

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОВОКАИНА, ЛИДОКАИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИХ ПД-СЕНСОРОВ И ТИТРИМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДИК

К. А. Полуместная, С. А. Путинцева, К. Ю. Янкина, А. В. Паршина, О. В. Бобрешова

*Воронежский государственный университет*

Поступила в редакцию 14.12.11 г.

**Аннотация.** Разработаны ПД-сенсоры на основе ПСП мембран в  $K^+$ -форме для количественного определения новокаина, лидокаина в водных растворах и лекарственных формах с ошибкой не более 7 % в диапазоне концентраций  $1,0 \cdot 10^{-4} \div 7,3 \cdot 10^{-2}$  и  $1,0 \cdot 10^{-4} \div 3,7 \cdot 10^{-1}$  М соответственно. Проведено сравнение результатов определения новокаина, лидокаина в лекарственных формах с помощью потенциометрических ПД-сенсоров и стандартных титриметрических методик. Показано, что использование разработанных ПД-сенсоров позволяет снизить ошибку определения новокаина, лидокаина в лекарственных формах по сравнению со стандартными титриметрическими методиками от 39 до 7 %.

**Ключевые слова:** потенциометрия, титриметрия, водные растворы лекарственных веществ, перфторсульфокатионообменники, потенциал Доннана.

**Abstract.** The PSP-based  $K^+$ -type PD-sensors were developed for the quantitative determination of novocaine, lidocaine in aqueous solutions with error less than 7 % in the range of concentrations  $1,0 \cdot 10^{-4} \div 7,3 \cdot 10^{-2}$  and  $1,0 \cdot 10^{-4} \div 3,7 \cdot 10^{-1}$  M accordingly. The comparison of results of novocaine, lidocaine determination in modeling aqueous solutions and medicinal forms by using of potentiometric PD-sensors and standard titrimetric methods is spent. It was shown that using of the developed PD-sensors reduces error of novocaine, lidocaine determination in modeling aqueous solutions and medicinal forms in comparison with standard titrimetric techniques from 39 to 7 %.

**Keywords:** potentiometry, titrimetry, aqueous solutions of drugs, ion-exchange polymers, Donnan potential.

### ВВЕДЕНИЕ

Известны пластифицированные ионоселективные электроды (ИСЭ), селективный к катионам новокаина и лидокаина в водных растворах, на основе ионных ассоциатов лекарственное вещество — тетрафенилборат [1]. Недостатком данных ИСЭ является малый срок эксплуатации, кроме того время отклика сенсора зависит от концентрации лекарственного вещества и увеличивается с разбавлением растворов.

В [2, 3] предложено использование нового типа потенциометрических сенсоров (ПД-сенсоров, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана) для экспрессного количественного определения органических и неорганических электролитов в многокомпонентных водных растворах сложного ионно-молекулярного состава. В

[4] разработаны и исследованы ПД-сенсоры на основе перфторированных сульфокатионитовых полимерных (ПСП) мембран в  $K^+$ -форме для количественного определения новокаина и лидокаина в водных растворах.

Целью данной работы явилось сравнение метрологических характеристик разработанных ПД-сенсоров для количественного определения новокаина и лидокаина в водных растворах и лекарственных формах и стандартных титриметрических методик.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

#### ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для разработки ПД-сенсоров исследовали индивидуальные водные растворы гидрохлоридов новокаина  $NovHCl$  (гидрохлорид *н*-диэтиламиноэтиловый эфир *para*-аминобензойной кислоты) и лидокаина  $LidHCl$  (гидрохлорид *б*-диэтиламино-2,6-диметилацетанилида) с концентрациями ком-

© Полуместная К. А., Путинцева С. А., Янкина К. Ю., Паршина А. В., Бобрешова О. В., 2012

понентов  $1,0 \cdot 10^{-4} \div 7,3 \cdot 10^{-2}$  М и  $1,0 \cdot 10^{-4} \div 3,7 \cdot 10^{-1}$  М. Значения pH исследуемых растворов NovHCl, LidHCl составляли соответственно  $(3,87 \div 4,94) \pm 0,03$  и  $(5,18 \div 5,82) \pm 0,03$ . В работе использовали реактивы марки ч.д.а. Растворы готовили на дистиллированной воде с сопротивлением  $0,35 \text{ МОм} \times \text{см}$ . Реальными объектами анализа были лекарственные формы гидрохлорида новокаина (0,5 и 2 % растворы для инъекций) и гидрохлорида лидокаина (0,5 и 10 % растворы для инъекций).

