


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра неорганической и аналитической химии


УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой канд. хим. наук, доцент


А. В. Долганов
(подпись)


«22» июня 2020 г.


ДИПЛОМНАЯ РАБОТА
ИОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИДОКАИНА В
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Автор дипломной работы  06.06.2020 г. Е. С. Каравеева
(подпись) (дата)

Обозначение дипломной работы ДР-02069964-04.05.01-10-20

Специальность 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия

Руководитель работы  09.06.2020 г. Ю И. Матюшкина
канд. хим. наук, доц. (подпись) (дата)

Нормоконтролер  10.06.2020 г. А. А. Шабарин
канд. хим. наук, доц. (подпись) (дата)

Рецензент  11.06.2020 г. С. Г. Кострюков
канд. хим. наук, доц. (подпись) (дата)

Саранск

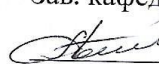
2020

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра неорганической и аналитической химии

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой канд. хим. наук, доцент

 А. В. Долганов
(подпись)

«22» июня 2020 г.

ЗАДАНИЕ НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
(в форме дипломной работы)

Студент Караваява Екатерина Сергеевна

1 Тема «Ионометрическое определение лидокаина в лекарственных препаратах»

Утверждена приказом № 878-с от 13.02.2020

2 Срок предоставления работы к защите: 29.06.2020

3 Исходные данные для научного исследования: анализ литературных данных.

4 Содержание дипломной работы

4.1 Введение

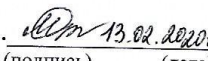
4.2 Аналитический обзор

4.3 Экспериментальная часть

4.4 Результаты и их обсуждение

4.5 Выводы

5 Приложения: отсутствуют

Руководитель работы канд. хим. наук, доц.  Ю.И. Матюшкина
(подпись) (дата)

Задание принял к исполнению  Е. С. Караваява
(подпись) (дата)

РЕФЕРАТ

Дипломная работа содержит 43 страницы, 6 таблиц, 11 рисунков, 21 использованных источника литературы.

ЛИДОКАИН, ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЙ ЭЛЕКТРОД, ИОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОДНОЙ ФУНКЦИИ, КРУТИЗНА ЭЛЕКТРОДНОЙ ФУНКЦИИ, ЛИНЕЙНЫЙ ДИАПАЗОН ГРАДУИРОВОЧНОГО ГРАФИКА, ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ.

Объекты исследования: лекарственные препараты, содержащие лидокаин гидрохлорид.

Цель работы: изучение возможности ионометрического определения лидокаина в лекарственных препаратах.

Методы работы: потенциометрия с ИСЭ.

Полученные результаты: в качестве БРОИС проанализированы сульфат, хлорид, гидрофосфат и дигидрофосфат натрия. Установлено, что на фоне всех изученных содержаний БРОИС градуировочные зависимости $E=f(pC_{\text{лидокаин}})$ соответствуют катионам. Показана зависимость электрохимических характеристик индикаторного электрода от состава лекарственных средств. Методом «ограничивающих растворов» проведен анализ некоторых лекарственных препаратов.

Степень внедрения: частичная.

Область применения: в теории и практике потенциометрии с ионоселективными электродами.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1 Аналитический обзор	7
1.1 Строение и свойства лидокаина	7
1.2 Влияние лидокаина на организм человека	9
1.3 Методы определения лидокаина	12
2 Экспериментальная часть	15
2.1 Исходные вещества. Приготовление растворов. Оборудование	15
2.2 Методика изготовления ИСЭ с жидкостной мембраной	18
2.3 Методика потенциометрического определения концентрации лидокаина	18
3 Результаты и их обсуждения	21
3.1 Выбор БРОИС для ионометрического определения лидокаина	21
3.2 Изучение селективности определения лидокаина в присутствии посторонних компонентов	28
3.2.1 Изучение селективности определения лидокаина гидрохлорида в присутствии тиамин хлорида	28
3.2.2 Изучение селективности определения лидокаина гидрохлорида в присутствии пиридоксина гидрохлорида	31
3.2.3 Изучение селективности определения лидокаина гидрохлорида в присутствии цианокобаламина	33
3.3 Определение лидокаина в искусственно приготовленных растворах и лекарственных препаратах	35
ВЫВОДЫ	40
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	41

ВВЕДЕНИЕ

Контроль качества лекарственных препаратов приобретает большое значение уже на ранних стадиях их изучения и применения, так как трансформация состава лекарства, например, вследствие разрушения его составляющих при неправильном хранении может являться причиной бесполезности их употребления или даже быть опасными и вредными для больного. Кроме того, не исключаются производственные ошибки при изготовлении лекарственных средств.

В настоящее время актуальность методов контроля качества и стандартизации лекарственных средств возрастает также и в связи с общим увеличением числа зарегистрированных в России препаратов. Вызывает значительное беспокойство поступление на фармацевтический рынок фальсифицированных лекарственных препаратов. Не исключены случаи ввоза импортных лекарственных субстанций, качество которых не удовлетворяет действующим на территории России требованиям нормативной документации.

Таким образом, создание новых и совершенствование уже имеющихся методов контроля качества лекарственных средств является наиболее важной из проблем фармацевтической науки и практики.

Лидокаин в настоящее время считается самым распространенным и часто применяемым обезболивающим средством, характеризуется быстрым началом действия и высокой продолжительностью эффективности.

Для качественного анализа азотсодержащих лекарственных препаратов, в том числе и лидокаина, как правило, используются химические реакции, ИК- и УФ-спектроскопия, для количественного – титриметрические, спектрофотометрические, хроматографические, электрохимические и другие методы.

Методы анализа с применением ионоселективных электродов относятся к числу наиболее перспективных, позволяющих быстро и точно определить концентрацию (активность) многих неорганических ионов и ряда соединений неионного характера. Потенциометрия с ИСЭ является удобным, простым и экспрессным современным методом: продолжительность анализа определяется временем подготовки пробы, так как непосредственно на измерение тратится не более 1 – 2 минут. Измерение можно проводить в непрозрачных растворах и даже в вязких пастах, не проводя длительные операции перегонки и фильтрации. Отличительной чертой ионометрии является простота методик и дешевизна измерительных приборов, что выгодно отличает ее от других физико-химических методов анализа.

Целью выпускной квалификационной работы является изучение возможности ионометрического определения лидокаина в некоторых лекарственных препаратах.

1 Аналитический обзор

1.1 Строение и свойства лидокаина

Лидокаин (lidocaine), он же ксилокаин, 2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил) ацетамид (брутто-формула $C_{14}H_{22}N_2O$) ацетанилида:

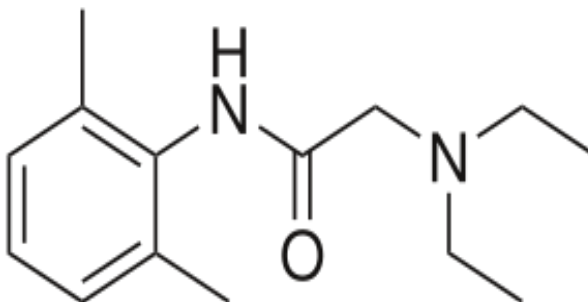


Рисунок 1.1 – Химическая структура лидокаина (2D-структура)

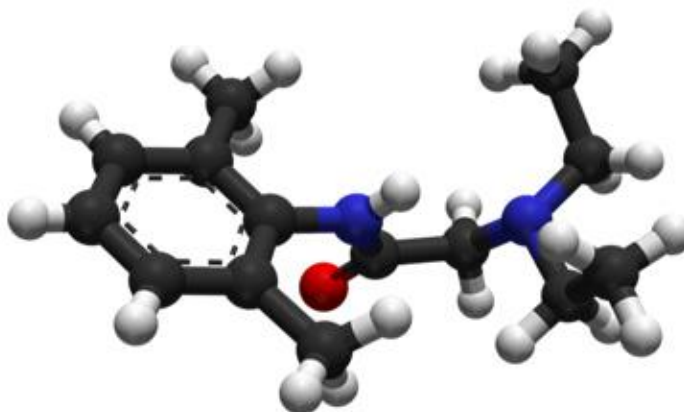
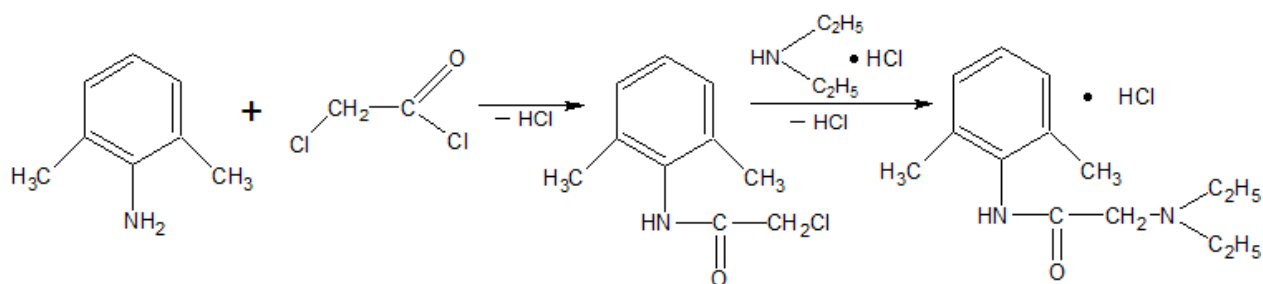
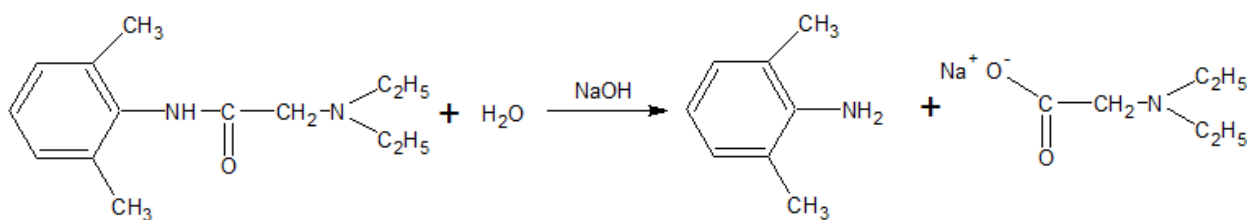
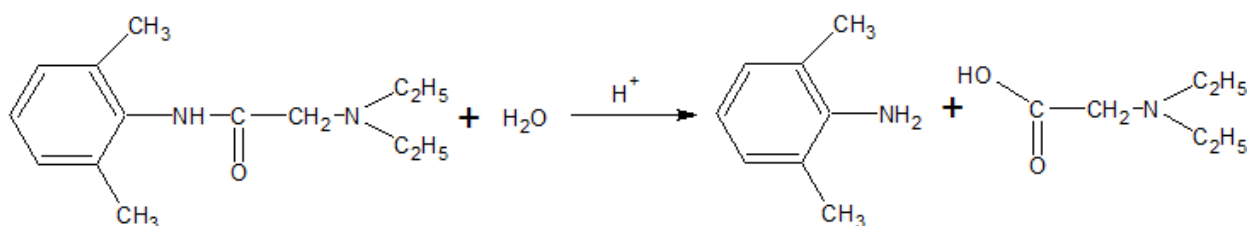


Рисунок 1.2 – Химическая структура лидокаина (3D-структура)

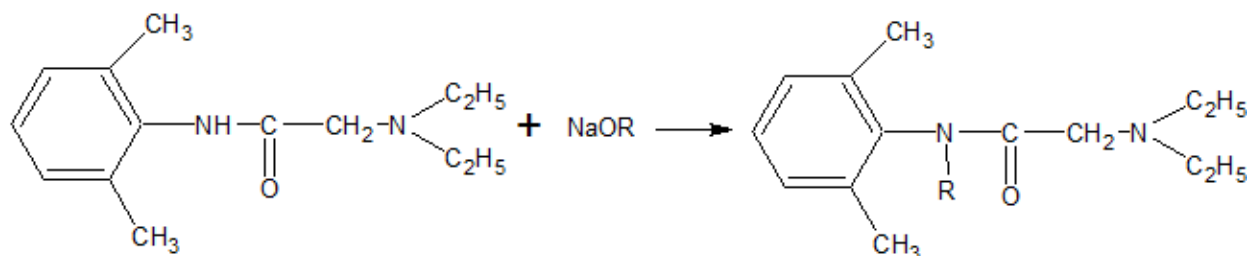
Лидокаин получают восстановительным ацилированием на палладиевых катализаторах [2]. Но чаще всего лидокаин используют в виде гидрохлорида лидокаина, который синтезируют из 2, 6 – диметиланилина [1 – 3].



