Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С.М. Марчишин

УДК 543.8:547.435

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІДОКАЇНУ ТА ТРИМЕКАЇНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ N-ОКСИДУВАННЯ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТНОЮ КИСЛОТОЮ

©М.Є. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: описано непрямий титриметричний метод визначення лідокаїну та тримекаїну, який ґрунтується на окисненні їх надлишком пероксомоносульфатної кислоти в слаболужному середовищі з наступним визначенням надлишку окисника йодометричним методом. Встановлено, що найбільша швидкість окиснення обидвох лікарських речовин пероксомоносульфатною кислотою спостерігається при pH 8,5-9,3, а реакція завершується через 1 хв. Запропонований метод дозволяє визначати препарати в їх субстанціях та лікарських формах. Методика характеризується простотою, експресністю та задовільною точністю.

Ключові слова: лідокаїн, тримекаїн, кількісне визначення, пероксомоносульфатна кислота.

Вступ. Лідокаїн (діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид) та його вітчизняний аналог тримекаїн (діетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид) широко застосовують у стоматології, офтальмології, хірургії як місцевоанестезуючі засоби. Вони викликають поверхневу, спинномозкову, термінальну, інфільтраційну, провідникову, перидуральну анестезію. Лідокаїн як антиаритмічний засіб також використовують в кардіології [5, 6, 12].

Лідокаїн та тримекаїн виробляють у вигляді субстанцій: гідрохлоридів (гідратів чи безводних солей) або основ (лідокаїн), ін'єкційних розчинів, розчинів для зовнішнього застосування, що перебувають під тиском, та очних крапель [12]. Лідокаїн входить до складу ряду комбінованих препаратів – антисептичного розчину "Діоксизоль", вушних крапель "Отіпакс", гелів "Дентінокс", "Камістад", а тримекаїн – до аерозольного препарату "Цимезоль" тощо.

Державна Фармакопея України та Європейська 4-го видання рекомендують проводити кількісне визначення лідокаїну в субстанціях методом алкаліметрії потенціометрично [3, 26], фармакопеї Великобританії та Міжнародна – методом неводної ацидиметрії [2, 13, 25]; вміст основної речовини в субстанції тримекаїну за чинною АНД визначають методом ацидиметрії [20]. Для кількісного визначення препаратів у розчинах для ін'єкцій застосовують метод прямої УФ-спектрофотометрії [21].

У літературних джерелах наведені й інші методики кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну: аргентометрії, меркуриметрії [11], потенціометричного титрування з використанням іоноселективних електродів [8, 9], пероксикислотометрії [1], броматометричного титрування [15], екстракційної фотометрії [16, 17], фотометрії із застосуванням реакції окиснення [18], хроматографічного аналізу [19, 22-24, 27].

Метою даного дослідження було опрацювання нового оксидиметричного методу кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну з використанням як окисника пероксомоносульфатної кислоти. Перевагами запропонованого методу є можливість здійснення аналізу за біологічно активною частиною молекули, задовільна точність та відтворюваність, а також можливість визначення значно меншої кількості препаратів, ніж методом неводного титрування чи алкаліметрії. Він не вимагає застосування дорогих стандартних зразків та обладнання, простий та швидкий у виконанні. Опрацьовані методики дозволяють проводити аналіз за допомогою нешкідливих реактивів, покращити санітарний стан і безпеку роботи в аптеках і контрольно-аналітичних лабораторіях, не чинити шкідливого впливу на навколишнє середовище.

Як окисник використовували "Оксон" – потрійну сіль ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) виробництва фірми "DuPont". Активнодіючою її речовиною є калієва сіль пероксомоносульфатної кислоти (кислоти Каро) $KHSO_5$. Вибір реагенту зумовлений його доступністю, задовільною розчинністю у воді, високою оксидаційною здатністю ($\varphi^\circ_{HSO_5^-/HSO_4^-}$ = 1,44 В), а також достатньою стійкістю під час застосування та зберігання [7, 14].

