

РАЗРАБОТКА СПОСОБА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА

А. В. Симонян, Н. И. Яковлева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии*

Разработана методика кислотно-основного титрования в анализе таблеток от разных производителей и инъекционной лекарственной форме диклофенака натрия с использованием циквалона в качестве индикатора.

Ключевые слова: диклофенак натрия, индикатор циквалон, таблетки, кислотно-основное титрование, инъекционная лекарственная форма.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR ESTIMATION OF DICLOFENAC

A. V. Simonyan, N. I. Yakovleva

*SFEE HPE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation,
Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology*

The article describes a method of acid-base titration which is used in the analysis of tablets from different manufacturers and in an injectable dosage form of diclofenac sodium using cycvalon as an indicator.

Key words: diclofenac sodium, cycvalon, tablets, acid-based titration, injectable dosage form.

Диклофенак натрия — натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты — относится к нестероидным противовоспалительным лекарственным препаратам (ЛП) группы производных фенилуксусной кислоты. Данное лекарственное средство (ЛС) характеризуется противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием [1]. Методика количественного определения диклофенака натрия в субстанции, описанная в ФС 42-0260-07, рекомендует использовать титрование в неводной среде, которое заключается в следующем: 0,25 г ЛП растворяют в 30 мл кислоты уксусной ледяной и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной [2]. В данной методике в качестве индикатора используют 0,06 мл 0,01%-го раствора кристаллического фиолетового. К недостаткам метода относится необходимость использования в качестве титранта смеси ангидрида уксусной кислоты и хлорной кислоты, характеризующейся высокой токсичностью.

Кроме того, метод не позволяет определить диклофенак натрия в присутствии продуктов его разложения (2,6-дихлоранилина и натриевой соли фенилуксусной кислоты), которые обладают основными свойствами, влияющими на точность определения [3].

Для анализа диклофенака натрия в различных лекарственных формах (ЛФ) используют спектрофотометрический метод. Однако во всех рекомендуемых методах анализа общим недостатком является отсутствие стандартного образца диклофенака натрия в РФ. Например, в патенте №2333488 описан способ применения в качестве стандартного образца хромата калия, приготовленного на основе 0,1 М раствора гидроксида натрия, в то время как сам стандарт диклофенака натрия не описан [4].

Следует отметить, что предпринятые нами попытки получения стандартного образца диклофенака на-

трия не привели к ожидаемым результатам из-за высокой нестабильности ЛП.

Исходя из этого, мы решили изучить возможность приготовления стандартного образца диклофенака.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Приготовление стандартного образца диклофенака и разработка доступного метода количественного определения диклофенака натрия в таблетках и инъекционной лекарственной форме.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для получения стандартного образца диклофенака используют субстанцию диклофенака натрия (№ серии 110107-2, Китай).

Разработанная нами методика приготовления стандартного образца диклофенака следующая.

Для апробации методики используют таблетки трех разных производителей:

- «Диклофенак 100 мг № 20» (серия 0110212, производства Хемофарм А.Д., Сербия);
- «Диклофенак ретард 100 мг № 20» (серия 031113, производства ООО «Озон», Россия);
- «Диклофенак ретард оболенское 100 мг № 20» (серия 40113, производства ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское»).

Инъекционная лекарственная форма — «Диклофенак раствор для внутримышечного введения» 25 мг/мл 5 ампул по 3 мл (серия 300204, производства Хемофарм А.Д., Сербия).

Для количественного определения диклофенака натрия в таблетках и инъекционной ЛФ использован метод кислотно-основного титрования в присутствии индикатора фенолфталеина. Контроль значения pH от количества добавляемой щелочи при титриметрическом анализе измеряют с помощью лабораторного pH-150.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения стандартного образца диклофенака навеску диклофенака натрия растворяют в минимальном количестве воды очищенной и добавляют избыток кислоты уксусной. В результате, осаждается диклофенак, плохо растворимый в воде. Осадок промывают многократно водой очищенной, фильтруют и сушат до постоянной массы. Очистку диклофенака проводят трехкратной дробной кристаллизацией.

