

## РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ АНАЛИЗА ЭМУЛЬСИИ ВИНИЛИНА, СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ЛЕЦИТИНОМ И ГЛИЦИРАМОМ

А. В. Пантюхин

*Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

Изучены условия разрушения эмульсии винилина типа М/В, стабилизированной лецитином и глицирамом, с целью количественного определения винилина. Разработаны рефрактометрический и гравиметрические методики количественного определения винилина в эмульсии. Относительная погрешность определения при доверительной вероятности 0,95 не превышала  $\pm 2,5\%$ .

В настоящее время большое значение уделяется внешнему виду и удобству приема лекарственных форм. На основании чего для винилина (Бальзам Шостаковского) разработана скорректированная лекарственная форма — эмульсия, стабилизированная лецитином и глицирамом. Винилин более 50 лет применяется в медицинской практике при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта в качестве обволакивающего, противовоспалительного, ранозаживляющего и анальгезирующего средства [1].

По химическому строению винилин представляет собой эфир поливинилбутиловый со средней молекулярной массой от 3500 до 6500, представляет собой жидкость вязкой консистенции, светло-желтого цвета, с запахом эфира. Не изменяется при нагревании до 120 °С, устойчив к действию концентрированных кислот и щелочей, практически не растворим в воде, ограниченно в этиловом спирте, хорошо растворим в диэтиловом эфире, бензине, керосине, растительных и минеральных маслах и относится к весьма стойким в отношении химического взаимодействия соединениям [2].

Из винилина разработана скорректированная эмульсия типа М/В, в которой в качестве эмульгаторов использованы лецитин и глицирам. Наибольшую трудность в стандартизации эмульсии представляет количественная оценка содержания действующего вещества — винилина. Анализ затруднен высокой стабильностью эмульсии, а также отсутствием постоянной молекулярной массы и наличием в виде допустимых примесей в винилине бутанола, винилбутилового эфира, ацеталей.

Сложность в анализе гетерогенной системы заключалась в ее высокой стабильности и в химических свойствах препарата, также отсутствии возможности использования фотометрических и

хроматографических способов количественного определения винилина.

В связи с этим целью настоящего исследования явился подбор оптимальных условий извлечения и очистки винилина от компонентов эмульсии.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Изучение количественного содержания винилина рефрактометрически и гравиметрически. Исследования проводили на рефрактометре типа Аббе.

В качестве объекта исследования использовали 50% эмульсию винилина стабилизированную соевым лецитином и глицирамом. Содержание винилина в эмульсии с учетом допустимых примесей, составляющих до 8%, должно быть от 45% до 50%.

Основная задача данного исследования заключалась в разрушении гетерогенной системы и выделении из этой системы винилина [3, 4].

Разрушение эмульсии и выделение винилина проводили по следующим направлениям: высаливание различными солями и растворителями, избирательная экстракция винилина селективными растворителями, щелочной и кислотный гидролиз. При высаливании эмульсия разрушалась медленно, даже с нагреванием и центрифугированием. Недостатком избирательной экстракции винилина из эмульсии селективными растворителями, являлись большие потери и неудовлетворительная очистка препарата от вспомогательных веществ. Во время щелочного гидролиза происходило омыление фосфолипидов и жирного масла, входящего в состав лецитина, в результате чего образовывалась еще более стойкая гетерогенная система, чем исходная эмульсия. Наиболее оптимальным оказался кислотный гидролиз 30% уксусной кислотой, в результате которого происходит разрушение эмульсии с выпадением в осадок продуктов гидролиза и выделением в отдельный слой чистого поливинил — бутилового эфира. В дальнейшем проводится очистка винилина от остальных компонентов