Методи дослідження. Запропонований метод ґрунтується на кількісному окисненні лідокаїну та тримекаїну двократною кількістю пероксомоносульфатної кислоти у слаболужному середовищі. Встановлено, що окисно-відновна взаємодія відбувається стехіометрично: на 1 моль кожного препарату витрачається 1 моль

$KHSO_5$. Продуктом реакції є відповідний N-оксид. На рисунку 1 наведена схема процесу окиснення третинного амінного нітрогену лідокаїну та тримекаїну моноаніоном кислоти Каро.

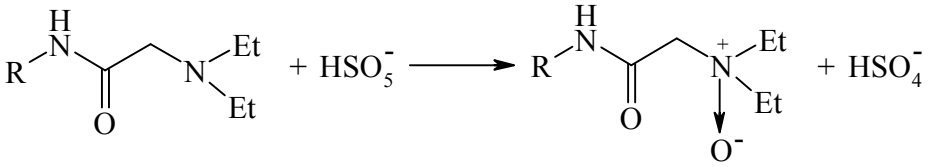

Рис. 1. **Схема окиснення лідокаїну та тримекаїну моноаніоном кислоти Каро.**

Надлишок непрореагованої пероксомоносульфатної кислоти визначали методом йодометричного титрування:

$$KHSO_5 + 2HCl + 2KI = KHSO_4 + 2KCl + I_2 + H_2O$$

$$HSO_5^- + 2H^+ + 3I^- = HSO_4^- + I_3^- + H_2O$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 = 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Експериментально встановлені оптимальні умови оксидиметричного визначення кожного з препаратів. Для цього вивчали кінетику взаємодії досліджуваних речовин з кислотою Каро залежно від pH середовища. Готували розчини препаратів заданої концентрації – 0,01 моль/л: точні наважки субстанцій фармакопейної чистоти розчиняли у 100,0 мл дистильованої води. Як титрант використовували виготовлений із фіксаналу стандарт-титру 0,02 моль/л розчин натрій тіосульфату. Для створення та підтримки необхідного pH середовища в інтервалі 4,5-11,0 застосовували 0,2 моль/л фосфатні та 0,05 моль/л боратні буферні розчини [10]. Робочий 0,02 моль/л розчин кислоти Каро готували за точною наважкою, яку розчиняли у 70 мл дистильованої води і доводили нею до позначки 100,0 мл.

pH розчинів вимірювали за допомогою скляного електрода ЭСЛ–43–07 на йономірі лабораторному "Иономер И–130" в парі з насиченим

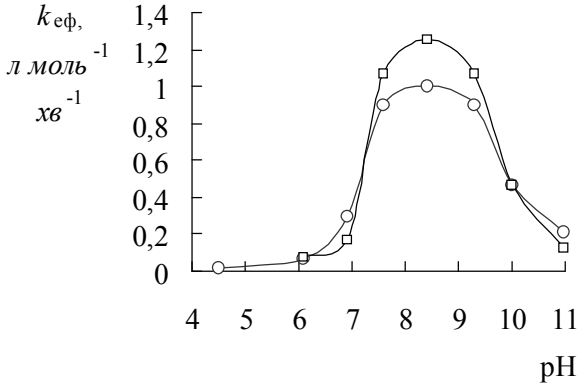

Рис. 2. **Залежність ефективної константи швидкості реакції окиснення лідокаїну (1) та тримекаїну (2) пероксомоносульфатною кислотою від pH середовища. *с(А)=1•10^{-3}моль/л; с(ПМСК)=2•10^{-3}моль/л.***

калій хлоридом хлоридосрібним електродом ЭВЛ–1М3.1. Густину розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій та вміст вологи в субстанції лідокаїну гідрохлориду визначали за ДФУ [4]. Субстанцію тримекаїну гідрохлориду висушували при температурі 105 ^{0}C до постійної маси [20].

Методика вивчення кінетики реакції N-оксидування. За допомогою піпетки відбирали 10 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро і переносили в мірну колбу на 100 мл, додавали 20 мл буферної суміші, 10,0 мл 0,01 моль/л розчину препарату (лідокаїну або тримекаїну), вмикали секундомір, доводили об'єм колби дистильованою водою до 100,0 мл і ретельно перемішували. Через певні проміжки часу, які відраховували за секундоміром, за допомогою піпетки відбирали 10 мл одержаної суміші й переносили у конічну колбу для титрування, підкислювали 2 мл 0,1 моль/л розчину хлоридної кислоти, додавали 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод відтитровували 0,02 моль/л титрованим розчином натрій тіосульфату за присутності крохмалю.

