

УДК: 615.074:615.211

## Є.І. Бисага ПРОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИД: НОВІ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Ужгородський національний університет

**Бисага Є.І.** Прокаїну гідрохлорид: нові методики кількісного визначення // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 188-191.

Здійснено аналіз літературних даних щодо нових методик кількісного визначення одного з найбільш поширених анестетиків – прокаїну гідрохлориду, який широко використовується в медичній практиці у вигляді різноманітних лікарських форм.

**Ключові слова:** кількісний аналіз, прокаїну гідрохлорид.

**Бисага Е.И.** Прокаина гидрохлорид: новые методы количественного анализа // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 188-191.

Осуществлен анализ литературных данных о новых методиках количественного определения одного из самых распространенных анестетиков – прокаина гидрохлорида, который широко используется в медицинской практике в виде разнообразных лекарственных форм.

**Ключевые слова:** количественный анализ, прокаина гидрохлорид.

**Bisaga E.I.** Procaine hydrochloride: new methods for quantitative analysis // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 188-191.

The literature information analysis in relation to new quantitative determination methods of one of widespread anesthetics – procaine hydrochloride which widely used in medical practice in different medical forms was done.

**Key words:** quantitative analysis, procaine hydrochloride.

**Вступ.** Прокаїну гідрохлорид (новокаїн) був синтезований в 1904-1905 рр. німецьким вченим Альфредом Айнхорном, а з 1906 р. він почав випускатись на світовий фармацевтичний ринок. В міжнародній практиці до 40-х років, а в СРСР – до 60-х років минулого століття новокаїн був „золотим стандартом” місцевої анестезії. З ним порівнювали ефективність і токсичність всіх місцевих анестетиків; і зараз при проведенні досліджень характеристики нових засобів знеболення порівнюються з даними по прокаїну гідрохлориду, які приймаються за умовну одиницю [7]. В наш час розчини прокаїну гідрохлориду різної концен-

трації застосовуються для різноманітних видів анестезії. Інколи розчини прокаїну гідрохлориду вводять внутрішньовенно, а також приймають всередину. У вигляді супозиторіїв застосовують при геморої [6].

Стандартизації методів аналізу в першу чергу підлягають ЛФ, що виготовляються за стандартизованими рецептурами. До таких ЛФ віднесені прописи, наведені у методичних рекомендаціях “Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки” [3], де наведено наступні прописи з прокаїну гідрохлоридом:

Розчин новокаїну 0,25; 0,5; 1; 2 %	Розчини для ін'єкцій: Новокаїн 2,5; 5; 10; чи 20 г Розчин кислоти хлористоводневої 0,1 М до рН 3,8-4,5 Вода для ін'єкцій до 1 л Новокаїн 20; 50 чи 100 г
Розчин новокаїну 2; 5; 10 %	Розчин кислоти хлористоводневої 0,1М 4; 6; 8 мл Натрію тіосульфат – 0,5 г Вода для ін'єкцій до 1 л
Новокаїну – 0,5 г Розчин кислоти хлористоводневої 0,1 М – 0,3 мл Води очищеної – до 100 мл	Розчини для внутрішнього застосування:
Новокаїн – 0,1 г Натрію хлорид – 0,072 г Вода очищена – 10 мл	Очні краплі: Новокаїн – 0,05 г Цинку сульфат – 0,02 г Резорцин – 0,1 г Розчин кислоти борної 1% - 10 мл

Крім цього, новокаїн входить до складу багатьох прописів екстемпоральної рецептури. Основну їх частку складають стерильні та не-

стерильні розчини, меншу частину – супозиторії, мазі та порошки.

Наведене вище, вірогідно, є причиною пи-

льної уваги до розробки методик кількісного визначення прокаїну гідрохлориду і в наші дні.

**Матеріали та методи дослідження.** Аналіз літературних джерел (вітчизняних та зарубіжних) відносно існуючої в них інформації щодо нових та вдосконалених методик кількісного визначення прокаїну гідрохлориду.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Найбільш відомим та поширеним методом титриметричного визначення новокаїну є нітритометрія з різними методами фіксації точки еквівалентності. Але для багатьох випадків цей метод не дуже зручний, тому більшу увагу науковців на сьогодні привертає подальше азосполучення новокаїну з використанням оптичних методів.