Навеску порошка растертых таблеток растворяют при перемешивании в минимальном количестве 0,1 М раствора натрия гидроксида. Осадок фильтруют через беззольный бумажный фильтр, промывают его небольшим количеством воды. К диклофенаку натрия, растворенному в растворе натрия гидроксида, добавляют избыток уксусной кислоты. В результате, осаждается диклофенак. Осадок промывают водой до нейтральной реакции, фильтруют и сушат до постоянной массы.

К инъекционному раствору диклофенака натрия добавляют избыток кислоты уксусной. В результате, осаждается диклофенак. Осадок промывают водой до нейтральной реакции, фильтруют и сушат до постоянной массы.

В ходе проведения титрометрического анализа приготовленного нами стандартного образца в присутствии фенолфталеина мы обратили внимание на то, что изменение окраски раствора, а следовательно

но, и точку эквивалентности трудно определить, при этом результаты исследования значимо отличаются друг от друга.

Поэтому мы решили попробовать в качестве индикатора циквалон (2,6-бис(3-метокси-4-оксибензилиден)-циклогексанон) [5]. При проведении титрования в присутствии циквалона точку эквивалентности определяют по переходу зеленоватой окраски раствора в соломенно-желтую, что наблюдается при значении рН, близком к 8,5.

На основании проведенных исследований установлено, что содержание диклофенака в исследуемых образцах соответствует содержанию диклофенака натрия в ЛП (табл. 1—4).

В соответствии с требованием нормативной документации содержание диклофенака натрия в таблетках по 0,1 г должно быть 0,095—0,105 г из расчета на среднюю массу одной таблетки [6].

Таким образом, содержание диклофенака натрия в таблетках соответствует требованиям нормативной документации.

В соответствии с требованием нормативной документации содержание диклофенака натрия в растворе для внутримышечного введения должно быть от 22,5 до 27,5 мг, в пересчете на 1 мл [7].

Таким образом, содержание диклофенака натрия в растворе для внутримышечного введения соответствует требованиям нормативной документации.

Таблица 1

Результаты кислотно-основного титрования таблеток «Диклофенак»

№ п/п	Объем титранта, мл	Навески стандартного образца, г	Объем титранта, мл	Навески опытного образца, г	Содержание ДН, % (г)
1	9,4	0,0249	9,2	0,0251	97,1 (0,0971)
2	9,2	0,0249	9,1	0,0253	97,3 (0,0973)
3	9,45	0,0250	9,3	0,0253	97,8 (0,0978)
4	9,5	0,0250	9,3	0,0250	97,9 (0,0979)
5	9,3	0,0249	9,05	0,0247	98,1 (0,0981)
6	9,4	0,0249	9,2	0,0248	98,3 (0,0983)
Статистическая обработка метода анализа			$f = 5; \langle x \rangle = 0,0977;$ $s^2 = 2,15 \times 10^{-7}; s = 4,64 \times 10^{-4};$ $P, \% = 95; t(95\%, 5) = 2,57; \Delta x = 1,2 \times 10^{-3};$ $\varepsilon, \% = 1,2$		

Таблица 2

Результаты кислотно-основного титрования таблеток «Диклофенак-ретард»

№ п/п	Объем титранта, мл	Навески стандартного образца, г	Объем титранта, мл	Навески опытного образца, г	Содержание ДН, % (г)
1	8,6	0,0250	8,4	0,0249	98,0 (0,0980)
2	8,7	0,0249	8,6	0,0250	98,4 (0,0984)
3	8,6	0,0250	8,5	0,0250	98,8 (0,0988)
4	8,5	0,0250	8,4	0,0249	99,2 (0,0992)
5	8,6	0,0250	8,5	0,0249	99,2 (0,0992)
6	8,5	0,0251	8,4	0,0249	99,6 (0,0996)
Статистическая обработка метода анализа			$f = 5; \langle x \rangle = 0,0988;$ $s^2 = 3,47 \times 10^{-7}; s = 5,89 \times 10^{-4};$ $P, \% = 95; t(95\%, 5) = 2,57; \Delta x = 1,5 \times 10^{-3};$ $\varepsilon, \% = 1,5$		