Результати дослідів показали, що N-оксидування обидвох препаратів найшвидше перебігає при pH 8,5-9,3 (рис. 2). За цих умов процес окиснення завершується за час, який не перевищує однієї хвилини.

Аналізували субстанції лідокаїну та тримекаїну і готові лікарські форми, а саме: розчин лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій по 2 мл в ампулах, № 10 у коробці, виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (Харків, Україна), серійний номер 420408; дозований розчин лідокаїну 10 %, що перебуває під тиском, у флаконі 38 г (лідокаїну – 4,8 мг в 1дозі), доз не менше 650, виробництва ВАТ "Фармацевтичний завод "EGIS" (Будапешт, Угорщина), серійний номер 31211007; комплексний препарат "Діоксизоль" – розчин у флаконі 50,0 г із вмістом на 1 г препарату (лідокаїну гідрохлориду – 0,06 г, діоксидину – 0,012 г), виробництва ЗАТ "ФФ "Дарниця" (Київ, Україна), серійний номер 20308.

Методика кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду в субстанції. Близько 0,3 г (точна наважка) субстанції препарату з відомим вмістом вологи розчиняли в 70 мл дистильованої води і

доводили об'єм до 100,0 мл. Відбирали 10,0 мл, переносили в мірну колбу, додавали за допомогою мірного циліндра 20 мл буферної суміші з pH 9,0 та 10,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм дистильованою водою до 100,0 мл, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Потім відбирали 10,0 мл розчину, поміщали в конічну колбу для титрування, додавали 2 мл 0,1 моль/л розчину хлоридної кислоти й 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод одразу відтитровували 0,02 моль/л розчином натрій тіосульфату. В кінці титрування додавали крохмаль.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності лідокаїну гідрохлориду, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в субстанції, % (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_к \cdot 10 \cdot 100}{m_н \cdot V_а \cdot (100 - w)} \cdot 100\%, \qquad (1)$$

де V_0 – витрачений на титрування в контрольному досліді об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, мл;

V – витрачений на титрування в робочому досліді об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість лідокаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

$V_к$ – об'єм мірної колби, мл;

$V_а$ – взятий для аналізу об'єм розчину лікарської форми, мл;

$m_н$ – маса наважки лікарської форми, г;

w – вміст вологи в субстанції, %;

10 – коефіцієнт розбавлення.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в препараті повинно бути 99-101 % в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення тримекаїну гідрохлориду в субстанції. Близько 0,3 г (точна наважка) висушеної до постійної маси субстанції препарату розчиняли в 70 мл дистильованої води і доводили об'єм до 100,0 мл. Далі аналіз виконували аналогічно визначенню лідокаїну гідрохлориду.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності тримекаїну гідрохлориду, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст тримекаїну гідрохлориду в субстанції, % (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_к \cdot 10}{m_н \cdot V_а} \cdot 100\%, \qquad (2)$$

де V_0 – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

V – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в робочому досліді, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість тримекаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

$V_к$ – об'єм мірної колби, мл;

$V_а$ – об'єм розчину лікарської форми, взятий для аналізу, мл;

$m_н$ – маса наважки лікарської форми, г;

10 – коефіцієнт розбавлення.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,0028466 г тримекаїну гідрохлориду ($C_{15}H_{25}ClN_2O$), якого в препараті повинно бути не менше 99,5 % в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення лідокаїну в розчині лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій. З ампули за допомогою піпетки відбирали 2,0 мл розчину (точна наважка) і кількісно переносили в мірну колбу на 100 мл, додавали за допомогою мірного циліндра 25 мл буферної суміші з pH 9,0 та 10,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм до позначки дистильованою водою, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Далі виконували аналіз, як в методиці для визначення субстанцій.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності розчину лідокаїну гідрохлориду, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в 1,00 мл 2 % розчину для ін'єкцій, г (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_к \cdot \rho \cdot 1{,}00}{m_н \cdot V_а}, \qquad (3)$$

де V_0 – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

V – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в робочому досліді, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість лідокаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

$V_к$ – об'єм мірної колби, мл;

