

Дисциплина
«Методы фармакопейного анализа»

**ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА**
(часть 3)

лекция 4

(лектор: доцент, к.фарм.н. Солодунова Г.Н.)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ И ВОДЫ

В индивидуальных лекарственных веществах, растительном сырье и препаратах на их основе действующая нормативная документация (ГФ, ФС, ФСП, НД) регламентирует содержание влаги и летучих веществ. Этот показатель обозначают терминами «потеря в массе при высушивании», «вода» и «влажность».

- «Вода» или «влажность» характеризует содержание в анализируемом объекте гигроскопической или кристаллизационной воды;
- «Потеря в массе при высушивании» - гигроскопической или кристаллизационной воды и летучих веществ.

Наличие летучих веществ свидетельствует о степени очистки ЛВ от исходных продуктов, реагентов или органических растворителей, используемых в процессе их получения, или о появлении продуктов разложения. Растительное сырье наряду с влагой может содержать в качестве летучих веществ действующие вещества (терпены, эфирные масла и др.).

Для определения воды в ГФ приведены 3 метода:

- метод высушивания,
- метод дистилляции,
- титрование реактивом Фишера.

МЕТОД ВЫСУШИВАНИЯ

Метод высушивания используется наиболее часто как универсальный и простой. Он заключается в термической обработке (нагревании) пробы и позволяет косвенно судить о количестве летучих веществ и воды по величине потери в массе при высушивании до постоянного значения.

- Если субстанция не является кристаллогидратом, потеря в массе при высушивании или содержание воды, как правило, не должно превышать 0,5 %. Результаты определения по этим показателям учитывают при оценке результатов количественного определения.
- Если субстанция является кристаллогидратом (кристаллосольватом), регламентируют верхний и нижний пределы.

Температурный режим высушивания указывается в частных статьях.

Недостатками метода высушивания являются:

- Продолжительность определения,
- Пригодность только для термически устойчивых объектов,
- Невозможность дифференцировать содержание влаги и летучих веществ.

МЕТОД ДИСТИЛЛЯЦИИ

Определение влаги методом дистиляции основано на свойстве бинарных систем несмешивающихся жидкостей образовывать при кипении пары с парциальным давлением, более низким, чем давление пара каждого компонента в отдельности.

Дистилляционные методы сводятся к перегонке воды, содержащейся в навеске исследуемого вещества или в объёме неводного раствора испытуемого лекарственного объекта, с органической жидкостью, не смешивающейся с водой и образующие азеотропные смеси, кипящие при постоянной температуре (толуол, ксилол, бензол, тетрахлорэтан и др.),

Недостатком метода являются:

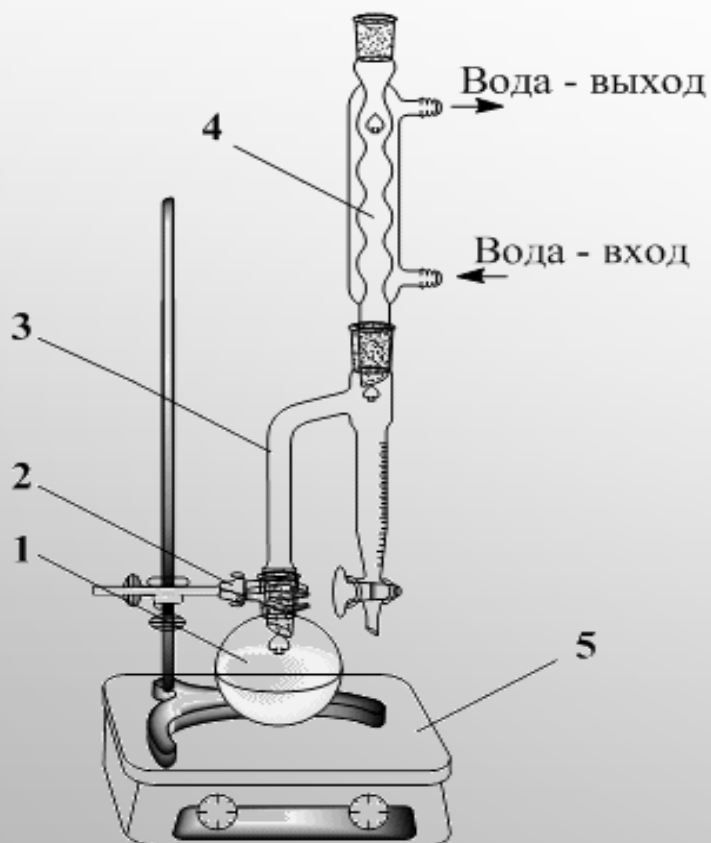
- Невысокая точность,
- Затрата органической жидкости,
- Необходимость непрерывного наблюдения за каждой перегонкой.