Так, запропоновано новий реагент реакції азосполучення для спектрофотометричного визначення прокаїну. Методика визначення ґрунтується на діазотуванні прокаїну з наступним азосполученням з *m*-фенілендіаміном у водному розчині (рН = 2,4–3,1; час реакції 30 хв) [4].

Запропоновано метод колориметричного визначення прокаїну гідрохлориду, який ґрунтується на вимірюванні інтенсивності жовтогарячо-червоного кольору, в який забарвлюється розчин прокаїну гідрохлориду після його взаємодії з водним розчином натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфонової кислоти (рН=3,6). Метод може бути використаний для кількісного визначення прокаїну гідрохлориду в субстанції, розчинах для ін'єкцій з чи без епінефрину, пеніциліну G [28].

Єгипетськими вченими розроблена методика колориметричного визначення первинних ароматичних амінів, серед яких і прокаїн, на основі реакції з *n*-бензохіноном [10]. Продукт, що утворюється в результаті реакції, дозволяє кількісно визначити прокаїн в концентрації 5–90 мкг/мл.

Російськими вченими [5] вивчена можливість застосування 1,2-дигідроксіантрахінон-3-сульфо кислоти (алізаринового червоного С) як реагенту для визначення прокаїну у вигляді іонних асоціатів. На основі дослідження спектрофотометричних та колориметричних характеристик знайдено оптимальні умови утворення асоціатів та встановлено механізм екстракції. Доведено, що колориметрія в даному випадку має переваги перед спектрофотометрією.

Для аналізу новокаїну у складі лікарських форм найчастіше використовується спектрофотометричне визначення. Румунськими вченими запропоновано методику з використанням дериваційної спектрофотометрії, що дозволяє визначати новокаїн одночасно з бензойною кислотою, що є допоміжною речовиною у деяких ліках [31].

Задовільні результати були одержані японськими вченими [29] при розробці спектрофотометричного визначення прокаїну в

ін'єкційних ЛФ з застосуванням гемоглобіну як катализатора в реакції з пероксидом водню та у присутності барвника кислотного хромсинього.

Для визначення прокаїну гідрохлориду запропонований послідовний інжекційний спектрофотометричний метод, заснований на реакції з  $\text{Ce}^{4+}$  в середовищі сірчаної кислоти. Доведено, що даний метод кількісного визначення може використовуватись в поєднанні зі стандартними методами для визначення вмісту прокаїну гідрохлориду в таблетках і розчинах для ін'єкцій [27].

Китайськими вченими для кількісного визначення прокаїну гідрохлориду в розчинах для ін'єкцій запропонований метод флуоресцентної спектрофотометрії. Він ґрунтується на флуоресцентних властивостях 4-амінобензоату, який є продуктом гідролізу прокаїну гідрохлориду при рН=12 [14].

Продовжуючи удосконалення титриметричних методик йодхлориметричного та броматометричного визначення новокаїну, автори [15] запропонували новий потенціометричний метод його визначення в розчинах з додаванням циклодекстринів.

Вдосконалено метод потенціометричного кислотно-основного титрування прокаїну. Для цього були використані напівпровідникові сенсори з арсеніду індію (InAs) і антимоніду індію (InSb) [2]. Висока чутливість цього методу була підтверджена і дослідженнями китайських вчених [20].

Доведено, що для вольтамперометричного визначення прокаїну гідрохлориду можна використовувати сенсори, що базуються на переносі іонів через водорозчинну полімерну мембрану [32].

Розроблений ще один швидкий і простий метод визначення прокаїну гідрохлориду – амперометрія з використанням вугільного електроду як детектору. Метод ґрунтується на окисненні аміногрупи новокаїну до гідроксиаміногрупи при 0,8 В на вугільному електроді в розчині ацетату натрію (рН=6,0) [18]. Запропонований швидкий, зручний і чутливий електрохімічний метод визначення прокаїну гідрохлориду в фармацевтичних препаратах. Він ґрунтується на використанні вугільного електроду, покритого тонким шаром плівки. Електрод проявляє електролітичну активність по відношенню до окиснення новокаїну [17].

Російськими вченими розроблено універсальний іонселективний електрод (ІСЕ) з оптимальними електроаналітичними параметрами для потенціометричного визначення фізіологічно активних амінів, у тому числі і прокаїну гідрохлориду [1].