$V_а$ – об'єм розчину лікарської форми, взятий для аналізу, мл;

c – густина розчину, г/мл;

$m_н$ – маса наважки лікарської форми, г.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в 1 мл препарату повинно бути від 18,0 до 22,0 мг в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення лідокаїну в дозованому розчині лідокаїну 10 % для зовнішнього застосування, що перебуває під тиском. Близько 0,35 г розчину (точна наважка) кількісно переносили в мірну колбу, додавали за допомогою мірного циліндра 20 мл буферної суміші з pH 9,0 та 10,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм до позначки 100,0 мл дистильованою водою, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Далі виконували аналіз, як в методиці для визначення субстанцій.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності розчину лідокаїну, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в 1,0 г дозованого розчину лідокаїну 10 % для зовнішнього застосування, що перебуває під тиском, г (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_к \cdot 1{,}0}{m_н \cdot V_а}, \qquad (4)$$

де V_0 – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

V – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в робочому досліді, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість лідокаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

$V_к$ – об'єм мірної колби, мл;

$V_а$ – об'єм розчину лікарської форми, взятий для аналізу, мл;

$m_н$ – маса наважки лікарської форми, г.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в 1,0 г препарату повинно бути від 0,095 до 0,105 г в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення лідокаїну в комплексному розчині 6 % лідокаїну гідрохлориду для зовнішнього застосування "Діоксизоль". Близько 0,4 г препарату (точна наважка) відважували в мірній колбі, додавали за допомогою мірного циліндра 30 мл буферної суміші з pH 9,0 та 20,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм до позначки 100,0 мл дистильованою водою, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Далі виконували аналіз, як в методиці для визначення субстанцій.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності препарату, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в 1,0 г розчину 6 % лідокаїну гідрохлориду для зовнішнього застосування, г (X), розраховували за формулою (4).

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в 1,0 г препарату повинно бути від 0,057 до 0,063 г в перерахунку на безводну речовину.

Результати й обговорення. Результати кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну в субстанціях наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну в субстанціях (p=0,95)

Взято препарату для аналізу	Знайдено препарату		Метрологічні характеристики
	г	%	
1	2	3	4
0,27095 г субстанції лідокаїну гідрохлориду	0,27655 0,2737 0,2737 0,2708 0,2737 0,27655 0,2679	102,07 101,01 101,01 99,94 101,01 102,07 98,87	$\bar{x}$ = 0,2733 (100,85 %) S = 0,0031 $S_{\bar{x}}$ = 0,0012 $\Delta\bar{x}$ = 0,0028 ε = 1,04 % *RSD* = 1,13 % δ = + 0,87 %

Продовження табл. 1

1	2	3	4
0,25620 г субстанції тримекаїну гідрохлориду	0,2586 0,2559 0,2559 0,2586 0,2533 0,2533 0,2586	100,94 99,88 99,88 100,94 98,87 98,87 100,94	$\bar{x}$ = 0,2563 (100,05 %) S = 0,0024 $S_{\bar{x}}$ = 0,0009 $\Delta\bar{x}$ = 0,0022 ε = 0,86 % *RSD* = 0,93 % δ = + 0,04 %

Як видно з таблиці 1, RSD *не перевищує 1,13 % при правильності* δ = *0,04-0,87 %.*

Результати кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду в аналізованих лікарських формах наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати кількісного визначення лідокаїну в лікарських формах (p=0,95)