Метод дистиляции применяется для количественного определения воды в субстанциях лекарственных препаратов, в их неводных растворах и эфирных масел в лекарственном растительном сырье.

КИПЯЧЕНИЕ С НАСАДКОЙ ДИНА-СТАРКА

Кипячение с насадкой Дина-старка – важный метод при проведении испытания на наличие влаги или кристаллизационной воды в лекарственном веществе или препарате.

1. Колба со спиртовым раствором.
2. Металлическая лапка.
3. Насадка Дина-Старка
4. Обратный холодильник.
5. Нагревательный прибор.



Содержание воды в анализируемом образце (g, %) при определении методом дистилляции рассчитывают по формуле:

$$\omega\% = \frac{m_1 \cdot 100\%}{m_0}$$

где

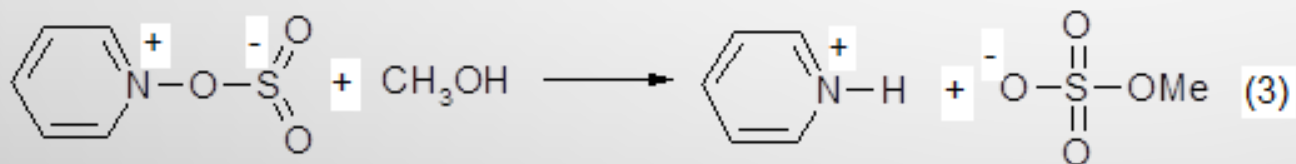
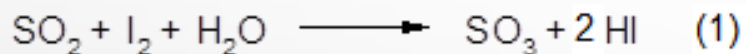
m_1 – масса воды находящегося в градуированной пробирке приемника, г;

m_0 – навеска анализируемого объекта, г.

Для нахождения объёмной доли φ , вместо массы берут объём воды и объём испытуемого раствора.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ ПО МЕТОДУ ФИШЕРА

Принцип «определения воды по Фишеру» основан на реакции Бунзена между йодом, диоксидом серы и водой. Реактив К.Фишера представляет собой раствор двуокиси серы, йода и пиридина в метиловом спирте. Титрование представляет собой трехстадийный процесс:



превращается в стабильный пиридиновый комплекс (реакция 3).

На первой стадии вода реагирует с диоксидом серы, в результате чего I_2 восстанавливается до I^- (реакция 1). Выделяющейся триоксид серы образует с пиридином комплекс (реакция 2), который в присутствии метанола (или другого спирта)

Таким образом, для титрования каждого эквивалента воды затрачивается один эквивалент йода. В качестве спирта обычно используется метанол. В качестве основания – пиридин.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ ПО МЕТОДУ ФИШЕРА

- Существует два варианта реализации данного метода в лаборатории:
 - Волюметрический
 - Кулонометрический

Первый вариант – это классическое (иначе **волюметрическое**) титрование, когда йод добавляется к раствору из бюретки до достижения точки эквивалентности, Данный вариант имеет ограничение: он применим для определения *не очень* низких концентраций воды, от 0,2% и выше.

Содержание воды в процентах вычисляют по формуле:

$$H_2O_{\%} = \frac{(a - б) \cdot T \cdot 100\%}{в}$$

Где а – объем реактива Фишера на основной опыт

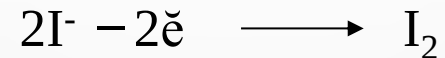
б – объем реактива Фишера на контрольный опыт

в – навеска препарата в граммах

Т – титр реактива Фишера.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ ПО МЕТОДУ ФИШЕРА

Для определения же влаги в концентрации менее 0,2% и практически до 0,0005% существует второй вариант этого титрования – **кулонометрический**. Он состоит в том, что йод не добавляется порциями, а генерируется электролизом на соответствующем электроде, также погруженном в исследуемый раствор. Генерируется он по реакции



Для этого йодид также добавляется в раствор. В кулонометрическом варианте количество йода, израсходованное до достижения точки эквивалентности прямо пропорционально количеству электричества, пошедшего на его генерирование.