При разработке ПД-сенсоров использовали гомогенные ПСП трубки и мембраны (МФ-4СК) в  $\text{K}^+$ -форме. Гидрофобность политетрафторэтиленовой матрицы и отсутствие макропор в структуре ПСП мембран обуславливает более высокие величины откликов, чувствительность и точность по сравнению с гидрофильными углеводородными полимерами [5].

#### ОПИСАНИЕ МЕТОДИК ТИТРОВАНИЯ НОВОКАИНА И ЛИДОКАИНА

Для количественного определения новокаина и лидокаина в водных растворах и лекарственных формах используют ряд стандартных титриметрических методик.

Кислотно-основное титрование (метод вытеснения) [6]. Метод вытеснения основан на непосредственном титровании новокаина, лидокаина в водно-спиртовой среде гидроксидом натрия в присутствии индикатора. Навеску соли алкалоида (0,03—0,04 г) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 15 мл 96 % спирта, 3—4 капли раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия. Конечную точку титрования устанавливали по изменению цвета индикатора либо потенциометрически. При титровании лидокаина к 5 мл препарата прибавляют 50 мл 96 % спирта и 5 мл 0,01 М раствора соляной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида [7]. Титрование повторяют 3—5 раз.

Окислительно-восстановительное титрование (метод нитритометрии) [8]. Метод нитритометрии основан на титровании новокаина нитритом натрия в присутствии индикатора тропеолина 00. К 1 мл раствора новокаина прибавляют 2—3 мл воды, 1 мл  $10^{-2}$  М раствора соляной кислоты, 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и при 18—20 °С титруют 0,02 моль/л раствором натрия нитрита, добавляя его в начале по 0,2—0,3 мл через 1 мин, а в конце титрования (за 0,1—0,2 мл до точки эквивалентности) по 1—2 капли через 1 мин до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую [8].

Титрование повторяют 3—5 раз. Следует отметить, что данный метод не применим для определения лидокаина, т.к. в его структуре отсутствует свободная аминогруппа, способная участвовать в реакциях азосочетания.

Обработку результатов титрования проводили по методике, описанной в [9]. Для более точного нахождения конечной точки титрования были получены первые производные кривых титрования растворов NovHCl, LidHCl. Для получения первой производной кривой титрования строили график зависимости  $\Delta E/\Delta V$  от объема титранта  $V$ . Данная зависимость является кривой с максимумом, который соответствует объему титранта  $V_k$  в конечной точке титрования. Расчет концентрации новокаина, лидокаина в исследуемом растворе проводили по формуле (1).

$$C = \frac{C_t \cdot V_t}{V_{np}} \quad (1)$$

где  $C$  — концентрация новокаина, лидокаина в растворе;  $V_{np}$  — объем пробы;  $C_t$  — концентрация титранта;  $V_m$  — объем раствора титранта, израсходованный для достижения конечной точки титрования.

#### ОБОРУДОВАНИЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все потенциометрические измерения выполняли на жидкостном анализаторе Эксперт-0013 (0.1). Относительная погрешность прибора для измерения pH и ЭДС составляет 2,5 % и 1,5 % соответственно. Для контроля pH растворов использовали стеклянный электрод марки ЭЛС-43-07 и хлорид-серебряный электрод сравнения марки ЭВС-1МЗ.1.