Запропоновано чутливий і селективний метод для визначення прокаїну гідрохлориду за допомогою модифікованого скляного вугільного електроду. Доведено, що такий електрод не тільки підвищує чутливість визначення

прокаїну, але і каталізує процеси, які на ньому проходять. Кількісне визначення проводили за допомогою диференційної імпульсної адсорбційної вольтамперометрії [21].

Розроблена нова проточно-інжекційна методика визначення прокаїну гідрохлориду. Вона заснована на інгібуванні хемілюмінесцентної реакції люмінол-пероксиду водню. Встановлено, що  $\beta$ -циклодекстрин посилює інтенсивність хемілюмінесценції [16]. Іншими вченими запропоновано застосування для люмінесцентного визначення новокаїну лантанідів [8].

Завдяки гідротропним властивостям прокаїну дослідникам [13] вдалось розробити метод його визначення за ступенем зв'язування з сурфактантом. Показана можливість застосування цього методу у тесті "розчинення" для твердих ЛФ.

Останнім часом широкого застосування для кількісного визначення набула високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Однією з найбільш важливих переваг цього методу є можливість визначення прокаїну в присутності речовин, що зазвичай заважають одержанню точних результатів.

Американськими вченими розроблений і валідований метод визначення прокаїну гідрохлориду та його похідного – *n*-амінобензойної кислоти. Він базується на поєднанні чутливої ВЕРХ та мас-спектрометрії [24]. Удосконалюючи даний метод [25], що в подальшому був валідований для сумісного визначення новокаїну та *n*-амінобензойної кислоти, як стандарт дослідники використовували *N*-ацетилпрокаїнамід.

На основі зворотньофазної ВЕРХ американськими вченими розроблена методика кількісного визначення комбінації епінефрин/прокаїну гідрохлорид в ін'єкційних препаратах. Розділення проводили з використанням колонки  $\mu$ -Bondapak, а детектування з використанням УФ-детектора при  $\lambda=254$  нм [30].

Досліджена можливість проточно-інжекційного йонометричного визначення деяких фізіологічно активних амінів, в тому числі новокаїну, в штучно виготовлених розчинах, таблетках і комбінованих препаратах [9].

Крім методів кількісного визначення про-

каїну в ЛФ, вченими розроблено велику кількість методик, що дозволяють визначати його вміст у біологічних рідинах. Найбільш поширеними при визначенні лікарських засобів у біологічних середовищах є хроматографічні методи.

Для визначення прокаїну гідрохлориду в крові людини та фармацевтичних препаратах було розроблено автоматизований метод, в якому використовується послідовна техніка ін'єкції з наступним флуориметричним визначенням прокаїну гідрохлориду. Для порівняння флуоресценції в процесі визначення додається флуорескамін [11]. Подібна методика розроблена та валідована і для визначення новокаїну в фармацевтичних композиціях [19].

Методом ВЕРХ вчені пропонують визначати прокаїн та його метаболіт – ПАБК – в біологічних об'єктах [23]. Метод газової хроматографії – мас-спектрометрії з твердофазною екстракцією покладено в основу визначення концентрації прокаїну в крові тварин [22].

Розроблена та валідована методика одночасного визначення новокаїну, лідокаїну, ропівакаїну, тетракаїну та бупівакаїну методом ВЕРХ в плазмі крові людини [26].

Розроблена методика непрямого визначення прокаїну гідрохлориду методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою. Встановлено, що при рН=5,0 речовина, що аналізується повністю осаджується в розчині при додаванні надлишку тетрафенілборату натрію. Правильність методу знаходиться в межах 96%-101%, відносно стандартне відхилення – 0,025 % [12].

Підсумовуючи літературні дані слід відзначити велику кількість нових та удосконалених методик кількісного визначення новокаїну, що можуть бути адаптовані у внутрішньоаптечному контролі.

#### Висновки:

1. Здійснено аналіз літературних джерел щодо інформації про нові та вдосконалені методики кількісного визначення прокаїну гідрохлориду.