Взято препарату для аналізу	Знайдено препарату			Метрологічні характеристики
	г	%	мг	
2,00 мл (2,01575 г) (20 мг/мл) розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій, "Здоров'я" (Україна)	0,02002 0,02015 0,02015 0,02042 0,01975 0,02015 0,02042	2,002 2,015 2,015 2,042 1,975 2,015 2,042	20,02 20,15 20,15 20,42 19,75 20,15 20,42	$\bar{x}$ = 0,02015 (2,015 %) S = 0,00023 $S_{\bar{x}}$ = 0,0000875 $\Delta\bar{x}$ = 0,00021 ε = 1,06 % *RSD* = 1,15 % δ* = – 0 ,44 %
0,35520 г розчину лідокаїну 10 %, що перебуває під тиском, "EGIS" (Угорщина)	0,1016 0,0996 0,1003 0,1003 0,1016 0,0996 0,1016	10,16 9,96 10,03 10,03 10,16 9,96 10,16	101,6 99,6 100,3 100,3 101,6 99,6 101,6	$\bar{x}$ = 0,1007 (10,07%) S = 0,00093 $S_{\bar{x}}$ = 0,00035 $\Delta\bar{x}$ = 0,00086 ε = 0,85 % *RSD* = 0,92 % δ* = + 0 ,66 %
0,41600 г розчину 6 % "Діоксизоль", ЗАТ "ФФ "Дарниця" (Україна)	0,0605 0,0605 0,0599 0,0592 0,0592 0,0605 0,0605	6,05 6,05 5,99 5,92 5,92 6,05 6,05	60,5 60,5 59,9 59,2 59,2 60,5 60,5	$\bar{x}$ = 0,06004 (6,004 %) S = 0,00062 $S_{\bar{x}}$ = 0,00023 $\Delta\bar{x}$ = 0,00057 ε = 0,95 % *RSD* = 1,03 % δ* = + 0 ,07 %

Примітка. * – точний вміст лідокаїну гідрохлориду в лікарських формах зазначений у сертифікатах якості даних серій продукції.

Одержані результати свідчать про те, що опрацьовані методики дозволяють кількісно визначати лідокаїн в різних лікарських формах: RSD не перевищує 1,15 %, правильність становить 0,44х0,66 %.

*Найменша кількість лідокаїну і тримекаїну, визначена за 3*S *критерієм, складає 0,05-0,1 мг.*

Висновки. 1. Запропоновано пероксомоносульфатну кислоту як аналітичний реагент на лідокаїн та тримекаїн.

2. Опрацьовано методики оксидиметричного визначення лідокаїну і тримекаїну, які полягають в окисненні препаратів пероксомоносульфатною кислотою в слаболужному середовищі з подальшим визначенням непрореагованого надлишку кислоти методом йодометричного титрування. Методики дозволяють кількісно визначати зазначені препарати в субстанціях і лікарських формах (RSDJ1,15).