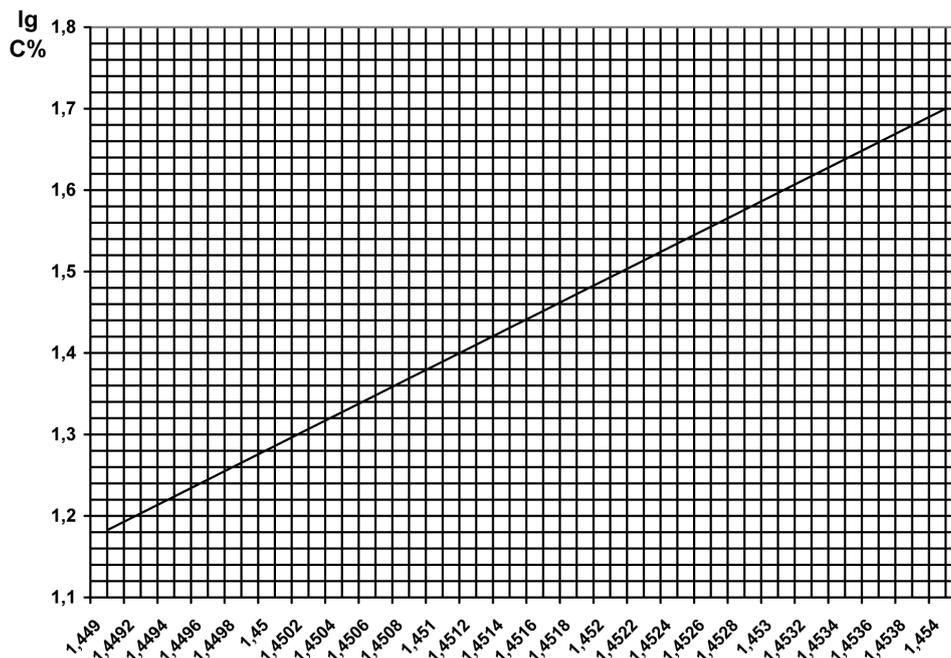


Рис. 1. График зависимости логарифма концентрации хлороформного раствора винилина от показателя преломления

эмульсии и уксусной кислоты смесью этилового спирта с 10% раствором аммиака и высушивается с помощью спирта и бензола последовательно. С целью повышения точности анализа навеска увеличена до 17 г, в которой поливинилбутилового эфира должно содержаться около 8 г. Количество винилина определяется рефрактометрически или гравиметрически из хлороформного раствора. Для рефрактометрического способа исследована зависимость показателя преломления хлороформного раствора винилина от логарифма концентрации (рис. 1).

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИНИЛИНА В ЭМУЛЬСИИ

Эмульсия тщательно встряхивается не менее 3—5 минут и сразу набирается в пластиковый шприц емкостью 20 мл в количестве 16—18 мл. Шприц с эмульсией взвешивают с точностью до 0,001 г и помещают в делительную воронку емкостью 50 мл из термостойкого стекла, шприц повторно взвешивают. Навеска *a* находится по разнице между массой полного и освобожденного от эмульсии шприца. В делительную воронку добавляют 20 мл 30% раствора уксусной кислоты и при периодическом перемешивании нагревают на кипящей водяной бане в течение 45—50 минут и оставляют остывать 25—30 минут в горизонтальном положении, сливают два слоя: нижний масляный и средний

водный. Затем в делительную воронку помещают 15—20 мл смеси 96% этанола и 10% раствора аммиака 5:4, нагревают два — три раза на кипящей водяной бане до кипения, с интервалом 10—15 с и перемешиванием. Оставляют остывать 25—30 минут в вертикальном положении, нижний слой жидкости осторожно удаляют. Затем в делительную воронку помещают 15—20 мл этанола и нагревают на кипящей водяной бане до полного удаления этанола (судят по прекращению кипения), перемешивая содержимое каждые 3—5 минут, после этого в делительную воронку помещают 15—20 мл бензола и так же, как спирт, удаляют бензол. После чего делительная воронка сушится в сушильном шкафу 8—12 часов при температуре 100 — 105°C. Содержимое делительной воронки должно быть прозрачным, желтого или светло-коричневого цвета. Делительную воронку охлаждают до комнатной температуры. Содержимое растворяют в 5 мл хлороформа и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл. Делительную воронку споласкивают еще 3 — 4 раза хлороформом по 2 — 4 мл и также переносят в мерную колбу. Раствор винилина в мерной колбе доводят до метки. Для полученного хлороформного раствора измеряют показатель преломления на рефрактометре. Точность измерения показателя преломления должна быть не ниже  $\pm 2 \cdot 10^{-4}$  (рефрактометрически, ГФ XI, вып. 1 с. 29).