Наличие амидной группы в соединении позволяет веществу вступать в реакции кислотного и щелочного гидролиза:

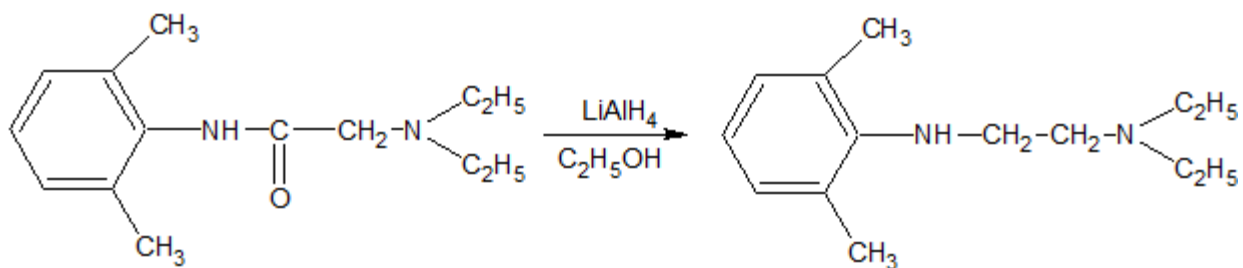


Данный амид так же может вступать в реакцию галогенирования с NaOCl и NaOBr:

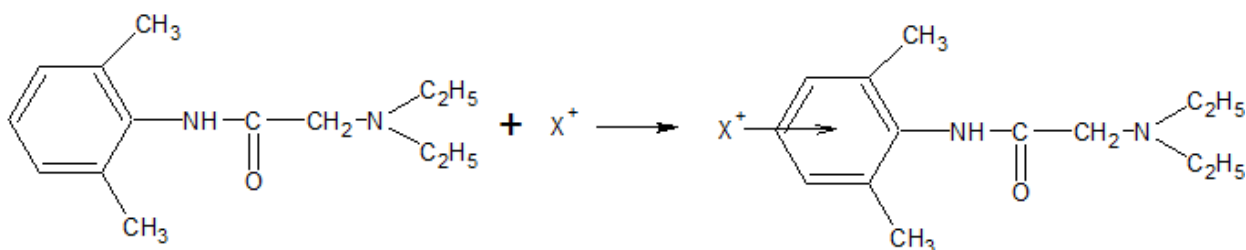


Где R=Cl, Br.

Восстановление алюмогидридом лития:



Так же лидокаин может вступать в реакции электрофильного замещения (галогенирование, нитрование, алкилирование):



Где $X^+ = Cl^+, Br^+, NO_2^+, CH_3^+$.

Лидокаин – белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха. Легко растворим в воде, этаноле и хлороформе, практически не растворим в эфирах [1 – 3].

1.2 Влияние лидокаина на организм человека

Лидокаин, обычно в форме его гидрохлоридной соли, доступен в различных формах, включая многие местные составы и растворы для инъекций или инфузий.

Лидокаин — лекарственное средство, местный анестетик и сердечный депрессант, используемый в качестве антиаритмического средства. Обладает более интенсивным действием и более длительным эффектом, чем новокаин, но продолжительность его действия короче, чем у бупивакаина или прилокаина.

Фармакологическое действие. Лидокаин является короткодействующим местным анестетиком амидного типа. В основе его механизма действия лежит уменьшение проницаемости мембраны нейрона для ионов натрия. Обладает быстрым началом действия (около одной минуты после в/в введения и 15 мин после в/м), быстро распространяется в окружающие ткани.

Фармакодинамика. Антиаритмические свойства лидокаина обусловлены его способностью стабилизировать клеточную мембрану, блокировать натриевые каналы, увеличивать проницаемость мембран для ионов калия. Практически не влияет на электрофизиологическое состояние предсердий, лидокаин ускоряет реполяризацию в желудочках, угнетает IV фазу деполяризации в волокнах Пуркинье (фаза диастолической деполяризации), уменьшая их автоматизм и продолжительность потенциала действия, увеличивает минимальную разность потенциалов, при которой миофибриллы реагируют на преждевременную стимуляцию. Не оказывает существенного влияния на проводимость и сократимость миокарда. Отрицательный инотропный эффект также выражен незначительно и проявляется кратковременно лишь при быстром введении препарата в больших дозах.

Фармакокинетика. Лидокаин быстро абсорбируется из ЖКТ, однако вследствие эффекта "первого прохождения" через печень лишь небольшое его количество достигает системного кровотока. Системная абсорбция лидокаина определяется местом введения, дозой и его фармакологическим профилем. C_{\max} в крови достигается после межреберной блокады, далее (в порядке снижения концентрации), после введения в поясничное эпидуральное пространство, плечевое сплетение и подкожные ткани. Основным фактором, определяющим скорость абсорбции и концентрацию в крови, является общая введенная доза, независимо от участка введения.

Имеется линейная зависимость между количеством введенного лидокаина и C_{\max} анестетика в крови.

Лидокаин метаболизируется в печени, около 90% введенной дозы подвергается N-дезалкилированию с образованием моноэтилглициноксидида (MEGX) и глициноксидида (GX), оба вносят вклад в терапевтические и токсические эффекты лидокаина. Фармакологические и токсические эффекты MEGX и GX сопоставимы с таковыми лидокаина, но выражены слабее. GX обладает более длинным, чем лидокаин, $T_{1/2}$ (около 10 ч) и может кумулировать при многократном введении.

Побочные действия. Нежелательные реакции описаны в соответствии с системно-органными классами MedDRA. Подобно другим местным анестетикам, нежелательные реакции на лидокаин редки и, как правило, обусловлены повышенной плазменной концентрацией вследствие случайного внутрисосудистого введения, превышения дозы или быстрой абсорбции из участков с обильным кровоснабжением, либо вследствие гиперчувствительности, идиосинкразии или сниженной переносимости препарата пациентом.

Со стороны иммунной системы. Реакции гиперчувствительности (аллергические или анафилактоидные реакции, анафилактический шок).

Со стороны нервной системы и психические расстройства. К неврологическим симптомам системной токсичности относятся головокружение, нервозность, тремор, парестезия вокруг рта, онемение языка, сонливость, судороги, кома.

Реакции со стороны нервной системы могут проявляться ее возбуждением или угнетением, вследствие чего первыми проявлениями токсичности могут служить спутанность сознания и сонливость, сменяющиеся комой и дыхательной недостаточностью.

К неврологическим осложнениям спинальной анестезии относятся преходящие неврологические симптомы, такие как боль в пояснице, ягодицах и ногах.

После спинальной анестезии лидокаином и сходными средствами описаны отдельные случаи арахноидита и синдрома конского хвоста со стойкой парестезией, дисфункцией кишечника и мочевыводящих путей или параличом нижних конечностей.

Со стороны органа зрения. Признаками токсичности лидокаина могут быть затуманенное зрение, диплопия и преходящий амавроз.

Со стороны органа слуха и лабиринта: звон в ушах, гиперакузия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы реакции проявляются артериальной гипотензией, брадикардией, угнетением миокарда (отрицательный инотропный эффект), аритмиями, возможны остановка сердца или недостаточность кровообращения.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, угнетение дыхания, остановка дыхания.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница, ангионевротический отек, отек лица.

1.3 Методы определения лидокаина

Подлинность лидокаина определяют по характерной реакции на хлорид-ионы (образование белого осадка при взаимодействии с ионами серебра) [1–4].

Специфические реакции – образование сине-зеленого кристаллического осадка при взаимодействии с ионами кобальта (II) [1,5] и появление красно-розовой люминесценции при взаимодействии с ионами меди (II) [6].

В [7] предложена микрокристаллоскопическая реакция определения лидокаина, основанная на образовании кристаллов при взаимодействии с растворами осадителей.

Из химических методов для количественного определения лидокаина используют алкали- и аргентометрическое титрование [1]. Из-за отсутствия в структуре лидокаина первичной аминогруппы он не вступает в реакции диазотирования и азосочетания с образованием окрашенных продуктов, поэтому для его определения преимущественно применяют хроматографические (ТСХ [7], ГЖХ [1, 8–10], ВЭЖХ [8, 11, 12]) и электрохимические методы.

Методика хроматографического определения лидокаина и ультракаина на пластинах Силуфол при 263 и 271 нм ($R_f = 0,67–0,70$) описана в [7]. Предел обнаружения обоих анестетиков 0.5 мкг. Этот метод применен для определения лидокаина в трупном материале печени. Аналиты разделяли также с помощью ГЖХ с пламенно-ионизационным и термоионным детекторами.

Электрохимические методы для определения лидокаина занимают второе место после хроматографических. Для потенциометрического определения лидокаина, как и для новокаина, применяют ИСЭ с поливинилхлоридными мембранами [13–17]. В качестве электродно – активного вещества в таких электродах используют ионные ассоциаты лидокаина. Для ионометрического определения лидокаина в лекарственных формах применяют его ионный ассоциат с тетрафенилборатом [13], с анионами $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]^-$, $[\text{Co}(\text{SCN})_4]^{2-}$ и $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ [14], с сульфатазолом [15].

Так же ИСЭ для прямого определения лидокаина используют в проточно – инъекционном анализе. В [16] была разработана проточно – инъекционная система, в которой жидкостные ионообменники мембран ИСЭ

представляют собой нитробензолные растворы тетрафенилбората тетрабутиламмония и лаурилсульфата тетрабутиламмония.

В [17] предложена потенциометрическая мультисенсорная система для определения гидрохлорида лидокаина в водных растворах, содержащих хлориды калия и натрия. Массив сенсоров включает перекрестно – чувствительный сенсор, аналитическим сигналом которого является потенциал Доннана на границе ионнообменный полимер/исследуемый раствор. В данной работе используется набор ион-селективных электродов и хлоридсеребряный электрод сравнения.

Вольтамперметрические методы определения лидокаина описаны в [18–20]. Для установления низких концентраций лидокаина используют метод инверсионной вольтамперметрии [18]. Данные снимают с модельного раствора лидокаина на фоне раствора гидроксида калия, в качестве рабочего электрода используют ртутно – пленочный электрод, электродом сравнения является хлоридсеребряный. В [19] проводят циклическую вольтамперметрию с Фурье преобразованием на золотом микроэлектроде (диапазон определяемых концентраций $(1,1-240) \times 10^5$ пг/мл, предел обнаружения 117,3 пг/мл).

В [20] предложена методика экстракционно – фотометрического определения лидокаина с салицилатным комплексом меди (II). Трехкомпонентный комплекс экстрагирован хлороформом и фотометрирование осуществлено при 720 нм ($\epsilon = 3,45 \times 10^3$), предел обнаружения 4.19 мкг/мл ($n = 10$; $P = 0,9$; $Sr < 0,02$). С помощью производной спектрофотометрии содержание лидокаина определено в лекарственных формах при 260,5 и 256 нм [21].