Література
1. Блажеєвський М.Є. Кількісне визначення лідокаїну та тримекаїну в лікарських формах за реакцією N-окислення пероксикислотою // Фарм. журн. – 1998. – №5. – С. 52-55.
2. ВФС 42-2080-91. Лидокаина гидрохлорид.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: Підручник-довідник. – Х.: Видавничий центр "ХАІ", 2005. – 480 с.
6. Дроговоз С.М. Фармакология на ладонях. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 120 с.
7. Зінчук В., Мицук О., Стаднічук О. Властивості пероксомоносульфатної кислоти та використання її в аналізі // Вісник Львів. ун-ту. Серія: Хімія – 2004. – Вип. 44. – С. 107-114.
8. Керейчук А.С., Панцуркин В.И., Птуха Е.В. и др. Определение тримекаина и лидокаина с применением ионселективного электрода // Журн. аналит. химии. – 1990. – 45, № 3. – С. 569-574.
9. Кулапина Е.Г., Баринова О.В. Применение ионселективных электродов для определения лекарственных препаратов (обзор) // Хим.-фарм. журн. – 1997. – 31, № 12. – С. 40-45.
10. Лазарев А.И., Харламов И.П., Яковлев П.Я., Яковлева Е.Ф. Справочник химика-аналитика. –М.: Металлургия, 1976. – 184 с.
11. Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств – К.: Здоров'я, 1984. – 240 с.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО "Издательство Новая волна", 2006. – 1200 с.
13. Международная фармакопея. – 3-е изд. – Женева, 1983. – 983 с.
14. Пилипчук О.А., Зінчук В.К., Сушинцева Н.М., Василечко В.О. Дослідження стабільності розведених розчинів кислоти Каро // Укр. хим. журн. – 1996. – 62, № 11. – С. 31-32.
15. Самокиш И.И. Совершенствование способа количественного анализа тримекаина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. Вып. 60 / Пятигор. гос. фармац. акад. – Пятигорск, 2005. – С. 265-266.
16. Сараева О.А., Норин Д.Ф. Селективный метод определения лидокаина гидрохлорида // Фармація. – 2006. – № 4. – С. 13-15.
17. Сорокина Е.Ю., Зубова С.Н. Разработка технологии и методик анализа вагинальных суппозиториев с метронидазолом и тримекаином // Материалы 67 Межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых, Курск, 2002. – Курск, 2002. – Ч. 2. – С. 146-147.
18. Стадничук Е.Н., Зинчук В.К. Фотометрическая методика определения индивидуальных третичных аминов в лекарственных препаратах // Заводская лаборатория. – 1998. – 64, № 9. – С. 16-18.
19. Тираспольская С.Г., Иванова Л.И., Маринина Т.Ф., Максименко Т.И. Разработка методик стандартизации химиотерапевтических веществ в стоматологических лекарственных формах // Международный Форум "Аналитика и аналитики", Воронеж, 2-6 июня, 2003: Каталог рефератов и статей. Т. 2. – Воронеж, 2003. – 2. – С. 402.
20. ФС 42-2390-92. Тримекаина гидрохлорид.
21. ФС 42У-7-173-97. Раствор лидокаина гидрохлорида 2 % и 10 % для инъекций.
22. Ahrens Bjurn, Blankenhorn Dirk, Spangenberg Bernd. Advanced fibre optical scanning in thin-layer chromatography for drug identification // J Chromatogr. – № 1. – P. 11-18.
23. Manna L., Bertocchi P., Valvo L., Bardocci A. Development and validation of a reversed-phase liquid chromatographic method for the assay of lidocaine in aqueous humour samples // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2002. – 29, № 6. – P. 1121-1126.
24. Ricci Junior Eduardo, Lopes Badra Bentley Maria Vityria, Maldonado Marchetti Juliana HPLC assay of lidocaine in in vitro dissolution test of the Poloxamer 407 gels // RBCF: Rev. bras. cienc. farm. – 2002. – 38, № 1. – P. 107-111.
25. The British Pharmacopoeia, 1999. CD-ROM, Vol. 3.0.
26. The European Pharmacopoeia, suppl. – 4-ed. Counsil of Europe. – Strasburg: EDQM, 2001. – 2415 p.
27. Wiberg Kent, Andersson Mattias, Hagman Anders, Jacobsson Sven P. Use of control sample for estimation of prediction error in multivariate determination of lidocaine solutions with noncolumn chromatographic diode array UV spectroscopy // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2003. – 33, № 5. – P. 859-869.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИДОКАИНА И ТРИМЕКАИНА ПО РЕАКЦИИ N-ОКСИДИРОВАНИЯ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТНОЙ КИСЛОТОЙ

Н.Е. Блажеевский, Я.Ю. Анацкая

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: описан непрямой титриметрический метод определения лидокаина и тримекаина, основанный на окислении их избытком пероксомоносульфатной кислоты в слабощелочной среде с последующим

определением избытка окислителя йодометрическим методом. Установлено, что наибольшая скорость окисления обоих лекарственных веществ пероксомоносульфатной кислотой наблюдается при pH 8,5-9,3, а реакция завершается через 1 мин. Предложенный метод позволяет определять препараты в их субстанциях и лекарственных формах. Методика характеризуется простотой, экспрессностью и удовлетворительной точностью.

Ключевые слова: лидокаин, тримекаин, количественное определение, пероксомоносульфатная кислота.

QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE LIDOCAINE AND TRIMECAINE BY N-OXYDATION REACTION WITH PEROXOMONOSULPHATE ACID

M.Ye. Blazheevskiy, Ya.Yu. Anatskaya

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: a description of indirect titrimetric analysis of Lidocaine and Trimecaine, based on the oxydation on the excess of potassium peroxomonosulphate acid in weak alkaline medium, this follows the quantitative determination of the excess of the oxydising agent iodometrically.
It was established, that with a minute speed, the oxidation of both medicinal substances, by potassium peroxomonosulphate acid occurs with a pH of 8,5 – 9,3, the reaction terminates after 1 minute.
The proposed method allows a quantitative determination of the preparations in their substances and medicinal forms. The method is characterized by market simplicity, express determination and a satisfactory degree of accuracy.

Key words: Lidocaine, Trimecaine, quantitative analysis, peroxomonosulphate acid.