticated equipment. They can be used in industrial pharmacies on the technological stage of manufacture of ointment "Lidosol" and control the quality during storage

Key words: lidocaine hydrochloride, tizol, ointment, argentometry, alkalimetry

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

В настоящее время актуальным является вопрос о создании и внедрении в медицинскую практику новых отечественных лекарственных препаратов [1].

Нами предложена мазь «Лидозоль», содержащая 3 % лидокаина гидрохлорида. Мазевую основу лекарственной формы составляет гель Тизоль – аквакомплекс глицеросольвата титана. Это металлокомплексное соединение, которое обладает собственным противовоспалительным действием, а наличие связанных молекул глицерина и атома титана обеспечивает протекторное, противоотечное и местное анальгезирующее действие. Но главным свойством Тизоля является его проводимость через кожу, слизистые и даже костную ткань на глубину до 8 см. Тизоль доставляет в патологический очаг, внесенное в него лекарственное вещество, не разрушая и полностью высвобождая его. Он образует с фармакологически активными веществами устойчивые комплексы, сохраняя все их лечебные свойства. Исходя из этого, мазь «Лидозоль» может быть востребована в хирургии, гинекологии, стоматологии, физиотерапии и педиатрии как местноанестезирующее, противовоспалительное и антисептическое средство. Создание новой лекарственной формы должно сопровождаться разработкой способов анализа, позволяющих устанавливать качество ее изготовления [2, 3].

При разработке методик анализа лидокаина гидрохлорида учитывали, что это соль основания и хлороводородной кислоты. Поэтому для количественного определения лекарственного препарата изучили возможность применения осадительного аргентометрического и алкаиметрического титрования.

Анализ лидокаина гидрохлорида в условиях аптеки можно проводить, используя все разновидности аргентометрии. Нами предложен метод Мора, ввиду того, что спиртовой раствор лекарственного препарата имеет значения $pH = 6,0 - 7,0$. Для установления оптимальных условий количественного определения готовили 3,0 % этанольный раствор лидокаина гидрохлорида. В качестве титранта использовали 0,02 моль/л раствор нитрата серебра, приготовленный по Государственной Фармакопее Российской Федерации XII издания. Анализ проводили следующим образом: в колбу для титрования вносили 0,5 мл этанольного раствора лекарственного препарата, прибавляли 3 мл воды очищенной, 5 мл этанола, 1 мл раствора хромата калия. Смесь титровали 0,02 моль/л раствором нитрата серебра до образования дисперсной системы оранжево-красного цвета. Массу и массовую долю лидокаина гидрохлорида рассчитывали по формулам объемного титрования. Для достоверности опытов провели восемь параллельных титрований и полученные данные статистически обработали (табл. 1).

Таблица 1. Результаты аргентометрического титрования лидокаина гидрохлорида

Взято преп., мл	Найдено		$\bar{w} - w_i$	$(\bar{w} - w_i)^2$	Метрологические ха- рактеристики
	г	%			
0,50	0,5147	102,94	-1,59	2,5281	$\bar{w} = 101,35 \%$ $S = 1,8779$ $S_{\bar{w}} = 0,7667$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,9704$ $\Delta = 101,35 \pm 1,97 \%$ $A = \pm 1,94 \%$
0,50	0,5147	102,94	-1,59	2,5281	
0,50	0,4956	99,12	2,23	4,9729	
0,50	0,5147	102,94	-1,59	2,5281	
0,50	0,5052	101,03	0,32	0,1024	
0,50	0,4956	99,12	2,23	4,9729	

Относительная погрешность анализа лидокаина гидрохлорида равна $\pm 1,94 \%$, это дает основание анализировать лекарственный препарат в лекарственной форме. Методика: около 1,2 г мази (точная навеска) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 25 мл 95 % спирта этилового. Растворяют лекарственный препарат при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром (белая лента). К 4 мл фильтрата добавляют 4 мл воды очищенной, 1 мл раствора хромата калия и титруют лидокаина гидрохлорид 0,02 моль/л раствором нитрата серебра до получения дисперсной системы темно-красного (кирпичного) цвета.

Массу лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{C(\text{AgNO}_3) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{AgNO}_3) \cdot K(\text{AgNO}_3) \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})}$$

Где:

$C(\text{AgNO}_3)$ – молярная концентрация раствора нитрата серебра, моль/л;

$M(\text{преп})$ – молярная масса лидокаина гидрохлорида (288,82 г/моль);

$V(\text{AgNO}_3)$ – объем стандартного раствора, затраченный на реакцию, мл;

$K(\text{AgNO}_3)$ – поправочный коэффициент к стандартному раствору;

$V(\text{общ})$ – общий объем этанольного раствора (25 мл);

P – общий вес лекарственной формы (10 г);

$a(\text{мази})$ – навеска лекарственной формы, г;

$V(\text{преп})$ – объем раствора, взятый на анализ (4 мл).

Результаты количественного определения лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме аргентометрическим титрованием представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты аргентометрического анализа лидокаина гидрохлорида в мази

№ п/п	Взято		$V(\text{AgNO}_3)$, мл	Найдено		Допустимые нормы отклонений	
	мази, г	р-ра, мл		г	%	г	%
1	1,2390	4,0	1,10	0,317	3,17	0,264 – 0,336	± 12
2	1,2390	4,0	1,15	0,332	3,32		
3	1,2390	4,0	1,10	0,317	3,17		
5	1,2390	4,0	1,05	0,303	3,03		
6	1,2390	4,0	1,05	0,303	3,03		

По результатам, приведенным в таблице 2, видно, что содержание лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме и погрешность анализа в процентах 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».

