



УДК 615.1:615.072-074: 615.281.8

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ И АЛГОРИТМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЯХ

О.А. МЕЛЬНИКОВА
И.А. САМКОВА
Л.А. МАХАНЬКОВА

Уральский государственный
 медицинских университет,
 г. Екатеринбург

e-mail: aerinel@gmail.com

В статье изложены данные о технологии получения новой фармацевтической композиции используемой для лечения ожоговых травм. Композиция состоит из следующих компонентов: йод, прокаин гидрохлрид и поливинилпирролидон. В следствие, наличия комплексности свойств требуется разработка методики её стандартизации при помощи титриметрических, спектрофотометрических и рефрактометрических методов анализа.

Ключевые слова: новокаин, йод, поливинилпирролидон, ожоги, титриметрия, рефрактометрия, спектрофотометрия.

Введение. В настоящее время большое внимание в медицине отводится многокомпонентным лекарственным препаратам, которые за счёт различных веществ, входящих в их состав обеспечивают комплексность свойств. Примерами таких препаратов являются поливитамины, средства для симптоматического лечения простудных заболеваний. Наличие нескольких веществ в фармацевтической композиции обуславливает более широкий спектр действия, ускоряя процесс выздоровления больного. В связи с этим усилия учёных направлены на создание и исследование комбинированных лекарственных препаратов.

Для анализа таких препаратов применяются различные химические и физико-химические методы (титриметрические, спектрофотометрические, рефрактометрические). Последние основаны на измерении показателя преломления получили широкое применение при анализе смесей лекарственных веществ. Показатель преломления является одним из основных характеристик вещества, отвечающих за его физико-химические свойства.

Рефрактометрическое определение лекарственных форм, состоящих из двух или более компонентов, основано на аддитивности приростов показателей преломления (если ингредиенты не реагируют между собой при растворении).

Для количественного анализа лекарственной композиции, состоящей из трех компонентов, растворённой в общем растворителе, определяют показатель преломления раствора и растворителя, который будет вычисляться по формуле 1:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + n_3 \quad (1)$$

Затем один или несколько из компонентов (C_1, C_2) определяют химическим путем и формула приобретает вид (2):

$$n = n_0 + C_1 F_1 + C_2 F_2 + C_x F_x \quad (2)$$

тогда содержание неизвестного компонента (C_x) рассчитывают по формуле (3) соответственно

$$C_x = n - (n_0 + C_1 F_1 + C_2 F_2) / F \quad (3)$$

где n – показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления растворителя, при 20°C n_0 ;

C_1, C_2 , – процентное содержание лекарственных веществ, найденных химическим методом;

C_x – процентное содержание лекарственных веществ, найденных рефрактометрически;

F_1, F_2 – факторы растворов лекарственных веществ, определяемых химическим методом.

Рефрактометрически устанавливается количество того ингредиента в смеси, определение которого химическим методом более затруднительно. [1]

Цель. Основная цель данной статьи разработка технологии, состава и методики анализа многокомпонентной фармацевтической композиции для лечения ожогов. Поскольку ожоговая травма является одной из причин техногенных катастроф во всём мире. Проблема полноценного восстановления после перенесённой ожоговой травмы является актуальной в комбустиологической практике, особенно в условиях чрезвычайной ситуации. Вследствие этого становится актуальным создание и исследование препарата с антисептическим и обезболивающим действием. Данный эффект достигается путем создания новых комбинированных лекарственных форм, содержащих различные компоненты, используемые в лечении.

Материалы и методы: В качестве объектов исследования были использованы йод (ГФ X ст. № 354), поливинилпирролидон ПВП ($M_n = 20000$), новокаин (ФС 42-2709-98.), вода очищенная (ФС 42-2619-97). Применяемые в исследовании субстанции отвечали требованиям соответствующих ФС

или применялись химически чистые и чистые для анализа. Растворы, использованные при разработке методов оценки качества, отвечали требованиям соответствующих ФС или ФСП.

В качестве методов исследования были использованы титриметрический, спектрофотометрический и рефрактометрический методы. Рефрактометрическое определение лекарственных формы, состоящей из трех компонентов и растворителя, основано на аддитивности приростов показателей преломления. Исследование проводилось на приборе рефрактометре ИРФ-454Б2М.

Результаты и обсуждение. В качестве объекта исследования была приготовлена фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительным эффектом. Синтез данного комплекса включал несколько стадий: перемешивание в смесителе порошкообразного ПВП, тонко измельченного йода и кристаллов новокаина в течение 1 ч при комнатной температуре, в соотношении 80% ПВП, 3,4% йода, 16,6% новокаина. Затем нагревание в смесителе до температуры 70–90 °С в течение 5 часов. и дальнейшем охлаждении полученной смеси в темном месте. Синтезированный препарат по внешнему виду представлял аморфный порошок коричневого цвета [2]. Фармацевтическая композиция легко растворялась в воде и в этаноле. Технологическая схема представлена на рисунке.