2 Экспериментальная часть

2.1 Исходные вещества. Приготовление растворов. Оборудование

В работе использовали: лидокаин – раствор для инъекций, 20 мг/мл (производство ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Борисов).

Водный раствор лидокаина с концентрацией $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л готовили следующим образом. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещали 12,0 мл лидокаина с содержанием действующего вещества (лидокаина гидрохлорида) 40,0 мг на 2,0 мл и доводили объем раствора до метки дистиллированной водой.

Для изготовления ИСЭ применяли электродно – активное вещество тетрафенилборат тетрабутиламмония (ТФБТБА), в качестве его растворителя – нитробензол (НБ) (ч.д.а.).

В работе также были использованы следующие реактивы: тетрафенилборат натрия (ТФБН) (ч.д.а.), йодид тетрабутиламмония (ТБАИ) (ч.д.а.), нитрат серебра AgNO_3 (ч.д.а.), хлорид натрия (ч.д.а.), гидрофосфат натрия (ч.д.а.), дигидрофосфат натрия (х.ч.), сульфат натрия (х.ч.).

Для приготовления 50,0 мл 0,01 М раствора нитрата серебра растворяли 0,085 г навески в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 50,0 мл.

Для приготовления 250,0 мл 0,01 М раствора тетрафенилбората натрия растворяли 0,855 г навески в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 250,0 мл.

Для приготовления 5,0 мл 0,01 М раствора йодида тетрабутиламмония растворяли 0,0185 г навески в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 5,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 0,1 М раствора хлорида натрия растворяли 0,535 г навески в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 250,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора хлорида натрия растворяли 0,2675 г навески в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 250,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 10^{-2} М раствора хлорида натрия отбирали 50,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора хлорида натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора хлорида натрия отбирали 25,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора хлорида натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 0,1 М раствора гидрофосфата натрия растворяли 1,42 г навески в дистиллированной воде в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 250,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора гидрофосфата натрия растворяли 0,71 г навески в дистиллированной воде в колбе вместимостью 250,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 10^{-2} М раствора гидрофосфата натрия отбирали 50,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора гидрофосфата натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора гидрофосфата натрия отбирали 25,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора гидрофосфата натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 50,0 мл 0,1 М раствора дигидрофосфата натрия растворяли 0,71 г навески в дистиллированной воде в колбе вместимостью 50,0 мл.

Для приготовления 250,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора дигидрофосфата натрия растворяли 0,6 г навески в дистиллированной воде в колбе вместимостью 250,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 10^{-2} М раствора дигидрофосфата натрия отбирали 50,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора дигидрофосфата натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора дигидрофосфата натрия отбирали 25,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора дигидрофосфата натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 50,0 мл 0,1 М раствора сульфата натрия растворяли 0,71 г навески в дистиллированной воде в колбе вместимостью 50,0 мл.

Для приготовления 250,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора сульфата натрия растворяли 0,71 г навески в дистиллированной воде в колбе вместимостью 250,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл 10^{-2} М раствора сульфата натрия отбирали 50,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора сульфата натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Для приготовления 100,0 мл $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора сульфата натрия отбирали 25,0 мл $2 \cdot 10^{-2}$ М раствора сульфата натрия и доводили объем до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 100,0 мл.

Потенциометрические измерения проводили с помощью рН/С–метра – микропроцессорного HI2211 и электродной пары, состоящей из вспомогательного хлоридсеребряного (ЭВЛ–1МЗ) и индикаторного электродов. В качестве индикаторного электрода выступал ионоселективный электрод с жидкостной мембраной на основе нитробензольного раствора тетрафенилбората тетрабутиламмония (ТФБТБА).

При потенциометрическом титровании применяли электродную пару, состоящую из вспомогательного хлоридсеребряного (ЭВЛ–1МЗ) и индикаторного серебряного электродов.

2.2 Методика изготовления ИСЭ с жидкостной мембраной

Основой для изготовления жидкостного ИСЭ служила полиэтиленовая насадка для шприца-дозатора. На небольшом расстоянии от узкого края насадки отрезали дно таким образом, чтобы диаметр активной зоны составлял 3 мм. В нижний конец насадки помещали небольшое количество фторопласта, пропитанного на часовом стекле жидкостным ионообменником, и тщательно уплотняли его. Затем добавляли немного ионообменника и водный раствор сравнения.

Для приготовления 10^{-2} М раствора ТФБТБА сливали 5,00 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М йодида тетрабутиламмония (ТБАИ) и 5,00 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М тетрафенилбората натрия (ТФБН), образовавшийся осадок ТФБТБА растворяли в 5,00 мл нитробензола. В качестве раствора сравнения использовали $1 \cdot 10^{-2}$ М раствор ТФБН.

2.3 Методика потенциметрического определения концентрации лидокаина

Содержание лидокаина в растворе определяли потенциметрическим титрованием тетрафенилборатом натрия с применением в качестве детектора ИСЭ на основе ТФБТБА.

Предварительно устанавливали точную концентрацию ТФБН потенциметрическим титрованием $1 \cdot 10^{-2}$ М раствора AgNO_3 . Для этого отбирали 5,00 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М раствора AgNO_3 и оттитровывали приготовленным раствором ТФБН с серебряным электродом. На основе экспериментальных данных (рисунок 2.1) устанавливали титр тетрафенилбората натрия ($C_{\text{эсп.}} = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л).

Для определения содержания лидокаина в растворе отбирали 5,00 мл его раствора и оттитровывали $1 \cdot 10^{-2}$ М ТФБН (рисунок 2.2). Конечную

точку титрования определяли по дифференциальной кривой потенциометрического титрования. Экспериментально найденная концентрация лидокаина составила $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, что соответствует заявленному содержанию компонента в лекарственном препарате.

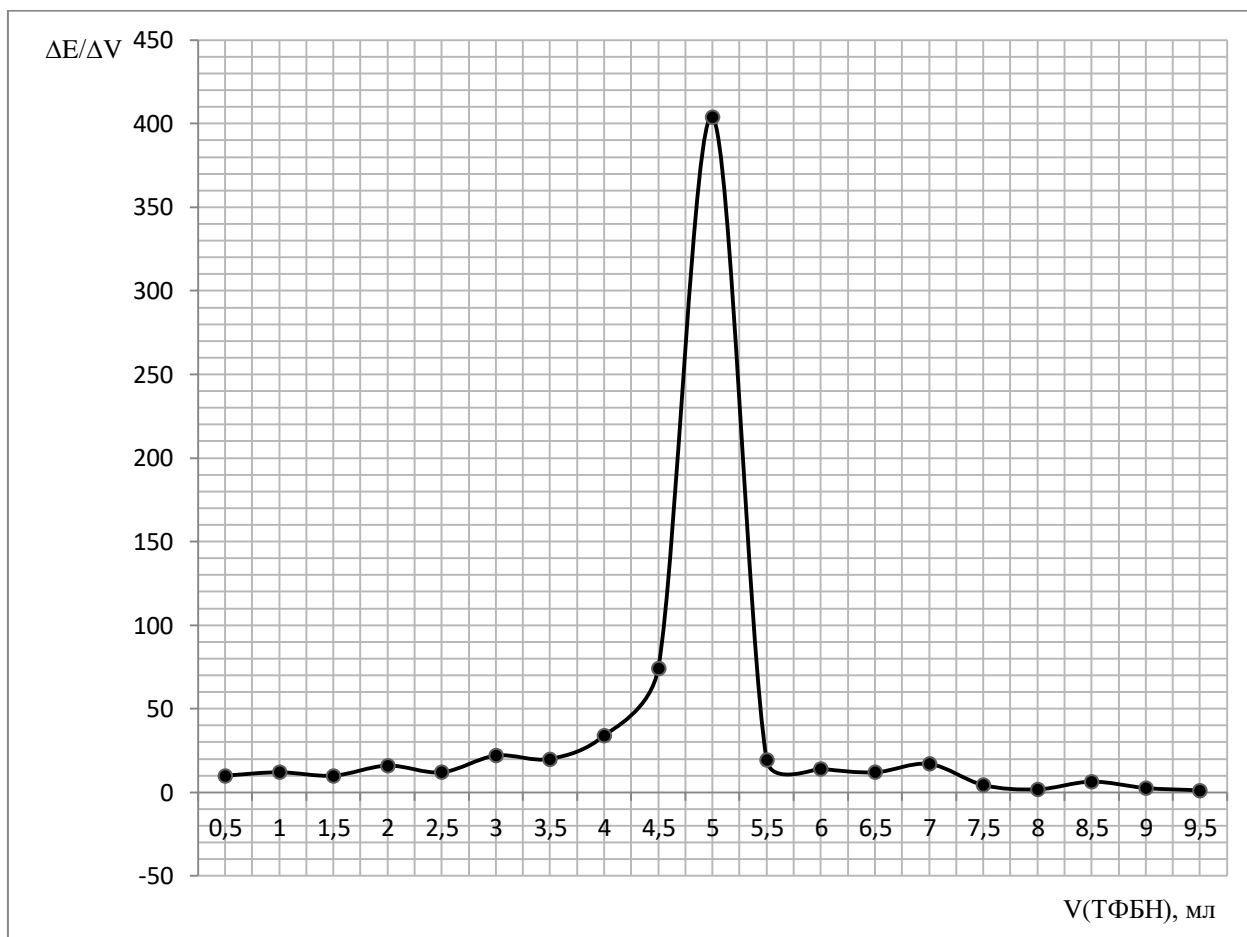


Рисунок 2.1 – Дифференциальная кривая первого порядка потенциометрического титрования $1 \cdot 10^{-2}$ М AgNO_3 раствором ТФБН

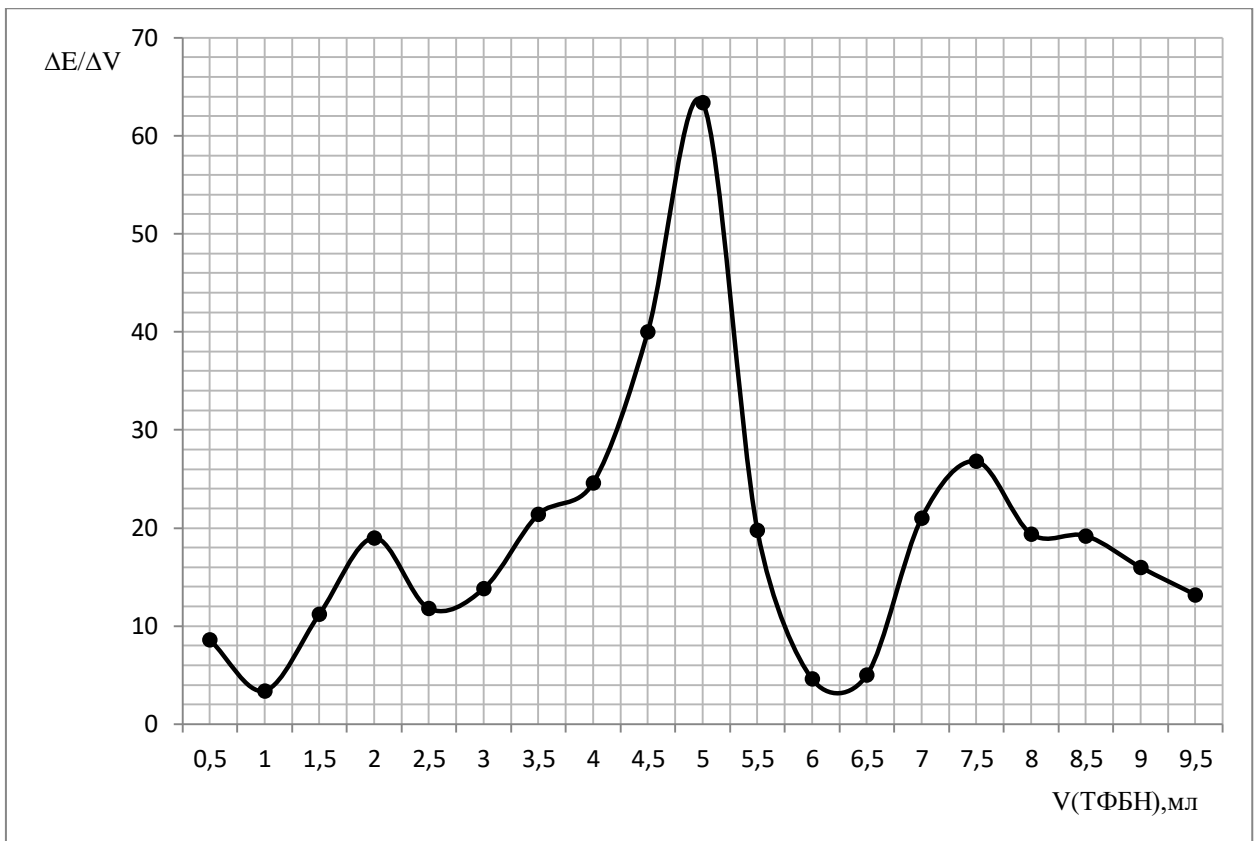


Рисунок 2.2 – Дифференциальная кривая первого порядка
потенциометрического титрования раствора лидокаина $1 \cdot 10^{-2}$ М раствором
ТФБН