Для разработки способа количественного определения лидокаина гидрохлорида прямым алкаиметрическим титрованием готовили искусственную смесь, заменяя гель «Тизоль» этанолом. Анализ проводили следующим образом: в колбу для титрования вносили 0,5 мл 3,0 % этанольного раствора лидо-

каина гидрохлорида, прибавляли 4 мл этанола, 3 – 5 капель фенолфталеина и титровали смесь 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до образования красной формы индикатора. Массу лекарственного препарата в граммах рассчитывали по формуле объемного титрования:

$$m = \frac{C(\text{NaOH}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{NaOH}) \cdot K(\text{NaOH}) \cdot V(\text{см})}{1000 \cdot V(\text{преп})}$$

Где:

$C(\text{NaOH})$ – молярная концентрация гидроксида натрия, моль/л;

$M(\text{преп})$ – молярная масса лекарственного препарата, г/моль;

$V(\text{NaOH})$ – объем стандартного раствора, затраченный на реакцию, мл;

$K(\text{NaOH})$ – поправочный коэффициент к стандартному раствору;

$V(\text{см})$ – общий объем этанольного раствора лидокаина гидрохлорида (10 мл);

$V(\text{преп})$ – объем раствора, взятый на анализ (0,5 мл).

Таблица 3. Результаты алкалиметрического титрования лидокаина гидрохлорида в искусственной смеси

№ п/п	Взято, мл		$V(\text{NaOH})$, мл $K = 1,0$	Найдено, г	Допустимые нормы отклонений	
	смеси	р-ра			г	%
1	10,0	0,5	2,70	0,312	0,264 – 0,336	± 12
2	10,0	0,5	2,60	0,300		
3	10,0	0,5	2,70	0,312		
4	10,0	0,5	2,65	0,306		
5	10,0	0,5	2,65	0,306		
6	10,0	0,5	2,70	0,312		

Установили что содержание лидокаина гидрохлорида в граммах (0,300 – 0,312) находится в допустимых пределах согласно нормативной документации (табл. 3).

Таблица 4. Результаты количественного определения лидокаина гидрохлорида в мази «Лидозоль» алкалиметрическим титрованием

а(преп), г	V(преп), мл	V(NaOH), мл	V ₁ (NaOH), мл	Найдено, г	Допустимые нор- мы	
					г	%
1,2016	4,0	1,40	0,40	0,301	0,264 – 0,336	± 12
1,2016	4,0	1,35	0,40	0,285		
1,2016	4,0	1,50	0,40	0,331		
1,2016	4,0	1,35	0,40	0,285		
1,2016	4,0	1,40	0,40	0,301		

Проведенные исследования позволили разработать методику анализа лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме: около 1,2 г мази (точная навеска) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 25 мл 95 % спирта этилового, растворяют лекарственный препарат при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным филь-

тром, предварительно смоченным этанолом. Получают фильтрат. К 4 мл фильтрата добавляют 3 – 5 капель фенолфталеина и титруют лидокаина гидрохлорид 0,02моль/л раствором гидроксида натрия до получения красной формы индикатора. Параллельно проводят исследование аналогичной навески геля «Тизоль» в тех же условиях при аналогичных объемах и концентрациях. Массу лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{C(\text{NaOH}) \cdot K(\text{NaOH}) \cdot M(\text{преп}) \cdot [V(\text{NaOH}) - V_1(\text{NaOH})] \cdot V(\text{общ}) \cdot P}{a(\text{мази}) \cdot 1000 \cdot V(\text{преп})}$$

Где:

$V(\text{NaOH})$ – объем раствора гидроксида натрия, затраченный на титрование лидокаина гидрохлорида, мл;

$V_1(\text{NaOH})$ – объем раствора гидроксида натрия, затраченный на титрование геля «Тизоль», мл;

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

$V(\text{общ})$ – объем спирта этилового, используемый для растворения лекарственного препарата (25 мл);

$V(\text{преп})$ – объем раствора, взятый на титрование (4 мл);

P – общая масса лекарственной формы (10,0 г).

По результатам опытов (табл. 4) установлено, что масса лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме находится в пределах 0,285 – 0,331 г. Это не противоречит допустимым нормам и отклонениям по нормативной документации при анализе ингредиентов в мазях.

Предлагаемые способы объемного анализа лидокаина гидрохлорида в лекарственной форме аргентометрическим и алкалометрическим титрованием выполняются достаточно быстро (10 – 12 мин.), с большой степенью точности (относительная ошибка не превышает $\pm 2,0 \%$), не требуют сложного оснащения. Они могут применяться в производственных аптеках на этапе технологического изготовления мази «Лидозоль» и контроля качества ее в процессе хранения.

Список используемых источников:

1. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Актуальность исследования и применения в медицинской практике трансдермальной лекарственной формы «Дидиклозоль» // Медицина: достижения нового века. О. Гоа (Индия). Академический журнал Западной Сибири. № 1 (56). Т. 11. 2015. С. 74-75.
2. Илиев К.И., Сичко А.И., Кобелева Т.А. Исследование новой мягкой лекарственной формы новокаина гидрохлорида на основе геля «Тизоль» // Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе. Киров, 2013. С. 80-83.
3. Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Химический анализ новой лекарственной формы «Анедиклозоль» // Фармацевтические науки – Фундаментальные исследования. 2015. № 2. С. 323-329.

© 2015, Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И.
Применение классических методов анализа для количественного определения лидокаина гидрохлорида в мази «Лидозоль»

© 2015, Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I.
The application of classical methods of analysis for the quantitative determination of lidocaine hydrochloride in the ointment "Lidosol"