Результаты количественного определения винилина в эмульсии полученной из разных серий винилина и сравнительные метрологические характеристики рефрактометрического и гравиметрического способа

Серии Винилина	Число определений	Рефрактометрия			Гравиметрия		
		$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	Sx	$\bar{E}$	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	Sx	$\bar{E}$
Н. Новгород № 1	5	49,69 ±0,65	0,52	±1,28	49,01 ±0,8	0,65	±1,65
Н. Новгород № 2	6	46,6 ±0,14	0,33	±0,3	45,93 ±1,14	1,09	±2,48
Н. Новгород № 3	6	49,28 ±0,3	0,29	±0,6	48,67 ±0,71	0,68	±1,46
Екатеринбург № 1	5	48,12 ±0,76	0,61	±0,98	47,98 ±0,98	0,79	±2,05
Екатеринбург № 2	6	47,22 ±0,46	0,44	±0,97	49,53 ±1,11	0,97	±2,24

По калибровочному графику, приведенному на рис. 1 и показателю преломления  $n_{Dx}^{20}$  находят значение  $\lg C$  %.

Содержание винилина (X) в лекарственной форме определяют по формуле:

$$X = \frac{25 \times 10^{\lg C}}{a},$$

где  $a$  — навеска винилина,  $\lg C$  — значение  $\lg C$ , найденное по калибровочному графику.

Гравиметрический способ.

5 мл хлороформного раствора винилина из мерной колбы на 25 мл, полученного по выше описанному способу, помещают в предварительно доведенный до постоянной массы ( $m_0$ ), бюкс диаметром 45—70 мм. Высушивание проводится в сушильном шкафу при температуре 95—100 °С 8—12 часов. После охлаждения бюкс взвешивают ( $m_n$ ).

Содержание винилина находят по формуле:

$$X = \frac{(m_n - m_0) \times 5 \times 100}{a},$$

где  $m_0$  — масса пустого бюкса,  $m_n$  — масса бюкса после высушивания,  $a$  — навеска.

Содержание винилина в эмульсии должно быть от 45,0% до 50,0%

Полученные сравнительные результаты определения винилина рефрактометрическим и гравиметрическим способом в эмульсиях, приготовленных на разных сериях препарата, и их статистическая обработка представлены в табл. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из представленных данных, относительная погрешность определения не превышала ±2,5%. Рефрактометрический способ показал наибольшую точность и сокращение времени анализа на 8—12 часов.

Таким образом, разработанная методика позволяет проводить оценку количественного содержания винилина в многокомпонентной гетерогенной системе — эмульсии, стабилизированной лецитином и глицерамом. Разработанная методика дает возможность использовать данный показатель в качестве критерия стандартизации лекарственных форм, содержащих винилин в различных композициях. Методику разрушения эмульсий с винилином можно использовать не только для стандартизации разработанной лекарственной формы, но и для других, в состав которых входит лецитин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Изучение связи устойчивости эмульсии и размеров ее частиц с количеством эмульгатора / Г.И. Алексеев, Н.Н. Богдашев // Изв. вузов. Сер. 2. — 1993. — №1 — С. 76—79.
2. Алюшин М.Т. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике / М.Т. Алюшин, А.И. Артемьев, Ю.Г. Тракман. — М.: Медицина. 1974. — С. 45—57.
3. Фармакопейная статья № 42-2507-96. Винилин. М.: Фонд Фарм. Информации. 1996. — 6 с.
4. Шостаковский М.Ф. Простые виниловые эфиры. / М.Ф. Шостаковский. — М.: Химия, 1952. — 373 с.