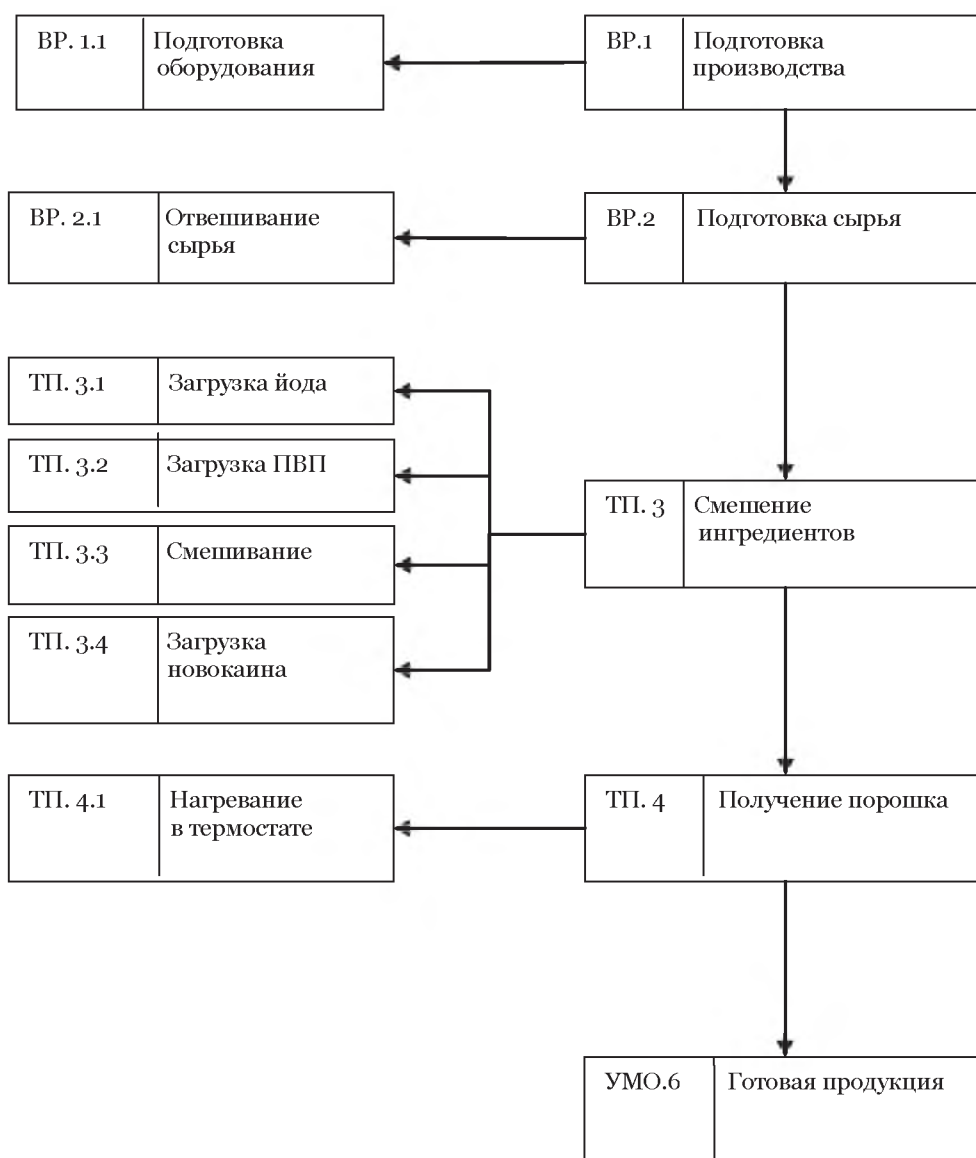


Рис. 1. Технологическая схема получения фармацевтической композиции

Таким образом, созданная фармацевтическая композиция содержала йод, ПВП и новокаин. При создании данной субстанции принималось во внимание, то, что йод является известным лекарственным препаратом и широко используется в медицине в качестве раствора йода спиртового для

местного и наружного применения. Комплекс йода с поливинилпирролидоном, обладает антисептическими за счёт йода и ранозаживляющим за счёт поливинилпирролидона действиями. Применение новокаина обеспечивает обезболивающий эффект.