2. Деякі з розроблених методик після відповідної адаптації можуть бути використані для аналізу ліків аптечного виготовлення.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Барінова О.В.** Ионометрическое определение физиологически активных аминов / О.В. Барінова, Е.Г. Кулапина // „Электроаналитика-2005” : тез. докл. Всероссийская науч. конф. с междунар. участием, Екатеринбург, 23-27 мая 2005 г. – Екатеринбург, 2005. – С. 68.
2. **Бурахта В.А.** Применение полупроводниковых сенсоров для контроля качества лекарственных препаратов / В.А. Бурахта, Л.И. Хасалнова // ЭМА – 2004 : 6 Всероссийская конф. по электрохимическим методам анализа с международным участием, Уфа, 23-27 мая 2004 г. – Уфа, 2004. – С. 60–62.
3. Вимоги до виготовлення стерильних та асеп-

тичних лікарських засобів в умовах аптек : метод. рек. / **О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних.** – 2-е вид. – К. : МОЗ України, 2005. – 80 с.

4. **Жебентяев А.И.** м-Фенилендиамин как реагент – азосоставляющая для спектрофотометрического определения прокаина / А.И. Жебентяев, Е.С. Гуринова // Вестник фармации. – 2007. – № 1 (35). – С. 1–8.

5. **Иванов В.М.** Ализариновый краснй С как окрашенный реагент для экстракционно-фотометрического и цветометрического определения некоторых местноанестезирующих органических оснований / В.М. Иванов, Е.М. Адамова,