3 Результаты и их обсуждение

Известно, что ионометрические измерения следует проводить на фоне БРОИС (буферный раствор одинаковой ионной силы), поддерживающих постоянную ионную силу раствора. Основными требованиями, предъявляемыми к БРОИС, являются следующие:

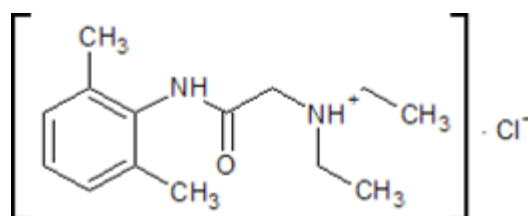
1. БРОИС должен создавать максимальную ионную силу при его минимальной концентрации.
2. Определяемый ион не должен реагировать с компонентами БРОИС.
3. Ионы БРОИС должны быть инертными по отношению к ИСЭ.

В работе в качестве БРОИС исследованы NaCl, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄ и Na₂SO₄ с различными фоновыми концентрациями. Выбор указанных веществ обусловлен их составом, подчиняющимся приведенным выше требованиям, а также различным значениям pH их водных растворов.

Проанализированы градуировочные зависимости $E=f(pC_i)$ (i = катион лидокаина), а также электродные характеристики индикаторного электрода: крутизна электродной функции (S , мВ/рС), интервал линейности градуировочного графика (ИЛГГ, ед. рС), предел обнаружения (ПО, моль/л). В качестве индикаторного использован электрод с жидкостной мембраной на основе ТФБТБА.

3.1 Выбор БРОИС для ионометрического определения лидокаина гидрохлорида

Лидокаина гидрохлорид – 2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилида гидрохлорид или α -диэтиламино-2,6-диметилацетанилида гидрохлорид – имеет следующее строение:



Основность алифатических аминов значительно выше, чем ароматических, поэтому лидокаина гидрохлорид протонируется преимущественно по аминогруппе боковой цепи. В результате этого лидокаина гидрохлорид переходит в устойчивую солевую форму, в составе которого имеется катион четвертичного аммониевого основания, и его наличие можно определить ионометрически.

Применение в качестве БРОИС растворов гидрофосфата натрия и дигидрофосфата натрия оказалось неэффективным. Так, значения крутизны электродной функции $E = f(pC_i)$ ($70 \div 78$ мВ/рС) на фоне $0,005 - 0,02$ М гидрофосфата натрия существенно превышает теоретические показатели для однозарядных ионов; электродная функция подчиняется уравнению Нернста лишь в интервале $2 \div 3$ ед. рС (табл. 3.1, рис. 3.1). Вероятно, достаточно высокие значения рН водных растворов гидрофосфата натрия ($0,005$ М Na_2HPO_4 : рН = 9,45; $0,02$ М Na_2HPO_4 : рН = 8,75) способствуют протеканию реакции нейтрализации гидрохлорида лидокаина с образованием третичного амина. В результате катион четвертичного аммониевого основания либо полностью исчезает, либо его концентрация в растворе существенно уменьшается.

рН водных растворов дигидрофосфата натрия ($0,005 - 0,02$ М) близко к нейтральной реакции среды: $6,94 - 7,21$. Это ведет к тому, что интервал линейности градуировочного графика увеличивается сначала до $2 \div 4$, а затем и до $2 \div 5$ ед. рС ед. рС (табл. 3.1, рис. 3.2). Значение крутизны варьируется в пределах $39 \div 49$ мВ/рС, хотя в исследуемых растворах присутствует однозарядный катион. Также следует отметить и немонотонный характер

изменения величины S при увеличении концентрации дигидрофосфата натрия.

На фоне сульфата и хлорида натрия (0,005 – 0,02М) получены удовлетворительные электрохимические характеристики (табл. 3.1, рис. 3.3., рис. 3.4), позволяющие ионометрически определять содержание лидокаина гидрохлорида в водных растворах. Однако более стабильные электродные параметры и близость величины крутизны электродной функции к теоретическому значению для однозарядных ионов оказались при использовании сульфата натрия. Поэтому дальнейшие исследования проводили с применением в качестве БРОИС $1,0 \cdot 10^{-2}$ М раствора сульфата натрия, на фоне которого интервал линейности градиуровочного графика составляет $2 \div 5$ ед. рС, величина крутизны электродной функции ($51 \div 53$ мВ/рС), нижний предел обнаружения составляет $4 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Ионная сила растворов равна 0,03.

Таблица 3.1 – Характеристики ИСЭ для определения лидокаина на фоне различных БРОИС

БРОИС, его концентрация, моль/л		Характеристики ИСЭ		
		S , мВ/рС	ИЛГГ, ед. рС	ПО, моль/л
Na ₂ HPO ₄	$5,0 \cdot 10^{-3}$	74 ± 1	$2,0 \div 3,0$	$3 \cdot 10^{-4}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	78 ± 1	$2,0 \div 3,0$	$3 \cdot 10^{-4}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	70 ± 1	$2,0 \div 3,0$	$3 \cdot 10^{-4}$
NaH ₂ PO ₄	$5,0 \cdot 10^{-3}$	49 ± 1	$2,0 \div 4,0$	$2 \cdot 10^{-5}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	39 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$2 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	48 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$3 \cdot 10^{-6}$
NaCl	$5,0 \cdot 10^{-3}$	48 ± 2	$2,0 \div 4,0$	$1 \cdot 10^{-5}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	49 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$4 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	46 ± 2	$2,0 \div 5,0$	$1 \cdot 10^{-5}$
Na ₂ SO ₄	$5,0 \cdot 10^{-3}$	51 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$3 \cdot 10^{-6}$
	$1,0 \cdot 10^{-2}$	53 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$4 \cdot 10^{-6}$
	$2,0 \cdot 10^{-2}$	53 ± 2	$2,0 \div 5,0$	$3 \cdot 10^{-6}$

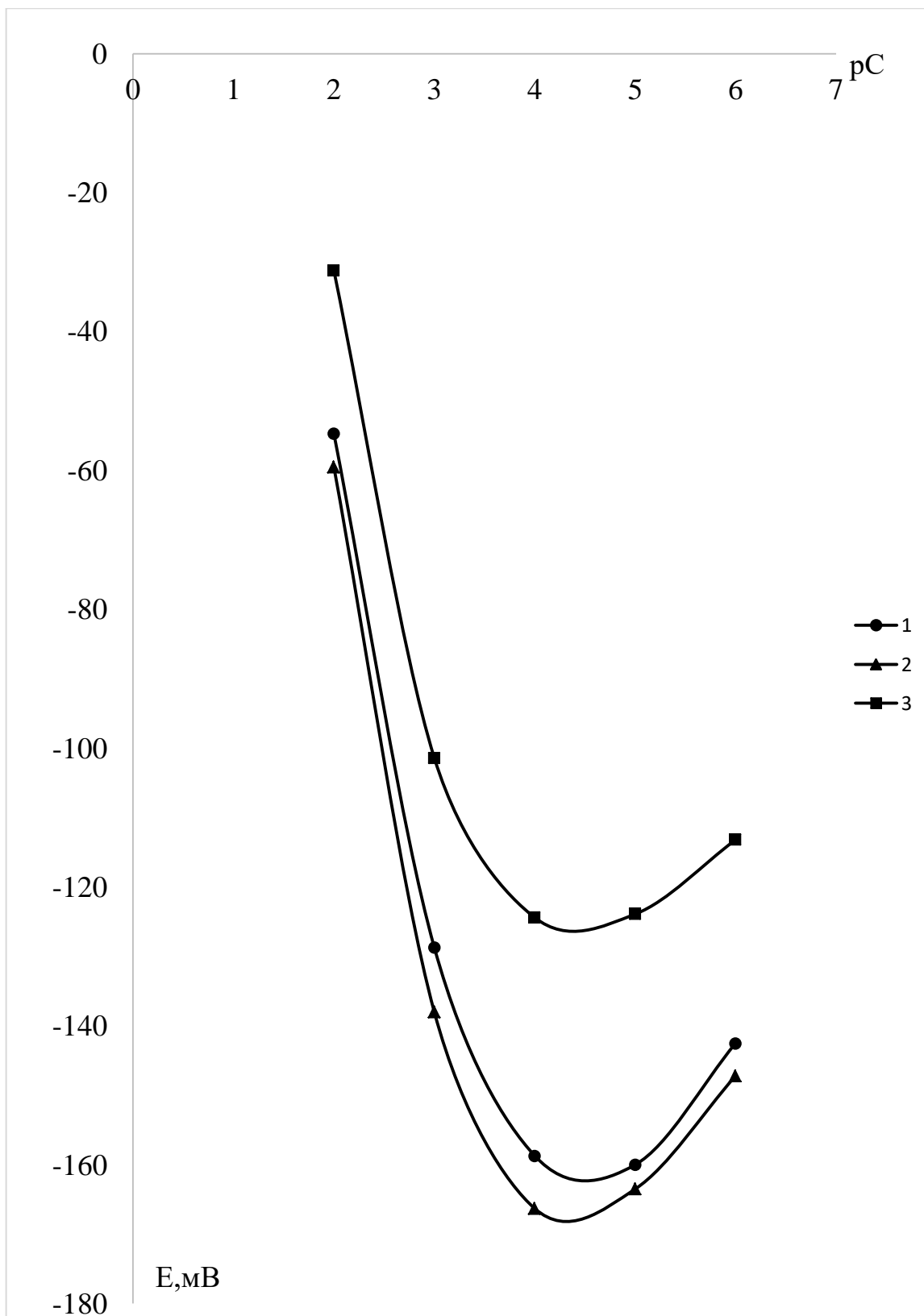


Рисунок 3.1 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от pC лидокаина на фоне $5,0 \cdot 10^{-3}$ (1), $1,0 \cdot 10^{-2}$ (2), $2,0 \cdot 10^{-2}$ (3) моль/л Na_2HPO_4