Электрохимическая ячейка для определения новокаина, лидокаина в водных растворах и лекарственных формах включает ПД-сенсор, pH-СЭ, хлоридсеребряный электрод сравнения и высокоомный электронный вольтметр (рис. 1). Конструкция ПД-сенсора состоит из двух корпусов, в верхнем (объем 5 см<sup>3</sup>) из которых установлен хлоридсеребряный электрод, в нижнем (объем 0,5 см<sup>3</sup>) установлена трубка, или мембрана, или стержень из ПСП в  $\text{K}^+$ -форме длиной 6—8 см, таким образом, что один ее конец размещен в верхнем корпусе, а другой выступает за пределы нижнего корпуса. Верхний корпус ПД-сенсора заполнен раствором сравнения (1 М раствор KCl). Нижний корпус ПД-сенсора в рабочем состоянии освобождается от раствора и предохраняет ионообменник от пересыхания. Отклик ПД-сенсора определяется относительно хлоридсеребряного электрода сравнения с помощью высокоомного вольтметра через 5—7

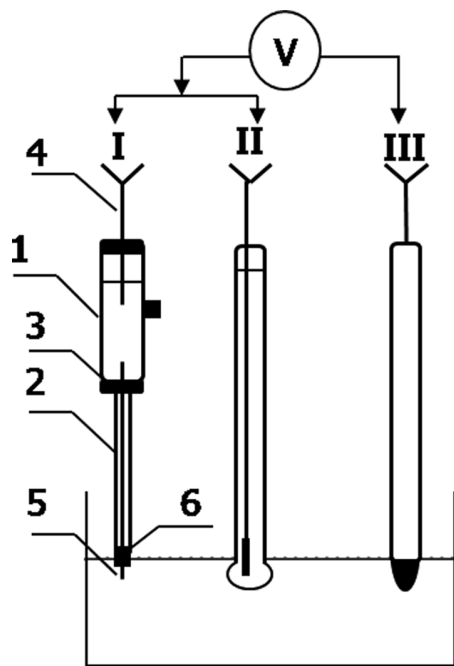


Рис. 1. Схема электрохимической ячейки для определения органических электролитов в мультиионных растворах: I — ПД-сенсор; 1, 2 — пластиковый корпус; 3, 6 — резиновая пробка; 4 — внутренний электрод сравнения Ag/AgCl; 5 — ПСП мембрана в K<sup>+</sup>-форме; II — стеклянный электрод; III — электрод сравнения; V — высокоомный вольтметр

минут (время установления квазиравновесия [2, 3]). Аналитическим сигналом ПД-сенсора является потенциал Доннана на границе ионообменный полимер/ исследуемый раствор. Схема ячейки и электрохимическая цепь для определения отклика ПД-сенсора описаны в [2, 3]. Количественные оценки скачков потенциала на отдельных межфазных границах, а также оценки диффузионных потенциалов в электрохимической цепи для определения отклика ПД-сенсора представлены в [2].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциал определяющими реакциями ПД-сенсора на основе ПСП мембран в K<sup>+</sup>-форме в растворах NovHCl и LidHCl являются ионообменные реакции, протекающие по эквивалентному механизму.

Коэффициенты селективности ПД-сенсора, организованного на основе ПСП в K<sup>+</sup>-форме, к катионам NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> в присутствии ионов гидроксония оценивали методом соответственных потенциалов [10]. Данный эмпирический метод позволяет получить относительные коэффициенты селективности ПД-сенсоров к определяемым катионам NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> в присутствии ионов гидрок-