Титрование по методу Карла Фишера имеет ряд преимуществ:

- Высокая точность и воспроизводимость
- Селективность по воде
- Малые количества необходимых образцов
- Малое время анализа
- Практически неограниченный диапазон измерения.
- Пригоден для анализа твердых веществ, жидкостей и газов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ

О чистоте или загрязненности исследуемого объекта можно судить по определению величины зольного остатка в результате его сжигания и прокаливания до постоянной массы. Одни анализируемые объекты не дают зольного остатка, поскольку не содержат элементы, способные его дать, другие содержат элементы, способные при сжигании минерализоваться, образуя зольный остаток, величина которого имеет более или менее определенное значение – это естественная зольность. Согласно Государственной Фармакопеи РФ XIII, определяют общую золу и сульфатную золу.

Определение золы общей

Содержание общей золы в растительном сырье позволяет судить о минеральном остатке, связанном с наличием *неорганических веществ* в самом растительном объекте, а также с содержанием в нем *примесей*, попавших в сырье при сборе и сушке.

В таблетках общая зола отражает содержание *талька, аэросила или двуокиси титана*, используемых в качестве наполнителей и вспомогательных веществ.

Содержание общей золы (X) в процентах в лекарственном средстве, свежем и высушенном лекарственном растительном сырье, лекарственном растительном препарате вычисляют по формуле:

$$X_{\%} = \frac{m_1 \cdot 100\%}{m_o}$$

Где: m_1 – масса золы, г;

m_o – масса лекарственного средства или лекарственного растительного сырья/препарата, г

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ

Определение Сульфатной золы

Определяя сульфатную золу и ее количество в растительном сырье или в готовом органическом лекарственном веществе, выявляем их возможную загрязненность катионами металлов в процессе заводского производства. Минерализацию органических лекарственных веществ проводим, используя концентрированную серную кислоту. Более того, сульфаты неорганических ионов – соли серной кислоты, существенно менее летучи, по сравнению с солями других кислот и их отличает высокая термостойкость.

Определение золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте

Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, представляет собой остаток после обработки хлористоводородной кислотой золы общей и состоит преимущественно из кремнезёма. Этот показатель позволяет судить о содержании оксида кремния (песка) в растительном сырье (например, трава хвоща полевого) или о загрязнении минерализующимися до него примесями. Для таблеток золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте, определяют, если при их изготовлении в качестве вспомогательных веществ используют тальк, аэросил и титана двуокись.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ

Растворимость

Растворимость – это способность веществ растворяться друг в друге, количественно характеризуется *коэффициентом растворимости* - это масса растворённого вещества, приходящаяся на 100 или 1000 г растворителя, в насыщенном растворе - при определённой температуре.

Растворимость веществ различна, она зависит от:

- Температуры при которой происходит растворение (для большинства веществ растворимость при повышении температуры увеличивается).
- Давления (для газов).
- Природы вещества и растворителя (подобное растворяется в подобном). Это означает, что молекулярные и ионные соединения с полярной связью хорошо растворяются в полярных растворителях, а вещества с неполярной связью – в неполярных.
- От предела растворимости. Каждое вещество имеет свой предел растворимости (ПРфарм).

Предел растворимости – наибольшее количество лекарственного вещества, которое может раствориться в данном растворителе при данной температуре.

РАСТВОРИМОСТЬ

Растворимость веществ бывает:

Неограниченная (вода и спирт; калия хлорид и калия бромид; калий и рубидий) – эти вещества смешиваются в любых соотношениях.

Ограниченная (вода и соль поваренная) – растворяется определенное количество вещества в конкретном растворителе.

Совсем нерастворимых веществ не бывает. Даже Au и Ag растворимы в воде, а когда воду наливают в стеклянный сосуд, то незначительная часть молекул стекла переходит в раствор.

Процессы ускоряющие растворимость:

- Нагревание или использование *горячего растворителя*.
- Перед растворением вещества *измельчают*.
- *Перемешивание*.
- Вещества помещают *в верхний слой* растворителя (протаргол, йод).

Количественно растворимость выражается концентрацией насыщенного раствора, т.е. раствора, находящегося при данных условиях в равновесии с избытком растворяемого вещества.