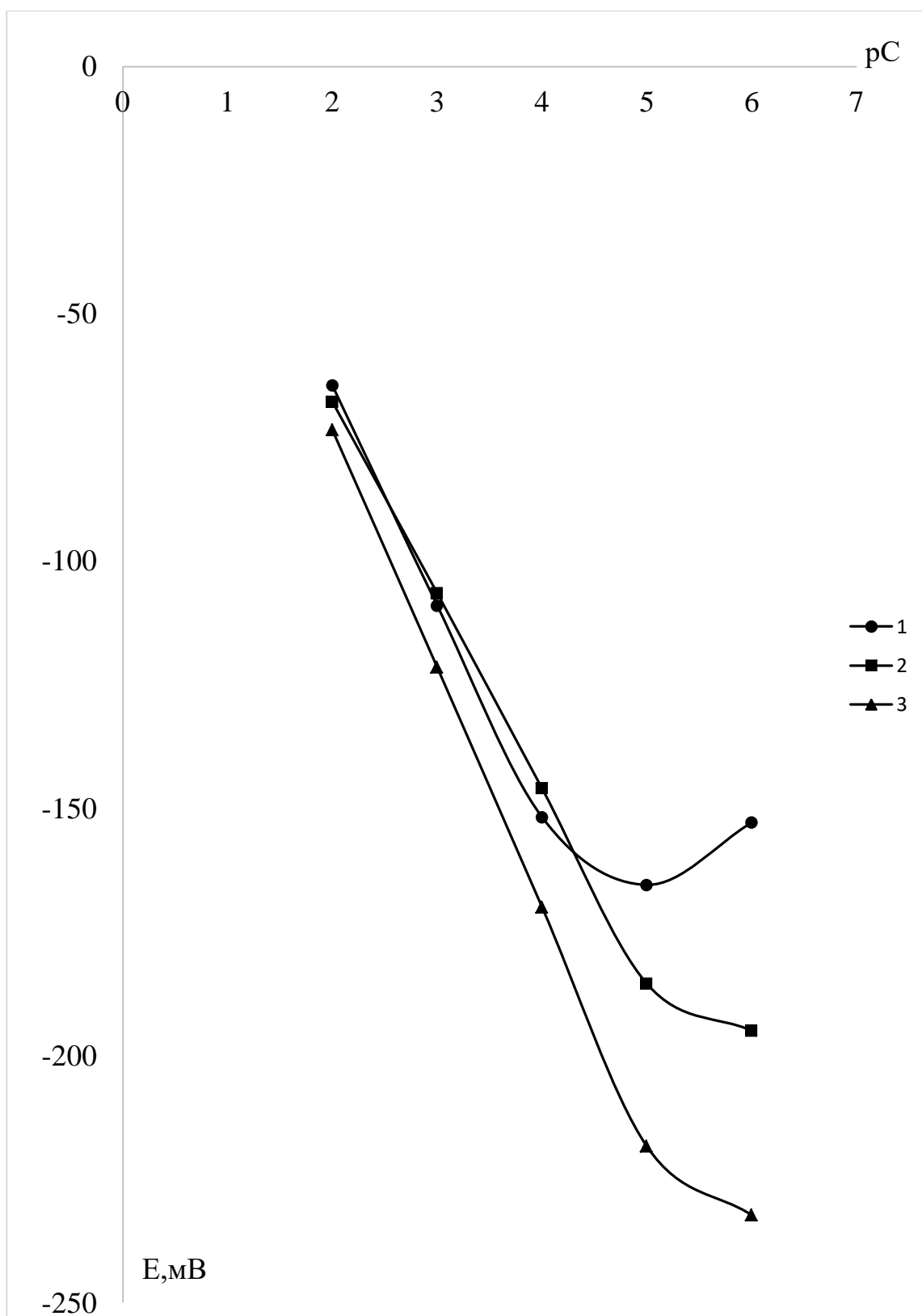


Рисунок 3.2 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от рС лидокаина на фоне $5,0 \cdot 10^{-3}$ (1), $1,0 \cdot 10^{-2}$ (2), $2,0 \cdot 10^{-2}$ (3) моль/л NaH_2PO_4

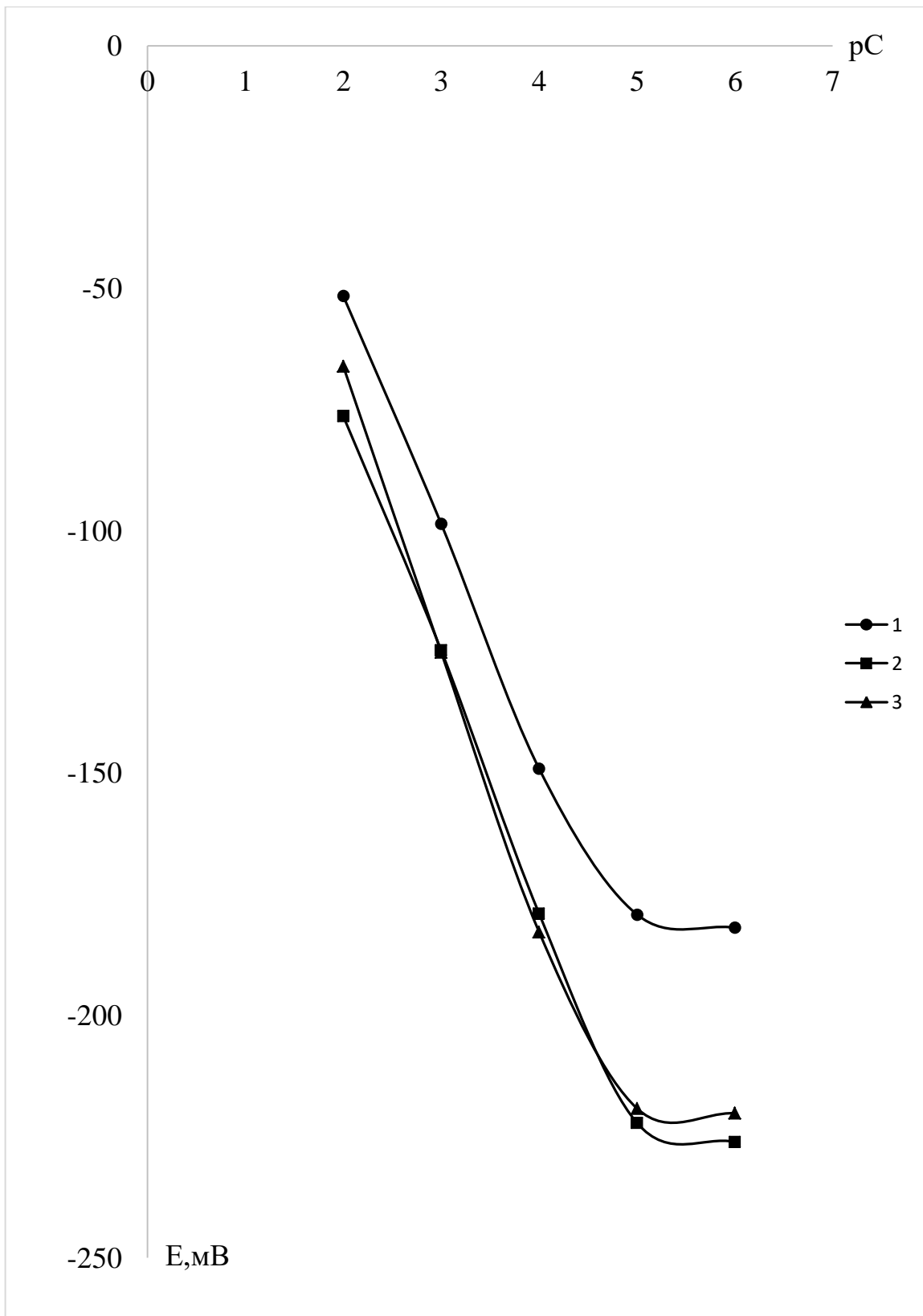


Рисунок 3.3 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от pC лидокаина на фоне $5,0 \cdot 10^{-3}$ (1), $1,0 \cdot 10^{-2}$ (2), $2,0 \cdot 10^{-2}$ (3) моль/л NaCl

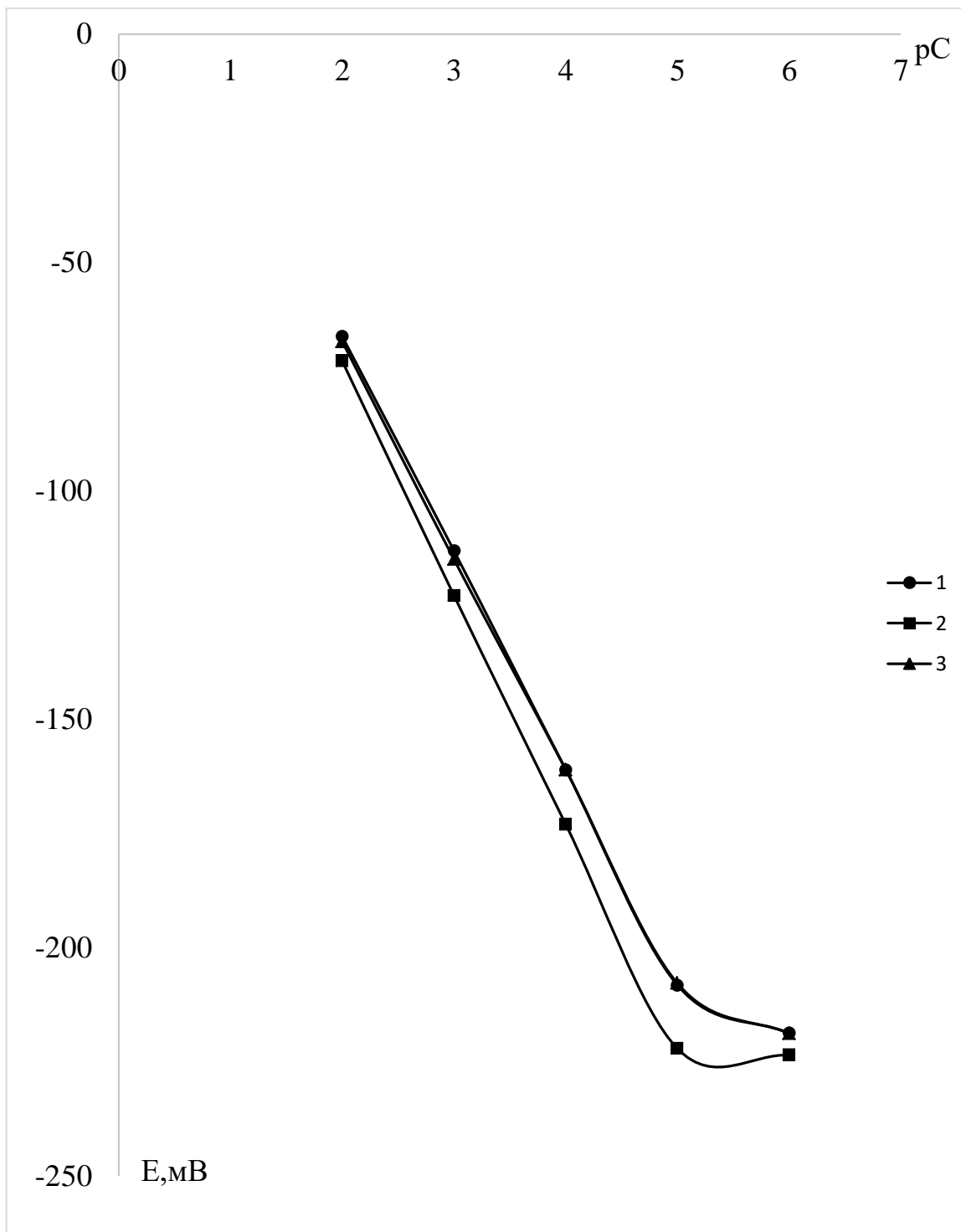


Рисунок 3.4 - Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от рС лидокаина на фоне $5,0 \cdot 10^{-3}$ (1), $1,0 \cdot 10^{-2}$ (2), $2,0 \cdot 10^{-2}$ (3) моль/л Na_2SO_4

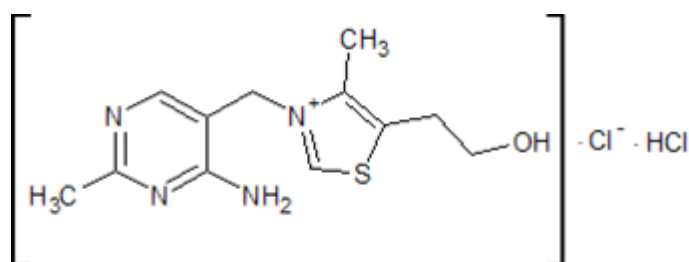
3.2 Изучение селективности определения лидокаина в присутствии посторонних компонентов

В данной работе планировалось изучение возможности ионометрического определения лидокаина в некоторых лекарственных витаминных препаратах, в состав которых, наряду с лидокаином в большинстве случаев входят: тиамин хлорид (витамин В₁), пиридоксин гидрохлорид (витамин В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂). Поэтому исследована селективность определения лидокаина в присутствии указанных веществ.