Можно предположить, что полученная фармацевтическая композиция имеет следующую структуру:

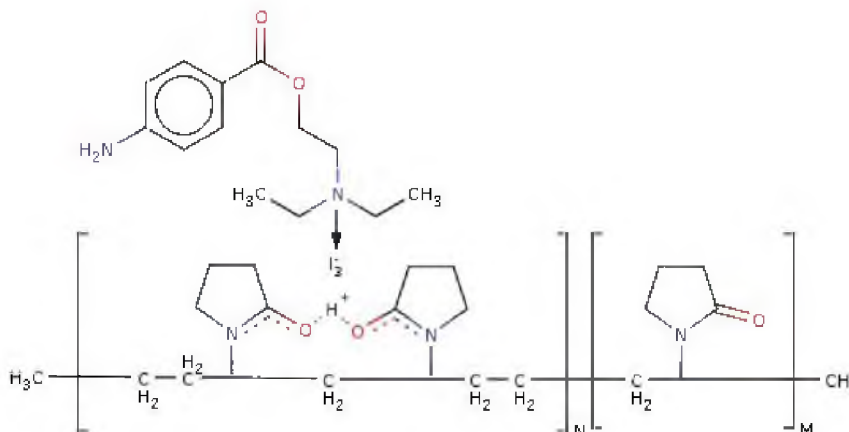
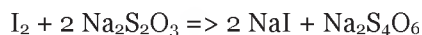


Рис. 2. Структурная формула фармацевтической композиции

Методика анализа данной субстанции проходила в несколько этапов:

1. Титриметрический анализ.

Для определения концентраций свободного новокаина и йода в фармацевтической композиции использовался титриметрический метод. По результатам титрования можно рассчитать содержание йода и новокаина. Испытание проводили следующим образом: точную навеску фармацевтической композиции титровали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ с концентрацией 0,01 моль/л до обесцвечивания раствора, содержащегося в нем йода. Уравнения реакции, происходящие в растворе можно выразить следующей схемой:



Затем по формуле рассчитываем содержание йода ($W\%_{\text{I}_2}$) в процентах.

$$W\%_{\text{I}_2} = \frac{TVK \cdot 100\%}{m_{\text{нав}}}$$

Где:

V – это объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование, мл.

T – титрийода, или количество граммов йода, соответствующее 1 мл раствора натрия тиосульфата г/мл;

$m_{\text{нав}}$ – масса навески, г.

Измерение проводилось в 6 параллелях. Результаты и метрологические характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1

Метрологические характеристики при определении йода

V, мл	$m_{\text{нав}}$, г	m_{I_2} своб, г	T, г/мл	W%	Метрологическая характеристика
5,5	0,5000	0,0070	0,001269	1,40	X ср= 1,41 S=4.472*10 ⁻³ P=0.95 $\Delta X=0.011$ $\varepsilon=0.78\%$
5,6	0,5001	0,0071		1,42	
5,5	0,5001	0,0070 г		1,40	
5,6	0,5001	0,0071		1,42	
5,5	0,5000	0,0070		1,40	
5,5	0,5000	0,0070		1,40	

По результатам количественного определения выявлено, что содержание йода в фармацевтической композиции составляет $1,41\% \pm 0,011\%$.

2. Спектрофотометрический анализ.



После определения йода проводили определение содержания прокаина гидрохлорида (новокаина). Для количественного определения новокаина был выбран спектрофотометрический способ определения. Электронные спектры и оптическую плотность растворов регистрировали на спектрофотометре СФ-2000-02 (Россия) в кюветах с толщиной слоя 1 см, применяя в качестве контрольного раствора воду. Оптическую плотность измеряли при 290 нм. Удельный показатель поглощения раствора новокаина равен 620.

Измерение проводилось в 6 параллелях. Результаты и метрологические характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2

Метрологические характеристики при определении новокаина

М навески, г	Оптическая плотность при 290 нм (А)	Метрологические характеристики
0,1165	0,398	X ср= 0,4015 S=0,0015 P=0.95 ΔX=0,0042 ε=1,04%
	0,404	
	0,401	
	0,405	
	0,398	
	0,403	

$$W, \% = \frac{A * V_1 * V_2 * 100\%}{E_{1\text{см}}^{1\%} * l * 100\% * V_{\text{ал}} * m_{\text{нав}}}$$

Где:

- A – оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны 290 нм
- V1 – объем первой колбы, мл
- V2 – объем второй колбы, мл
- Vал – объем аликвоты, мл
- l – толщина кюветы, см
- m_{нав} – масса навески, г.
- E^{1%}_{1см} – удельный показатель поглощения.

$$W, \% = \frac{0,4015 * 10 * 500}{620 * 1 * 2 * 0,1165} = 13,9\%$$

По результатам количественного определения выявлено, что содержание новокаина в фармацевтической композиции составляет 13,9%±0,0042%.

3. Рефрактометрия.