РАСТВОРИМОСТЬ

Растворы

Раствором называется жидкая гомогенная система, состоящая из двух или более компонентов (составных частей).

Растворы (на латинском «*solution*») – жидкие лекарственные формы, получаемые путем растворения жидких, твердых и газообразных веществ в соответствующем растворителе, предназначенные для наружного, внутреннего, парентерального применения.

Растворители – это индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворять различные вещества и образовывать с ними однородные системы.

Требования к растворителям:

- Хорошая растворяющая способность.
- Инертность к растворенному веществу и аппаратуре.
- Минимальная токсичность, огнеопасность.
- Микробная устойчивость.
- Растворитель должен получаться быстро и дешево.
- Должен быть фармакологически индифферентным.
- Не иметь неприятного вкуса и запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКРАСКИ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими эталонами. В ФС включены методы контроля качества лекарственных средств по показателям «Цветность» и «Цветность раствора». Цветность является условно принятой *количественной характеристикой* для жидкостей, имеющих незначительную окраску.

Цвет - это восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель в виде энергии, излучаемой в видимой части спектра и охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм.



Окраска двух растворов *совпадает* (при определенном источнике света), если их спектры поглощения и отражения идентичны и наблюдатель не замечает разницы между ними. Бесцветными считаются жидкости, если их окраска не отличается от воды, в случае растворов - от соответствующего растворителя. Для оценки цветности существует 5 шкал эталонных растворов: коричневые, коричнево-желтые, желтые, зеленовато-жёлтые и красные.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЗРАЧНОСТИ И СТЕПЕНИ МУТНОСТИ

- Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами.
- *Жидкость считают прозрачной*, если она при просмотре в описанных выше условиях *выдерживает сравнение с растворителем*, используемым при ее приготовлении, или ее мутность не превышает мутности эталона.
- Эталонами для определения степени мутности служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина.
- Для сравнения берут равные объемы эталонного раствора и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Сравнение проводят в пробирках бесцветного стекла или стекла одинакового оттенка, одного и того же диаметра с притертыми пробками.
- Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт на черном фоне через 5 мин после приготовления эталона при вертикальном расположении пробирок (в проходящем свете) (рисунок).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЗРАЧНОСТИ И СТЕПЕНИ МУТНОСТИ

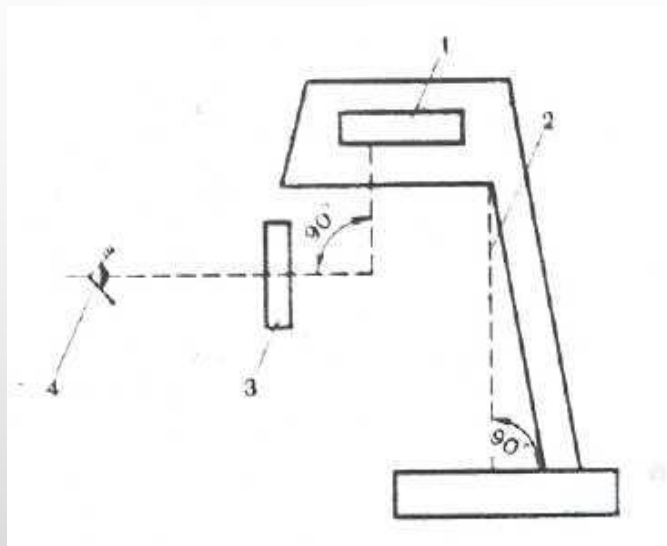


Схема просмотра прозрачности и степени мутности жидкостей

- 1 - источник света;
- 2 - экран;
- 3 - зона контроля;
- 4 - глаза

Определение степени мутности окрашенных жидкостей производят в компараторе. Часть испытуемой жидкости фильтруют через бумажный фильтр; в компараторе помещают рядом пробирки с фильтрованной и нефilterованной жидкостями; позади пробирки с нефilterованной жидкостью ставят пробирку с растворителем, позади пробирки с фильтрованной жидкостью помещают последовательно пробирки с соответствующими эталонами мутности до появления мути, сходной с мутью нефilterованной жидкости. Пробирки просматривают при подсвечивании электрической лампой 40 вт.



**Возникшие вопросы по материалам лекции
просьба направлять на почту**

gn_solodunova@mail.ru

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!