В качестве БРОИС использовали Na₂SO₄ с его фоновой концентрацией $1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Проанализированы градуировочные зависимости $E = f(pC_i)$ (i – катион лидокаина) и электрохимические характеристики индикаторного электрода в отсутствии и при наличии посторонних веществ. Содержание последних в исследуемых растворах сопоставимо с их концентрациями в лекарственных препаратах.

3.2.1 Изучение селективности ионометрического определения лидокаина гидрохлорида в присутствии тиамина хлорида

Тиамин хлорид – 3-[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-5-(2-оксиэтил)-4-метил-тиазолий хлорид гидрохлорид или 4-метил-5β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолий хлорида гидрохлорид – имеет следующее строение:



Тиамин является солью, образование которой обусловлено наличием четвертичного азота тиазолового цикла и основными свойствами азота пиримидинового цикла. Центром протонирования выступает атом азота пиримидинового кольца ($pK = 4,8$), а не группа NH_2 . Атом азота в тиазольном фрагменте имеет положительный заряд (ониевый ион) и легко присоединяет анионы (Cl^- или Br^-). В нейтральной среде ($0,01M Na_2SO_4$) присутствует катион с зарядом $2+$.

В отсутствии витамина B_1 электродная функция $E = f(pC_i)$ подчиняется уравнению Нернста в интервале $2 \div 5$ ед. pC , крутизна электродной функции 51 ± 1 мВ/ pC . При введении в анализируемый раствор тиамина гидрохлорида в количестве $2,9 \cdot 10^{-3} - 2,5 \cdot 10^{-2}$ моль/л электрохимические характеристики практически не изменяются, что свидетельствует об отсутствии мешающего влияния компонента на определение лидокаина гидрохлорида (табл. 3.2, рис. 3.5). Хотя следует отметить некоторое уменьшение величины крутизны электродной функции до 45-46 мВ/ pC . Очевидно, гидрофобность лидокаина гидрохлорида гораздо выше гидрофобности тиамина хлорида, вследствие этого избирательность ИСЭ к постороннему компоненту практически отсутствует.

Таблица 3.2 – Характеристики ИСЭ для определения лидокаина гидрохлорида на фоне различных концентраций тиамина хлорида

Концентрация витамина B_1 , моль/л	Характеристики ИСЭ		
	S, мВ/ pC	ИЛГГ, ед. pC	ПО, моль/л
0	51 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$4 \cdot 10^{-6}$
$2,9 \cdot 10^{-3}$	46 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$4 \cdot 10^{-6}$
$5,7 \cdot 10^{-3}$	45 ± 2	$2,0 \div 5,0$	$4 \cdot 10^{-6}$
$1,3 \cdot 10^{-2}$	45 ± 2	$2,0 \div 5,0$	$4 \cdot 10^{-6}$
$2,5 \cdot 10^{-2}$	45 ± 1	$2,0 \div 5,0$	$4 \cdot 10^{-6}$

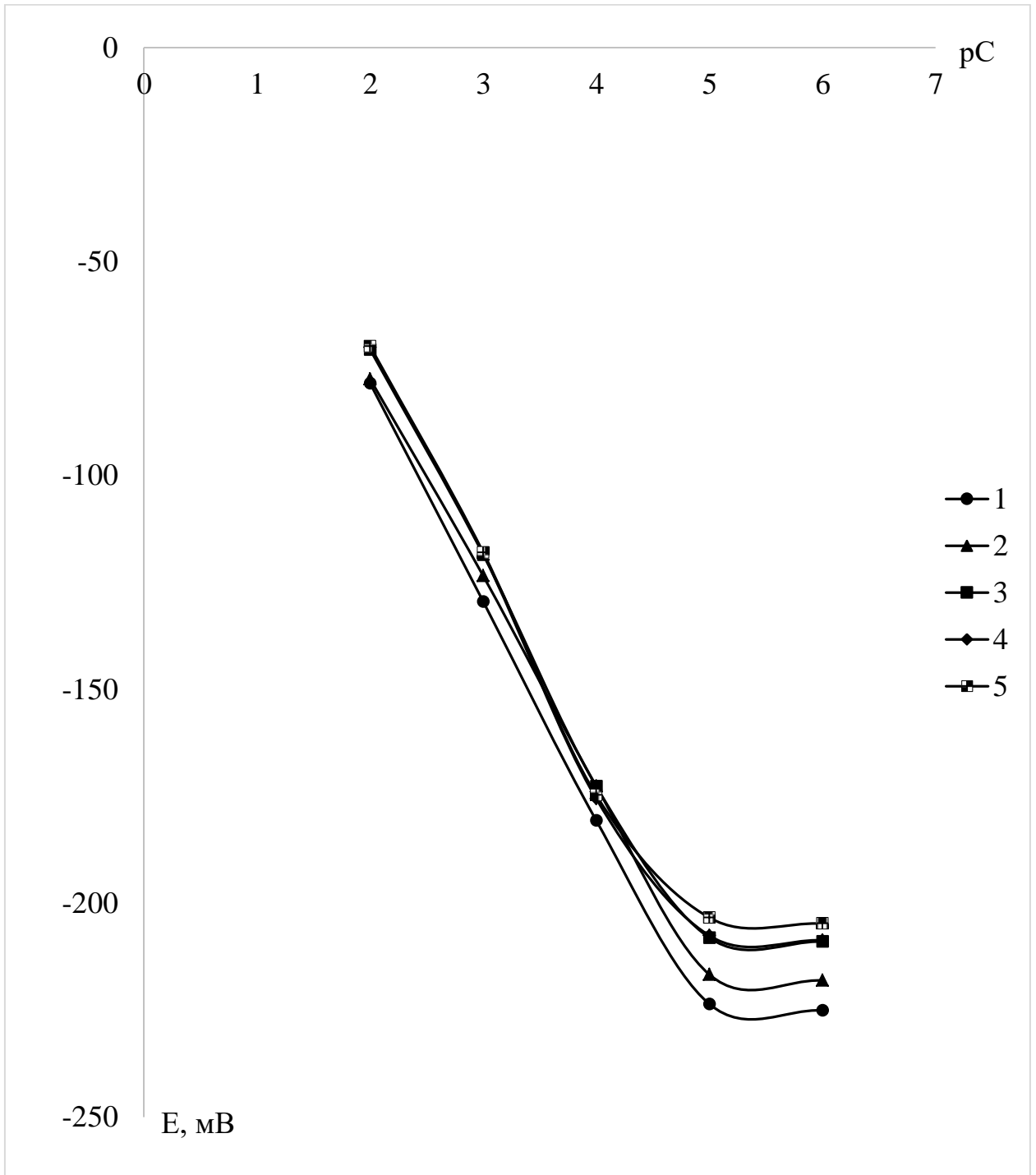
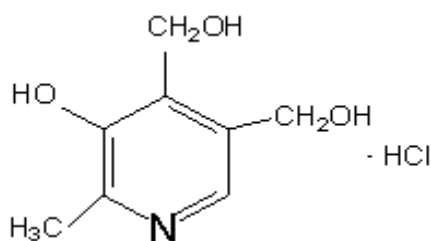


Рисунок 3.5 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от pC лидокаина в отсутствии (1) и на фоне $2,9 \cdot 10^{-3}$ (2); $5,7 \cdot 10^{-3}$ (3); $1,3 \cdot 10^{-2}$ (4); $2,5 \cdot 10^{-2}$ (5) моль/л тиамин хлорида

3.2.2 Изучение селективности ионометрического определения лидокаина гидрохлорида в присутствии пиридоксина гидрохлорида

Пиридоксин гидрохлорид – 2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридоксина гидрохлорид имеет следующее строение:



В отсутствие витамина В₆ электродная функция $E = f(pC_i)$ подчиняется уравнению Нернста в интервале 2 ÷ 5 ед. рС, крутизна электродной функции 52 ± 1 мВ/рС. При введении в анализируемый раствор пиридоксина гидрохлорида в количестве $5,8 \cdot 10^{-3} - 4,9 \cdot 10^{-2}$ моль/л электродные характеристики практически не изменяются, что свидетельствует об отсутствии мешающего влияния компонента на определение лидокаина гидрохлорида (табл. 3.3, рис. 3.6).

Таблица 3.3 – Характеристики ИСЭ для определения лидокаина гидрохлорида на фоне различных концентраций пиридоксина гидрохлорида

Концентрация витамина В ₆ , моль/л	Характеристики ИСЭ		
	S, мВ/рС	ИЛГГ, ед. рС	ПО, моль/л
0	52 ± 1	2,0 ÷ 5,0	$4 \cdot 10^{-6}$
$5,8 \cdot 10^{-3}$	49 ± 1	2,0 ÷ 5,0	$4 \cdot 10^{-6}$
$1,4 \cdot 10^{-2}$	49 ± 1	2,0 ÷ 5,0	$4 \cdot 10^{-6}$
$2,7 \cdot 10^{-2}$	48 ± 1	2,0 ÷ 5,0	$4 \cdot 10^{-6}$
$4,9 \cdot 10^{-2}$	48 ± 1	2,0 ÷ 5,0	$4 \cdot 10^{-6}$

Пиридоксин гидрохлорид обладает малым сродством к органической фазе мембраны индикаторного электрода из-за своей высокой гидрофильности, которая обуславливается наличием в молекуле одной фенольной и двух спиртовых группами.