- В.Н. Фигуровская // Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 9. – С. 934–942.
6. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / под ред. **В.Н. Коваленко, А.П. Викторова**. – К. : МОРИОН, 2011. – 2320 с.
7. **Семенюк В.М.** Открытие новокаина / В.М. Семенюк // Стоматология сегодня. – 2005. – № 2 (43). – С. 23–26.
8. Сенсibiliзирoванная люминесценция ионов лантанидов и ее применение в биоанализе (обзор) / **А.В. Егорова, Ю.В. Скрипинец, Д.И. Александрова, В.П. Антонович** // Методы и объекты химического анализа. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 180–203.
9. **Шабарин А.А.** Проточно-инъекционное ионометрическое определение некоторых физиологически активных аминов / А.А. Шабарин, Ю.И. Русяева, О.П. Лазарева // Изв. ВУЗов. Химия и химические технологии. – 2003. – 46, № 8. – С. 141–143, 164.
10. **Amin A.S.** Colorimetric determination of benzocaine, lignocaine and procaine hydrochlorides in pure form and in pharmaceutical formulations using p-benzoquinone / A.S. Amin, A.M. el-Didamony // Analytical Science. – 2003. – Vol. 19, № 7. – P. 1457–1459.
11. **Chen Xu-Wei.** A sequential injection fluorimetric procedure for determination of procaine in human blood and pharmaceuticals / Xu-Wei Chen, Xin Song, Jian-Hua Wang // Journal Analytical and Bioanalytical chemistry. – 2006. – Vol. 385, № 4. – P. 737–741.
12. **Da-He Fan.** Determination of procaine hydrochloride by atomic-emission spectrometry with inductive connected plasma / Fan Da-He, Wang Wei // Chin. Journal Spectroscopy Lab. – 2003. – 20, № 3. – P. 328–330.
13. Determination of aromatic hydrotropic drugs in pharmaceutical preparations by the surfactant-binding degree method / **A. Pedraza, M.D. Sicilia, S. Rubio, D. Perrez-Bendito** // Analyst. – 2005. – Vol. 130, № 10. – P. 1102–1107.
14. Determination of procaine hydrochloride by fluorimetry / **Y. Sun, L. Ma, H. Y. Wang, B. Tang** // Spectrochimica Acta. – 2002. – Vol. 22, № 40. – P. 637–640.
15. Determination of procaine hydrochloride by potentiometric titration / **V. Luminita, M. Dana, B. Iriel, C. Carmencita** // Rev. Roum. Chem. – 2003. – Vol. 47, № 8–9. – P. 911–915.
16. Determination of procaine hydrochloride using flow injection inhibitory chemiluminescence / **Li Ni-abing, Chi Yuwu, Wang Jian [et all.]** // Luminescence. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 125–130.
17. Electrochemistry and voltammetry of procaine using a carbon nanotube film coated electrode / **Wu Kangbing, Wang Hong, Chen Fang, Hu Shehshui** // Bioelectrochemistry. – 2006. – Vol. 68, № 2. – P. 144–149.
18. Flow injection amperometric determination of procaine in pharmaceutical formulation using a screen-printed carbon electrode / **M.F. Bergamini, A.L. Santos, N.R. Stradiotto, M.V. Zanoni** // Journal Pharm. Biomed. Anal. – 2007. – Vol. 43, № 1. – P. 315–319.
19. Fluorimetric determination of procaine in pharmaceutical preparations based on its reaction with fluorescamine / **A.S. Carretero, C. Cruces-Blanco, S.F. Peinado [et all.]** // Journal Pharm. Biomed. Analysis. – 1999. – Vol. 21, № 7. – P. 969–974.
20. **Jung-Chuan Chou.** pH and procaine sensing characteristics of extended-gate field-effect transistor based on indium tin oxide glass / Jung-Chuan Chou, Jung-Lung Chiang, Chin-Lung Wu // Japan Journal Appl. Phys. – 2005. – Vol. 44. – P. 4838–4842.
21. **Li N.** Determination of trace procaine hydrochloride by differential pulse adsorptive stripping voltammetry with a Nafion modified glassy carbon electrode / N. Li, J. Duan, G. Chen // Analytical Science. – 2003. – Vol. 19, № 12. – P. 1587–1592.
22. Plasma concentration and local anesthetic activity of procaine hydrochloride following subcutaneous administration to horses / **N.L. Kuchembuck, P.T. Colahan, K.D. Zientek [et all.]** // Am. J. Vet. – 2007. – Vol. 68, № 5. – P. 495–500.
23. Rapid and sensitive HPLC assay for simultaneous determination of procaine and para-aminobenzoic acid from human and rat liver tissue extracts / **M.R. Dhananjeyan, J.A. Trendel, C. Bykowski [et all.]** // J. Chromatogr. B. – 2008. – Vol. 867, № 2. – P. 247–252.
24. Simultaneous determination of procaine and para-aminobenzoic acid by LC-MS/MS method / **M.R. Dhananjeyan, C. Bykowski, J.A. Trendel [et all.]** // Journal Chromatography B. Analytical Technology Biomedical Life Science. – 2006. – № 25. – P. 234–242.
25. Simultaneous determination of procaine and para-aminobenzoic acid by LC-MS/MS method / **M.R. Dhananjeyan, J.A. Trendel, C. Bykowski [et all.]** // J. Chromatogr. B. – 2007. – Vol. 847, № 2. – P. 224–230.
26. Simultaneous determination of procaine, lidocaine, ropivacaine, tetracaine and bupivacaine in human plasma by high-performance liquid chromatography / **Q. Wei-wei, J. Zheng, Z. Ming-kang [et all.]** // J. Chromatogr. B. – 2010. – Vol. 878, № 15–16. – P. 1185–1189.
27. Spectral study and determination of metoclopramide and procaine hydrochloride in the system of simultaneous injective analysis / **Wang Ai-Jun, Fang Jing, Feng Su-ling, Cui Feng-ling** // Spectroscopy and Spectral Analysis. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 432–435.
28. Spectrophotometric determination of procaine hydrochloride in pharmaceutical products using 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid as the chromogenic reagent / **Xiao Xu Li, Shen Sun Xiu, Wang Huai You [et all.]** // Spectrochimica Acta Part. A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2003. – Vol. 59, № 13. – P. 3103–3110.
29. Spectrophotometric determination of procaine hydrochloride with hemoglobin as catalyst / **Ya-Hong Chen, Feng-Shou Tian, Mao-Ping Song** // Journal analytical chemistry. – 2009. – Vol. 64, № 4. – P. 382–386.
30. **Storms Meredith L.** Stability-indicating HPLC assays for the determination of prilocaine and procaine drug combinations / L. Meredith Storms, T. James Stewart // Journal Pharm. and Biomed. Analysis. – 2002. – Vol. 30, № 1. – P. 49–58.
31. **Vladescu L.** Simultaneous determination of procaine and benzoic acid by derivative spectrometry / L. Vladescu, I.A. Badea // Analytical University Bucuresti – Chimie. – 2005. – Vol. XIV, № I-II. – P. 401–406.
32. Voltammetry of some catamphiphilic drugs with solvent polymeric membrane ion sensors / **J. A. Ortuzo, A. Gil, C. Serna, A. Molina** // J. Electroanal. Chem. – 2007. – Vol. 605, № 2. – P. 157–161.

Надійшла 15.11.2013 р.

Рецензент: проф. Л.В.Савченкова