Для количественного определения поливинилпирролидона был выбран метод рефрактометрии. Данный метод имеет преимущество в сравнении с титриметрическими методами, поскольку поливинилпирролидон является полимером, одержащим в составе лактамный цикл анализ которого титриметрическими способами затруднено.

Для определения содержания ПВП порошок анализируемого вещества переводили в раствор точной концентрации массо-объемным способом для этого точную навеску массой 0,5 г, содержащей 1,4% свободного йода (0,0070 г) и 8,76% свободного новокаина (0,0438) растворяли в 5 мл воды.

У полученного водного раствора, определяем показатель преломления. Для этого на призму рефрактометра наносили 2 – 3 капли воды и по шкале находили показатель преломления растворителя. Осторожно вытирали призму досуха и наносили несколько капель раствора «Новокомба», фиксировали показатель преломления.

Концентрацию свободного йода (C,%) в приготовленном для рефрактометрии растворе рассчитывали по формуле:

$$C\%_{I_2} = \frac{m_{\text{нав}2} W\%_{I_2}}{V} = \frac{0,5 * 1,4}{5} = 0,14 \%$$

Где:

- V – это объем раствора, приготовленного для рефрактометрии, мл.
- W%_{I₂} – содержание йода, %



$m_{\text{нав2}}$ – масса навески в растворе приготовленном для титриметрии, г
Концентрацию свободного новокаина ($C, \%$) в приготовленном для рефрактометрии растворе по формуле:

$$C\%_{I2} = \frac{m_{\text{нав2}} W\%_{\text{новокаин}}}{PV} = \frac{0,5 * 13,9}{5} = 1,39\%$$

Где:

V – это объем раствора, приготовленного для рефрактометрии, мл.

$W\%_{\text{новокаина}}$ – содержание новокаина, %

$m_{\text{нав2}}$ – масса навески в растворе приготовленном для титриметрии, г

Для расчета содержания комплекса поливинил ПВП в приготовленном для рефрактометрии растворе, будем использовать формулу представленную ниже:

$$W\%_{\text{пвп}} = \frac{n - (n_0 + C_{\text{новокаина}} F_{\text{новокаина}} + C_{\text{йода}} F_{\text{йода}}) V}{F_{\text{пвп}} m_{\text{нав}}}$$

Где факторы пересчета для йода, новокаина и ПВП представлены в таблице 3.

Таблица 3

Факторы пересчета

Фактор пересчета	Значение
$F_{\text{новокаина}}$	0,0021
$F_{\text{йод}}$	0,00088
$F_{\text{пвп}}$	0,00164

Показатель преломления воды составил 1,330, исследуемого раствора – 1,3498 соответственно. Исходя из полученных данных, вычислим содержание ПВП, в процентах.

$$W\%_{\text{пвп}} = \frac{1,3498 - (1,3330 + 1,39 * 0,0021 + 0,14 * 0,00088)5}{0,00164 * 0,5} = 83,90\%$$

Вывод:

В результате данного исследования была предложена технология получения фармацевтической композиции для лечения ожогов, разработана методика для определения содержания веществ в композиции при помощи химических, спектрофотометрических и рефрактометрических методов. Было показано, что в состав фармацевтической композиции входит 1,4% йода, 13,9 % новокаина, 83,9% поливинилпирролидона.

Литература

1. Иоффе, Б. В. Рефрактометрические методы в химии / Б. В. Иоффе // 3 изд. – Ленинград: Химия, 1983. – 352 с.
2. Пат. 2519090 Российская Федерация, МПК А 61 К 33 / 18, А 61 К 31 / 245, А 61 К 47 / 32, А 61 К 47 / 48, А 61 К 9 / 14, А 61 К 9/08, А 61 К 9/00, А 61 Р 17/02. Фармацевтическая композиция [Текст] / О. А. Мельникова, А.Ю. Петров, И. А. Самкова // Заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России. – № 2013112719 / 15; заявл. 21.03.13; опубл. 10.06.14, Бюл. № 16. – 3 с.

MEASURING TECHNIQUES AND ALGORITHMS OF DEFINITION OF DRUG IN MULTICOMPONENT MIXTURES

O.A. MELNIKOVA
I.A. SAMKOVA
I.A. MAHANKOVA

*Ural State Medical University,
Ekaterinburg*

e-mail: aerinel@gmail.com

The article presents data about technology of the new pharmaceutical formulation used for the treatment of burn injuries. The composition consists of the following components: iodine, procaine gidrohlrid and polyvinylpyrrolidone. In consequence, the availability of comprehensive properties requires the development of methods for its standardization using titrimetric, spectrophotometric and refractometric methods of analysis.

Key words: novocain, iodine, polyvinylpyrrolidone, burns, titration, refractometry, spectrophotometry.