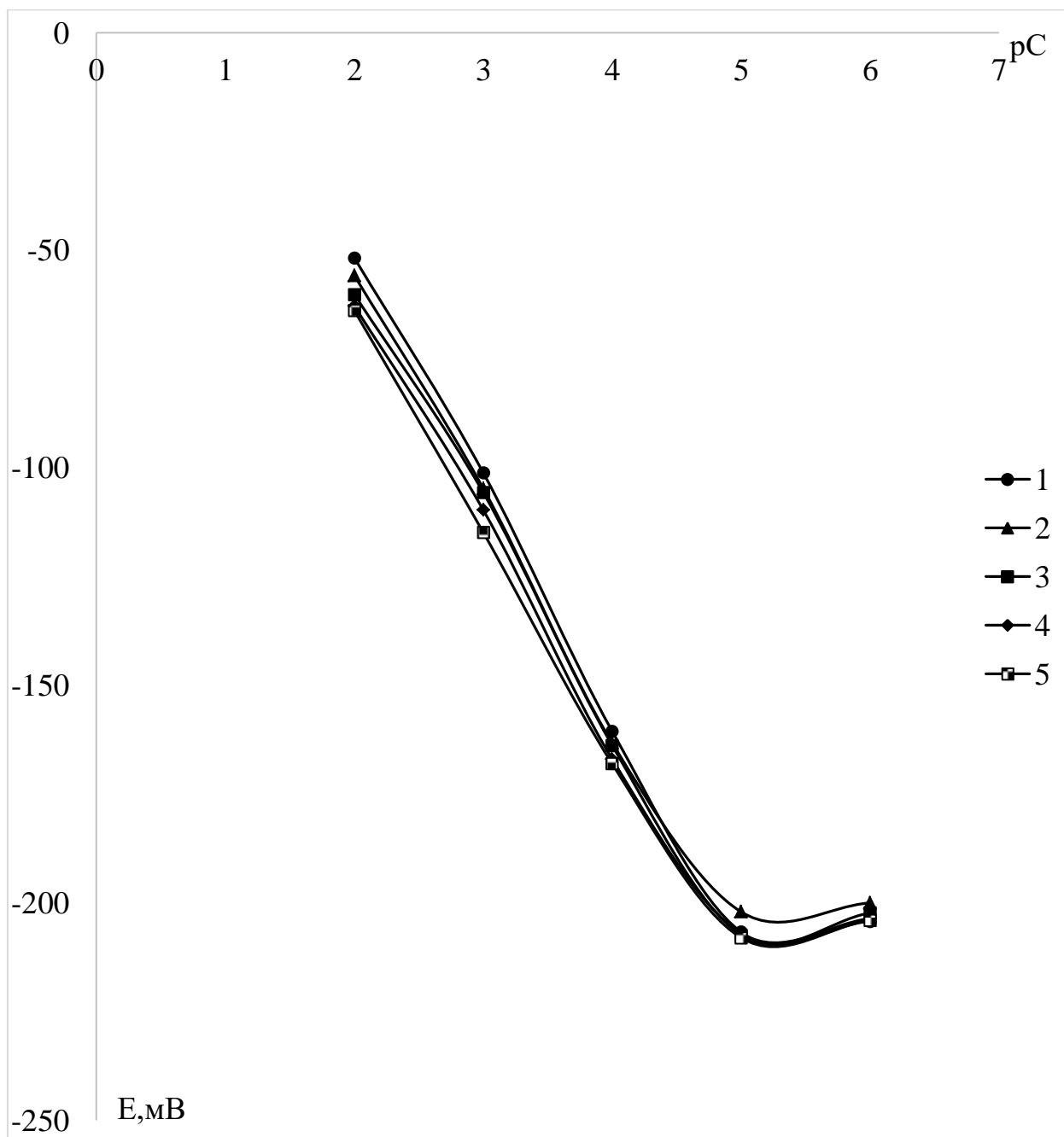
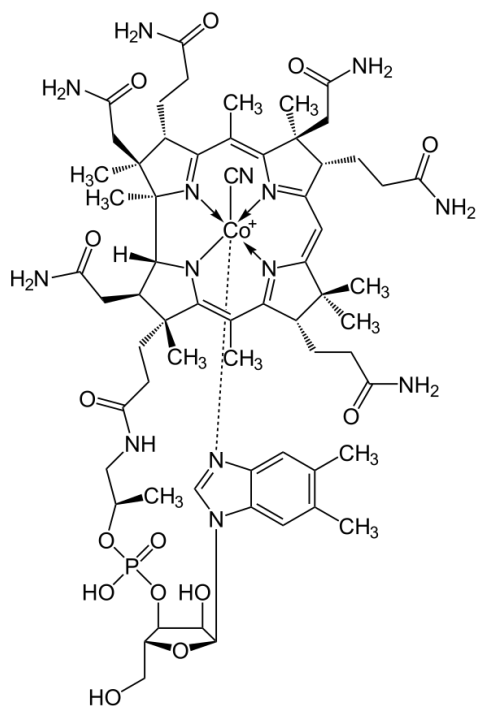


Рисунок 3.6 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от рС лидокаина в отсутствии (1) и на фоне $5,8 \cdot 10^{-3}$ (2); $1,4 \cdot 10^{-2}$ (3); $2,7 \cdot 10^{-2}$ (4); $4,9 \cdot 10^{-2}$ (5) моль/л пиридоксина гидрохлорида

3.2.3 Изучение селективности ионометрического определения лидокаина гидрохлорида в присутствии цианокобаламина

Цианокобаламин – альфа-(5,6-диметилбензимидазолил) кобамид цианид – имеет следующее строение:



В отсутствие витамина B_{12} крутизна электродной функции $E = f(pC_i)$ составляет 52 ± 1 мВ/рС, интервал линейности $2 \div 5$ ед. рС. При введении в раствор лидокаина гидрохлорида цианокобаламина в количестве $7,3 \cdot 10^{-6} - 6,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л электрохимические характеристики практически не изменяются (рис. 3.7, табл. 3.4). Это означает, что витамин B_{12} , содержащий амидные группы, основность которых ничтожно мала, в среде данного состава не способен образовывать гидрофобные соединения. Поэтому присутствие в исследуемом растворе цианокобаламина ни коем образом не сказывается на величинах электродных параметров.

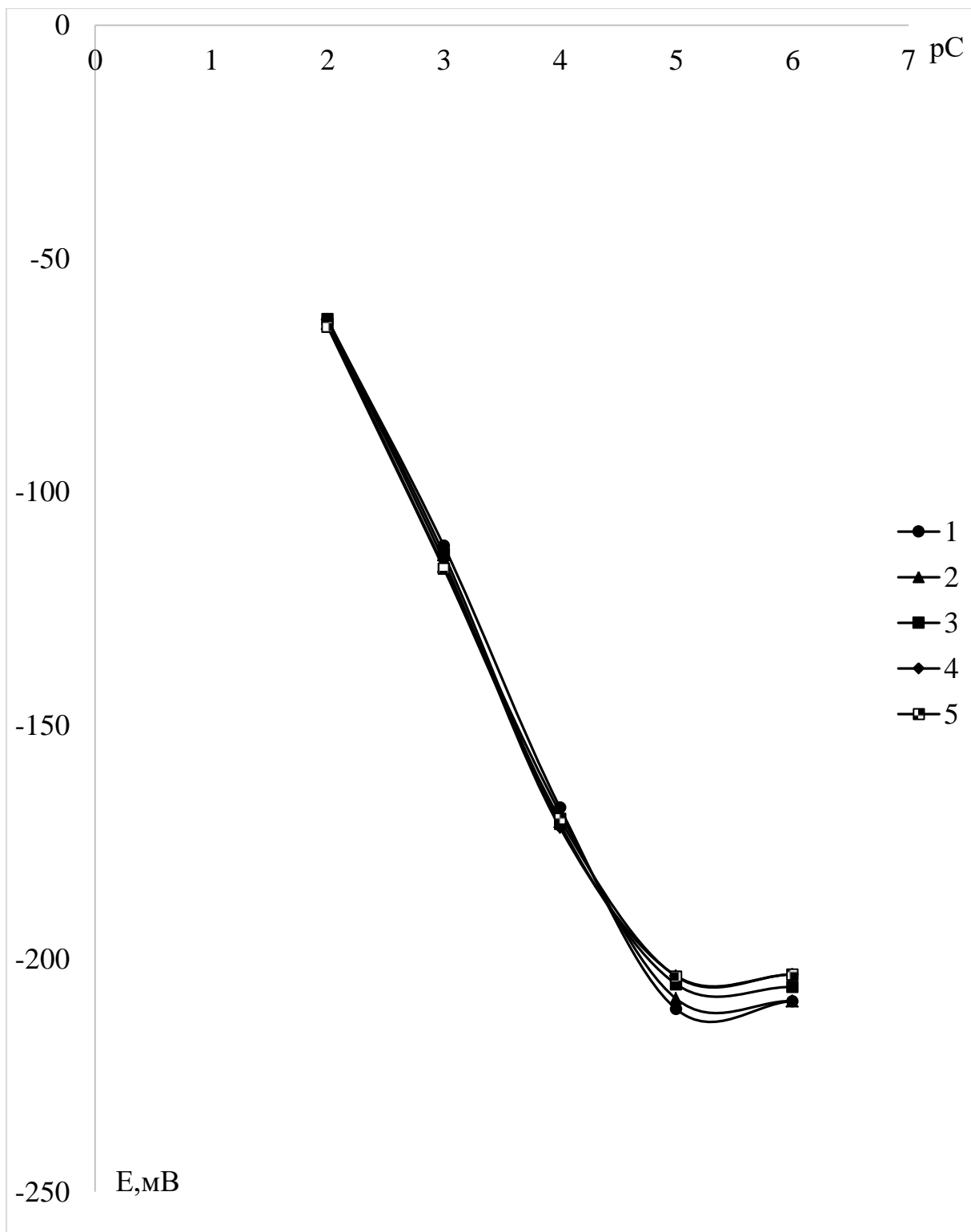


Рисунок 3.7 – Зависимость потенциала ИСЭ на основе ТБАТФБ от pC лидокаина в отсутствии (1) и на фоне $7,3 \cdot 10^{-6}$ (2); $1,4 \cdot 10^{-5}$ (3); $3,4 \cdot 10^{-5}$ (4); $6,2 \cdot 10^{-5}$ (5) моль/л цианокобаламина

Таблица 3.4 – Характеристики ИСЭ для определения лидокаина гидрохлорида на фоне различных концентраций цианокобаламина

Концентрация витамина В ₁₂ , моль/л	Характеристики ИСЭ		
	S, мВ/рС	ИЛГГ, ед. рС	ПО, моль/л
0	52 ± 1	2,0 ÷ 5,0	4 · 10 ⁻⁶
7,3 · 10 ⁻⁶	48 ± 1	2,0 ÷ 5,0	4 · 10 ⁻⁶
1,4 · 10 ⁻⁵	47 ± 2	2,0 ÷ 5,0	4 · 10 ⁻⁶
3,4 · 10 ⁻⁵	47 ± 1	2,0 ÷ 5,0	4 · 10 ⁻⁶
6,2 · 10 ⁻⁵	46 ± 1	2,0 ÷ 5,0	4 · 10 ⁻⁶

3.3 Определение лидокаина в искусственно приготовленных растворах и лекарственных препаратах

Анализ искусственно приготовленных растворов и лекарственных препаратов на содержание в них лидокаина гидрохлорида проводили с помощью метода «ограничивающих растворов». Его суть заключается в следующем. Сначала измеряется разность потенциалов электродов в градуировочном растворе меньшей концентрации (E_H) потенциалоопределяющих ионов, затем в исследуемом (E_X) и после в градуировочном растворе с большей концентрацией (E_B). Концентрация основного компонента (C_X) рассчитывается по формуле:

$$\lg C_X = \frac{E_B - E_X}{E_B - E_H} \cdot (pC_B - pC_H) - pC_B \quad (1)$$

где E_X – разность потенциалов электродов в исследуемом растворе, мВ;

E_B – разность потенциалов электродов в градуировочном растворе с большей концентрацией (верхний раствор), мВ;

E_H – разность потенциалов электродов в градуировочном растворе с меньшей концентрацией (нижний раствор), мВ;

pC_B – показатель концентрации верхнего градуировочного раствора;

pC_H – показатель концентрации нижнего градуировочного раствора.

Искусственно приготовленные и градуировочные растворы ($C_B = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $C_H = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) готовили на фоне 0,01М сульфата натрия. Концентрация потенциалопределяющего иона в искусственно приготовленных растворах была постоянной ($1,72 \cdot 10^{-3}$ моль/л), концентрация постороннего компонента соответствовала его содержанию в лекарственных препаратах.