сония в конкретных условиях проведения эксперимента [11], в частности, в случае, когда концентрации определяемого и мешающего ионов являются взаимозависимыми величинами. Коэффициенты селективности  $K_{NovH^+/H^+}$  и  $K_{LidH^+/H^+}$  ПД-сенсоров в исследуемых растворах рассчитывали как отношение концентраций катионов NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> к величине добавки ионов гидроксония, при которой отклики ПД-сенсоров в индивидуальных растворах HCl и исследуемых растворах NovHCl, LidHCl равны. Показано, что в разбавленных растворах NovHCl, LidHCl (в интервале концентраций 1,0·10<sup>-4</sup>÷1,0·10<sup>-3</sup> М) ПД-сенсоры более селективны к ионам гидроксония ( $K_{H^+/xH^+} = 8 \cdot 10^{-2} \div 3 \cdot 10^{-1}$  и  $K_{H^+/xH^+} = 6 \cdot 10^{-3} \div 1,0 \cdot 10^{-1}$ ), а при концентрациях NovHCl, LidHCl в интервале 1,0·10<sup>-3</sup>÷7,3·10<sup>-2</sup> М и 1,0·10<sup>-3</sup>÷3,7·10<sup>-1</sup> М — к катионам NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> соответственно ( $K_{xH^+/H^+} = 1,6 \div 6 \cdot 10^{-2}$  и  $K_{H^+/xH^+} = 6 \div 3 \cdot 10^{-1}$ ).

Таким образом, в исследуемых растворах ПД-сенсоры являются перекрестно чувствительными, т.е. характеризуются относительно невысокой селективностью и обладают чувствительностью к нескольким компонентам анализируемого раствора одновременно [12]. Поэтому получены градуировочные уравнения (2) ПД-сенсоров в растворах NovHCl, LidHCl в диапазонах рН (3,874±0,03 и (5,184±0,03), учитывающие взаимовлияние ионов NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> и гидроксония на отклик сенсоров.

$$\Delta\varphi_D = b_0 + b_1 pC + b_2 pH \quad (2)$$

где  $\Delta\varphi_D$  — аналитический сигнал ПД-сенсора (мВ); C — концентрация катионов NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> (М);  $b_0$  — свободный член градуировочного уравнения (мВ);  $b_1$  — предлогарифмические коэффициенты (мВ/рС), характеризующие чувствительность определения ионов NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> с помощью данного градуировочного уравнения;  $b_2$  — предлогарифмические коэффициенты (мВ/рС), характеризующие чувствительность определения ионов гидроксония с помощью данного градуировочного уравнения, значения которых представлены в табл. 1. Оценки коэффициентов градуировочных уравнений рассчитывали методом наименьших квадратов по неортогональным схемам эксперимента. Экспериментальными данными для вывода градуировочных уравнений служат задаваемые значения отрицательного логарифма аналитической концентрации NovHCl, LidHCl, контролируемые

мые значения pH и средние значений откликов ПД-сенсоров, измеренных относительно электрода сравнения в соответствующих растворах. Оценки погрешностей определения коэффициентов градуировочных уравнений  $\Delta b_i$  проводили по стандартным формулам [13].

Таблица 1

Коэффициенты градуировочных зависимостей ПД-сенсора в растворах NovHCl, LidHCl

Характеристика	NovHCl	LidHCl
$b_0 \pm \Delta b_0$ , мВ	$-23 \pm 2$	$-5 \pm 2$
$b_1 \pm \Delta b_1$ , мВ/рС	$-62 \pm 3$	$-49 \pm 3$
$b_2 \pm \Delta b_2$ , мВ/рС	$19 \pm 3$	$3 \pm 1$

Разброс между рассчитанными с помощью градуировочных уравнений (2) значениями отклика сенсора и экспериментальными значениями отклика сенсора, измеренными в соответствующих растворах NovHCl, LidHCl, не превышал 7 и 6 % соответственно.

В качестве реальных объектов анализа использовали 0,5 и 2 % растворы новокаина (что соответствует молярным концентрациям NovHCl  $1,8 \cdot 10^{-2}$  и  $7,3 \cdot 10^{-2}$  М соответственно) и 0,5 и 10 % растворы лидокаина (что соответствует молярным концентрациям LidHCl  $1,8 \cdot 10^{-2}$  и  $3,7 \cdot 10^{-1}$  М соответственно) для инъекций.

Для определения новокаина, лидокаина в лекарственных формах проводили потенциометри-

ческое титрование 0,5 и 2 % растворов новокаина и 0,5 и 10 % растворов лидокаина для инъекций по методикам кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования, описанным ранее. Данные методики используются в аптечных учреждениях для количественного контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках [8].