Таблица 3

Результаты кислотно-основного титрования таблеток «Диклофенак ретард оболенское»

№ п/п	Объем титранта, мл	Навески стандартного образца, г	Объем титранта, мл	Навески опытного образца, г	Содержание ДН, % (г)
1	8,7	0,0247	8,4	0,0250	95,39 (0,0954)
2	8,9	0,0249	8,55	0,0250	95,68 (0,0957)
3	8,8	0,0248	8,5	0,0249	96,20 (0,0962)
4	8,85	0,0250	8,6	0,0250	97,17 (0,0972)
5	8,4	0,0248	8,25	0,0249	97,8 (0,0978)
6	8,2	0,0248	8,2	0,0249	99,5 (0,0995)
Статистическая обработка метода анализа			$f = 5; <x> = 0,0969;$ $s^2 = 1,78 \times 10^{-5}; s = 4,22 \times 10^{-3};$ $P, \% = 95; t(95\%, 5) = 2,57; \Delta x = 1,08 \times 10^{-2};$ $\varepsilon, \% = 1,1$		

Таблица 4

Результаты кислотно-основного титрования «Диклофенака раствора для внутримышечного введения»

№ п/п	Объем титранта, мл	Навески стандартного образца, мг	Объем титранта, мл	Навески опытного образца, мг	Содержание ДН % (мг)
1	9,3	24,9	9,2	25,0	98,5 (24,6)
2	9,6	25,1	9,5	25,0	98,9 (24,7)
3	9,5	25,1	9,3	24,8	99,1 (24,8)
4	9,5	25,0	9,4	24,9	99,3 (24,8)
5	9,05	24,7	9,2	25,2	99,6 (24,9)
6	9,4	25,1	9,3	24,9	99,7 (24,9)
Статистическая обработка метода анализа			$f = 5; <x> = 24,8;$ $s^2 = 0,99; s = 0,99;$ $P, \% = 95; t(95\%, 5) = 2,57; \Delta x = 2,55;$ $\varepsilon, \% = 2,5$		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана методика приготовления стандартного образца диклофенака.

2. Разработана методика количественного определения диклофенака натрия в ЛП «Диклофенак», «Диклофенак ретард», «Диклофенак ретард оболенское», «Диклофенак раствор для внутримышечного введения» методом кислотно-основного титрования.

3. Впервые показана возможность применения циквалона в качестве индикатора в кислотно-основном анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований / М. В. Журавлева, А. Ю. Обжерина // Клиническая фармакология. — 2011. — № 2. — С. 31—34.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации. — XII изд. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. — Вып. 1. — 704 с.

3. Нохрин Д. Ф., Никифорова К. Ю. Стандартизация диклофенака натрия в присутствии продуктов его разложения: сборник материалов международной научной конференции «Современная фармацевтика: теория, практика, эксперименты». — М., 2014. — С. 22—24.

4. Пат. 2333488 Российская Федерация, G01N33/15. Способ количественного определения диклофенака натрия / Артасюк Е. М., Илларионова Е. А., Сыроватский И. П.; заявитель и патентообладатель Иркутский гос. мед. университет — № 2006131643/15; заявл. 01.09.2006; опубл. 10.09.2008, Бюл. № 25. — 8 с.

5. Стабилизация масляного экстракта шиповника / А. В. Симонян, А. А. Саламатов, Н. И. Яковлева, Т. В. Агаркова // Вестник ВолгГМУ: приложение (Материалы V Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Геномные и протеомные технологии при создании лекарственных средств», — Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2014. — С. 120—121.

6. ФСП 42-0964-06 Диклофенак, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг.

7. ФСП 42-8816-07 Диклофенак, раствор для внутримышечного введения 25 мг/мл.

8. Государственная фармакопея СССР. XI изд., доп. — М.: Медицина, 1987. Вып. 1. — 336 с.

Контактная информация

Яковлева Наталия Ивановна — аспирант кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: yaknativ@rambler.ru