Ход определения лидокаина гидрохлорида в искусственно приготовленных растворах. Предварительно готовили раствор с известной концентрацией основного компонента ($C_x = 1,72 \cdot 10^{-3}$ моль/л): в мерную колбу вместимостью 25,0 мл добавляли 4,3 мл 10^{-2} М лидокаина гидрохлорида и доводили объём раствора до метки $1 \cdot 10^{-2}$ М Na_2SO_4 . Далее отбирали по 5,0 мл полученного и градуировочных растворов и измеряли разность потенциалов электродов. Для анализа растворов в присутствии посторонних компонентов к 5,0 мл исследуемого раствора дополнительно вводили 210 мкл 0,148 М тиамин хлорида (или 210 мкл 0,296 М пиридоксин гидрохлорида, или 210 мкл $3,7 \cdot 10^{-4}$ М цианокобаламина) и измеряли разность потенциалов электродов.

Так, например, при анализе раствора лидокаина гидрохлорида в присутствии тиамин хлорида были получены следующие результаты:

$$C_H = 10^{-3} \text{ моль/л} \qquad E_H = -129,6 \text{ мВ}$$

$$C_X = ? \qquad E_X = -116,5 \text{ мВ}$$

$$C_B = 10^{-2} \text{ моль/л} \qquad E_B = -73,5 \text{ мВ}$$

$$\lg C_X = \frac{-73,5 + 116,5}{-73,5 + 129,6} \cdot (2 - 3) - 2 = -2,77$$

$$C_X = 10^{-2,77} = 1,71 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л.}$$

Результаты ионометрического определения лидокаина гидрохлорида в искусственно приготовленных растворах представлены в таблице 3.5. Очевидно, что найденное значение концентрации потенциалопределяющего иона соответствует введенному количеству. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,022. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии мешающего влияния тиамин хлорида, пиридоксина гидрохлорида, цианокобаламина на результаты анализа.

Таблица 3.5 – Результаты определения содержания лидокаина в искусственно приготовленных растворах (n = 5, P = 0,95)

Введено, моль/л		Найдено лидокаина гидрохлорида, моль/л	S _r
Лидокаина гидрохлорида	Постороннего вещества		
$1,72 \cdot 10^{-3}$	-	$(1,70 \pm 0,02) \cdot 10^{-3}$	0,01
$1,72 \cdot 10^{-3}$	Тиамин хлорид: $5,92 \cdot 10^{-3}$	$(1,71 \pm 0,04) \cdot 10^{-3}$	0,019
$1,72 \cdot 10^{-3}$	Пиридоксин гидрохлорид: $1,2 \cdot 10^{-2}$	$(1,68 \pm 0,05) \cdot 10^{-3}$	0,022
$1,72 \cdot 10^{-3}$	Цианокобаламин: $1,48 \cdot 10^{-5}$	$(1,70 \pm 0,04) \cdot 10^{-3}$	0,018

В качестве объектов исследования выбраны лекарственные препараты «Комбилипен» (производство ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, г.Уфа), «Комплигам В» (производство «ЗАО ФармФирма Сотекс», Россия), «Бинавит» (производство «Бинергия», Россия). Составы данных препаратов аналогичны: в 1,0 мл растворов для инъекций содержится 50,0 мг тиамин хлорида, 50,0 мг пиридоксина гидрохлорида, 0,1 мг цианокобаламина и 10,0 мг лидокаина гидрохлорида.

Ход определения лидокаина гидрохлорида в препаратах «Комбилипен», «Комплигам В» и «Бинавит». В мерную колбу вместимостью 25,0 мл помещали 1,0 мл препарата, добавляли 2,5 мл 0,1 М Na₂SO₄ и доводили объём раствора до метки дистиллированной водой. Далее отбирали по 5,0 мл полученного и градуировочных растворов и измеряли разность потенциалов электродов. Индикаторным служил ИСЭ с жидкостной мембраной на основе нитробензольного раствора ТБАТФБ.

Так, например, при анализе препарата «Комбилипен» получены следующие результаты:

$$C_H = 10^{-3} \text{ моль/л} \quad E_H = -131,9 \text{ мВ}$$

$$C_X = ? \quad E_X = -117,6 \text{ мВ}$$

$$C_B = 10^{-2} \text{ моль/л} \quad E_B = -75,9 \text{ мВ}$$

$$\lg C_X = \frac{-75,9 + 117,6}{-75,9 + 131,9} \cdot (2 - 3) - 2 = -2,75$$

$$C_X = 10^{-2,75} = 1,76 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л.}$$

$$\text{С учетом разбавления } C_X = 25 \cdot 1,76 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л} = 4,4 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л.}$$

Далее производили пересчет на массу основного компонента в 1,0 мл лекарственного препарата: $m = C \cdot V \cdot M$, где C – концентрация лидокаина гидрохлорида, моль/л; V – объём раствора, л; M – молярная масса лидокаина гидрохлорида, г/моль. $m = 4,4 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л} \cdot 1 \cdot 10^{-3} \text{ л} \cdot 234,34 \text{ г/моль} = 1,03 \cdot 10^{-2} \text{ г}$ или 10,3 мг. Таким образом, содержание лидокаина гидрохлорида в препарате «Комбилипен» равно 10,3 мг/1 мл раствора.

Результаты ионометрического определения лидокаина гидрохлорида в лекарственных препаратах представлены в таблице 3.6. Очевидно, что найденное значение содержания потенциалоопределяющего иона соответствует заявленному на упаковке. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,04.

Таблица 3.6 – Результаты определения содержания лидокаина в лекарственных препаратах (n = 5, P = 0,95)

Лекарственный препарат (В ₁ 50 мг/1 мл, В ₆ 50 мг/1 мл, В ₁₂ 0,1 мг/1 мл, лидокаин гидрохлорид 10 мг/1 мл)	Найдено лидокаина гидрохлорида, мг/1 мл	S _r
«Комбилипен»	10,3±0,3	0,03
«Комплигам В»	10,2±0,4	0,04
«Бинавит»	10,3±0,4	0,04

ВЫВОДЫ

1. Проанализированы литературные источники о свойствах и влиянии лидокаина на организм человека, методах качественного и количественного его определения.

2. Изучена возможность определения лидокаина гидрохлорида с использованием ионселективного электрода на основе ТБАТФБ на фоне различных БРОИС (NaCl , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2SO_4).

3. Установлено, что наиболее целесообразным в качестве БРОИС оказалось применение Na_2SO_4 ($C_{\text{фон.}} = 1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л). На этом фоне получена градиуровочная зависимость $E=f(pC_i)$, соответствующая катиону. Электродная функция подчиняется уравнению Нернста в интервале $2 \div 5$ ед. рС. Значение крутизны электродной функции $E=f(pC_i)$ равно 53 мВ/рС. Данный результат соответствует теоретическому значению для однозарядных ионов. Предел обнаружения равен $4 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

4. Изучена селективность определения лидокаина гидрохлорида в присутствии тиамин хлорида, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина. Экспериментально доказано, что вышеперечисленные вещества практически не влияют на определение лидокаина.

5. Содержание лидокаина гидрохлорида в искусственно приготовленных растворах и лекарственных препаратах «Комбилипен», «Компигам В», «Бинавит» установлено методом «ограничивающих растворов». Найденное значение содержания потенциалоопределяющего иона соответствует заявленному на упаковке. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,04.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / В. Г. Беликов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-Информ, 2007. – 624 с.
2. Дементьев С. П. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. – М. : БИНОМ, 2015. – 467 с.
3. Арзамасцев А. П. Фармацевтическая химия. Учебная литература для студентов фармацевтических вузов и факультетов / А. П. Арзамасцев, Э. Н. Аксенова, О. П. Андрианова, Л. И. Коваленко. – М. : ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 660 с.
4. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия / Г. А. Мелентьева, Л. А. Антонова. – М. : Медицина, 1993. – 576 с.
5. Полюдек – Фабини Р. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ / Р. Полюдек – Фабини, Т. Бейрих. – Л. : Химия, 1981. – 626 с.
6. Максютин Н. П. Методы анализа лекарств / Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко. – Киев : Здоров'я, 1984. – 224 с.
7. Ташпулатов А. Ю. Химия, технология и фармакология физиологически активных веществ / А. Ю. Ташпулатов. – Ташкент : ТашМИ, 1988. – 89 с.
8. Холодов Л. Е. Фармакокинетика, фармакодинамика и биофармация антиаритмических препаратов / Л. Е. Холодов, М. Г. Глезер, Р. В. Махарадзе. – Тбилиси : Ганатлеба, 1988. – 608 с.
9. Тиц Н. У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. У. Тиц. – М. : Лабиформ, 1997. – 960 с.
10. Богданова В. Н. Реализация научных достижений в практической фармации / В. Н. Богданова, В. Э. Сланский, А. Х. Лайпанов. – Харьков : Основа, 1991. – 151 с.

11. Шатц В. Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии / В. Д. Шатц, О. В. Сахартова. – Рига : Зинатне, 1988. – 390 с.
12. Рогова, Н. В. Количественное определение метаболита лидокаина - моноэтилглицинксиледида в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием диодно-матричного детектора / Н. В. Рогова, К. А. Кузнецова, Л. А. Смирнова, А. А. Озеров // Вестник ВолгГМУ. – 2007. – Т.23. – №3. – С. 43 – 46.
13. Кулапина, Е. Г. Ионселективные электроды для определения азотосодержащих лекарств / Е. Г. Кулапина, О. В. Барина // Журнал аналитической химии. – 2001. – Т.56. – №5. – С. 518 – 522.
14. Харитонов, С. В. Ионселективные электроды для определения лекарственных веществ / С. В. Харитонов // Успехи химии. – 2007. – Т.76. – №4. – С. 399 – 432.
15. Giahi, M. A new lidocaine-selective membrane electrode based on its sulfathizole ion-pair / M. Giahi, M. Pournaghdy, R. Rakhshae // Журнал аналитической химии. – 2009. – Т.64. – №2. – С. 210 – 215.
16. Гурьев, И. А. Проточно-инжекционное определение некоторых азотосодержащих лекарственных препаратов / И. А. Гурьев, Л. Ф. Зюзина, А. А. Шабарин // Журнал аналитической химии. – 1998. – Т.53. – №10. – С. 1098 – 1102.
17. Полуместная, К. А. Количественное определение местных анестетиков при совместном присутствии с неорганическими солями с помощью потенциометрической мультисенсорной системы / К. А. Полуместная, А. В. Паршина, О. В. Бобрешова, К. Ю. Янкина // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2010. – Т.10. – №4. – С. 643 – 646.

18. Евтухова, Е. Н. Вольтамперметрическое определение лидокаина гидрохлорида / Е. Н. Евтухова, Л. В. Пашкова // Медицина и образование в Сибири. – 2007. – №3. – С. 19 – 22.

19. Norousi P. Application of fast Fourier transforms in some advanced electroanalytical methods / P. Norousi, M. R. Ganjali, M. Dinarvand, P. Daneshgar, A. A. Saboyri // *Analytica Chimica Acta*. – 2007. – Vol. 590. – N 1. – P. 74 – 80.

20. Сараваева О. А. Изучение кинетики разложения некоторых местноанестезирующих веществ в различных лекарственных формах / О. А. Сараева // Автореферат диссертации. – Тюмень. 2006. – 21 с.

21. Rojas F. S. Methods for the determination of local anesthetic agents / F. S. Rojas, B. C. Ojeda // *Analytica Chimica Acta*. – 2009. – Vol. 635. – N 2. – P. 22 – 26.