Для определения новокаина, лидокаина в лекарственных формах измеряли значения откликов ПД-сенсора на основе ПСП в  $K^+$ -форме в 0,5 и 2 % растворах новокаина и в 0,5 и 10 % растворах лидокаина для инъекций. Контролируемые значения pH составляли 4,00 и 3,87 единиц и 5,74 и 5,81 соответственно. Для расчета концентраций NovHCl, LidHCl пользовались градуировочной зависимостью отклика ПД-сенсора (2). Число определений составляло 3—5. Погрешность ( $\Delta C/C$ ) определения NovHCl и LidHCl, рассчитанную как отношение разности ( $\Delta C = C_{\text{опр}} - C_{\text{ист}}$ ) определенной и истинной (введенной) концентраций к истинной концентрации ( $C_{\text{ист}}$ ), оценивали с помощью метода «введено-найдено». В качестве характеристики воспроизводимости определения NovHCl, LidHCl использовали относительное стандартное отклонение  $s_r$ . Число определений составляло 6—8. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили при доверительной вероятности 0,95. Результаты определения новокаина и лидокаина в лекарственных формах с использованием стандартных титриметрических методик и ПД-сенсора представлены в табл. 2.

Таблица 2

Определение новокаина и лидокаина в лекарственных формах с использованием потенциометрического ПД-сенсора и стандартных титриметрических методик

Определяемое лекарственное вещество		NovHCl		LidHCl	
Содержание лекарственного вещества в препарате $C_{\text{ист}}$ , М		$1,8 \cdot 10^{-2}$	$7,3 \cdot 10^{-2}$	$1,8 \cdot 10^{-2}$	$3,7 \cdot 10^{-1}$
Потенциометрический ПД-сенсор	$C_{\text{опр}}$ , М	$1,7 \cdot 10^{-2}$	$7,5 \cdot 10^{-2}$	$1,7 \cdot 10^{-2}$	$3,6 \cdot 10^{-1}$
	$s_r$	0,03	0,01	0,03	0,01
	ДС/С, %	6	3	6	3
Потенциометрическое кислотно-основное титрование	$C_{\text{опр}}$ , М	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$7,0 \cdot 10^{-2}$	$1,5 \cdot 10^{-2}$	$3,5 \cdot 10^{-1}$
	$s_r$	0,04			
	ДС/С, %	33	4	17	5
Потенциометрическое окислительно-восстановительное титрование	$C_{\text{опр}}$ , М	$1,7 \cdot 10^{-2}$	$7,1 \cdot 10^{-2}$	—	
	$s_r$	0,02		—	
	ДС/С, %	6	3	—	

Средняя погрешность определения новокаина, лидокаина в лекарственных формах с помощью разработанных потенциометрических ПД-сенсоров (5 %) не превышала соответствующее значение (7 %), найденное в модельных водных растворах. Таким образом, использование ПД-сенсоров на основе ПСП в  $K^+$ -форме позволяет проводить экспрессное (5—7 мин) количественное определение новокаина и лидокаина в лекарственных формах.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны ПД-сенсоры на основе ПСП в  $K^+$ -форме для количественного определения новокаина, лидокаина в водных растворах и лекарственных формах. ПД-сенсоры апробированы при определении новокаина, лидокаина в лекарственных формах для инъекций с различной концентрацией действующего вещества. Сравнение метрологических характеристик определения новокаина, лидокаина в водных растворах и лекарственных формах (растворы для инъекций) с использованием ПД-сенсоров и соответствующих стандартных методик показало преимущества разработанных сенсоров за счет малого времени анализа, большей воспроизводимости аналитического сигнала и меньшей ошибки определения в области концентраций менее  $1,0 \cdot 10^{-3}$  М.

Авторы выражают благодарность к.х.н. зав. лабораторией мембранных процессов ОАО «Пластполимер» (г. Санкт-Петербург, Россия) Тимофееву Сергею Васильевичу за предоставление образцов перфторированных сульфокатионитовых полимеров.

*Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант 09-03-97505 p\_центр\_а, 12-08-00743-а), программой «У.М.Н.И.К.» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (проекты № 8080p/12604 от 30.04.2010; №9591p/14212 от 01.08.2011; № 8960p/14035 от 19.04.2011; № 9590p/14213 от 01.08.2011).*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кулапина Е. Г. Ионселективные электроды для определения азотсодержащих лекарственных веществ / Е. Г. Кулапина, О. В. Барина // Журнал аналитической химии. — 2001. — Т. 56, № 5. — С. 518—522.
- Бобрешова О. В. Определение аминокислот, витаминов и лекарственных веществ в водных растворах с использованием новых потенциометрических сенсоров, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана / О. В. Бобрешова, А. В. Паршина, М. В. Агупова, К. А. Полуместная // Электрохимия. — 2010. — Т. 46, № 11. — С. 1338—1349.
- Бобрешова О. В. Потенциометрические сенсоры нового типа на основе перфторированных сульфокатионитовых мембран для количественного анализа многокомпонентных водных сред / О. В. Бобрешова, А. В. Паршина, К. А. Полуместная, С. В. Тимофеев // Мембраны и мембранные технологии. — 2011. — Т.1, № 1. — С. 27—36.
- Сенсоры на основе перфторированных сульфокислотных мембран, модифицированных оксидом циркония(IV), чувствительные к органическим анионам в мультиионных водных растворах / О. В. Бобрешова и [др.] // Мембраны и мембранные технологии. — 2012. — Т.2, № 2. — С. 67—74.
- Заболоцкий В. И. Перенос ионов в мембранах / В. И. Заболоцкий, В. В. Никоненко. — М.: Наука, 1996. — 395 с.
- Перельман Я. М. Анализ лекарственных форм (практическое руководство) / Я. М. Перельман. Спб.: Медгиз, 1961. — 616 с.
- Государственная фармакопея Российской Федерации / Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — 704 с.
- Кулешова М. И. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. — М.: Медицина, 1989. — 288 с.
- Кристиан Г. Аналитическая химия: в 2т. / Г. кристиан; пер. с англ. // Т. 1: Аналитическая химия. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — (Лучший зарубежный учебник).
- Umezawa Y. Selectivity coefficients for ion-selective electrodes: Recommended methods for reporting  $K_{A,B}^{pot}$  values (Technical Report) / Y. Umezawa, K. Umezawa, H. Sato // Pure and Applied Chemistry. — 1995. — Vol. 67, № 3. — P. 507—518.
- Horvai G. The matched potential method, a generic approach to characterize the differential selectivity of chemical sensors / G. Horvai // Sensors and Actuators B. — 1997. — Vol. 43, № 1—3. — P. 94—98.
- Химические сенсоры и их системы / Ю.Г. Власов [и др.] // Журнал аналитической химии. — 2010. — Т. 65, № 9. — С. 900—919.
- Вершинин В. И. Планирование и математическая обработка результатов химического эксперимента / В. И. Вершинин, Н. В. Перцев. — Учебное пособие. Омск: ОмГУ, 2005. — 215 с.

---

Полуместная Ксения Андреевна — аспирант 3-ого г/о кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета

Polumestnaya Ksenia A. — the post-graduate student of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh State University

*Путинцева Светлана Алексеевна* — магистрант кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета

*Putinzeva Svetlana A.* — the undergraduate student of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh State University

*Янкина Кристина Юрьевна* — аспирант 1-ого г/о кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета

*Parshina Anna V.* — the cand. chem. sci. of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh State University

*Паршина Анна Валерьевна* — к.х.н., н.с. кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета

*Yankina Kristina Yu.* — the post-graduate student of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh State University

*Бобрешова Ольга Владимировна* — д.х.н., профессор кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета

*Bobreshova Olga V.* — d.c.s., the professor of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh State University