

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии

Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский

Особенности анализа многокомпонентных лекарственных форм

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2024

УДК 543.24/.54:615.2/.3 (075.8)

ББК 52.81 я 73

И 44

Рекомендовано ЦКМС ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 330501 Фармация (протокол № 2 от 11.12.2024)

Авторы:

Е. А. Илларионова – д-р хим. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

И. П. Сыроватский – канд. фарм. наук, доцент, доцент каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:

А. А. Скрипко – канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

И. А. Мурашкина – канд. фарм. наук, доцент, доцент каф. фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Илларионова, Е. А.

И 44 Особенности анализа многокомпонентных лекарственных форм : учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский ; Иркутский государственный медицинский университет, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск : ИГМУ, 2024. – 88 с. – Текст : непосредственный.

Учебное пособие содержит материалы по особенностям анализа многокомпонентных лекарственных форм с использованием титриметрических и физико-химических методов анализа.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по программе специалитета по специальности Фармация, по дисциплине «Фармацевтическая химия».

УДК 543.24/.54:615.2/.3 (075.8)

ББК 52.81 я 73

© Илларионова, Е. А., Сыроватский И. П., 2024

© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	5
ГЛАВА 2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	8
2.1. Анализ многокомпонентных препаратов методом хроматографии в тонком слое сорбента.....	8
<i>Контрольные вопросы</i>	16
2.2. Анализ многокомпонентных препаратов методом газовой и газо- жидкостной хроматографии.....	16
<i>Контрольные вопросы</i>	23
2.3. Анализ многокомпонентных препаратов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	23
<i>Контрольные вопросы</i>	27
ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	27
<i>Контрольные вопросы</i>	33
ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСТРАКЦИОННЫХ МЕТОДОВ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	33
<i>Контрольные вопросы</i>	38
ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИТРИМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	38
5.1. Анализ многокомпонентных препаратов специфическими методами, характерными для отдельных компонентов.....	39
5.2. Анализ многокомпонентных препаратов с использованием приемов, устраняющих влияние мешающего компонента.....	44
<i>Контрольные вопросы</i>	54
5.3. Анализ многокомпонентных препаратов с использованием приема последовательного титрования компонентов одним методом.....	54
5.3.1. <i>Последовательное окислительно-восстановительное титрование</i>	54
5.3.2. <i>Последовательное кислотнo-основное титрование</i>	58
<i>Контрольные вопросы</i>	63
5.4. Анализ многокомпонентных препаратов с использованием приема совместного определения компонентов общим методом и одного из компонентов специфическим методом.....	63
<i>Контрольные вопросы</i>	73
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	73
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ.....	78
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	79
ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ.....	83
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГХ – газовая хроматография

ГЖХ – газожидкостная хроматография

НД – нормативная документация

Н-связь – водородная связь

рН – водородный показатель

рK_а – показатель константы кислотной диссоциации

рK_в – показатель константы основной диссоциации

ПР – произведение растворимости

РСО – рабочий стандартный образец

R_f – фактор удерживания

СОВС – стандартный образец вещества-свидетеля

ТСХ – тонкослойная хроматография

УФ – ультрафиолетовый

ФС – фармакопейная статья

ФСП – фармакопейная статья предприятия

ВВЕДЕНИЕ

Значительную долю в номенклатуре лекарственных средств составляют многокомпонентные лекарственные формы, включающие в свой состав несколько лекарственных веществ и вспомогательные вещества (стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты и т. д.).

Анализ многокомпонентных лекарственных форм является одной задачей фармацевтического анализа. Приемы и методы контроля качества сложных лекарственных форм весьма разнообразны, так как в их состав входят вещества как близкие, так и отличающиеся по физико-химическим и химическим свойствам, причем в разных количественных соотношениях.

В пособии рассматриваются приемы анализа многокомпонентных лекарственных форм без разделения и с разделением на отдельные компоненты с применением классических титриметрических и физико-химических методов. Приведены примеры анализа многокомпонентных лекарственных форм.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комбинированные лекарственные препараты включают в свой состав лекарственные вещества как близкие, так и отличающиеся по физико-химическим и химическим свойствам, причем в различных количественных соотношениях. При выборе метода анализа отдельных компонентов комбинированного сочетания необходимо учитывать их взаимное влияние. Если компоненты не мешают определению друг друга, их анализ проводят селективными методами без предварительного разделения.

Однако далеко не всегда удастся подобрать селективные методы определения лекарственных веществ в составе комбинированного препарата. При отсутствии селективных методов возникает необходимость разделения сложного препарата на отдельные компоненты.

Современными эффективными методами разделения являются различные варианты хроматографии, такие как тонкослойная, газо-жидкостная и

высокоэффективная жидкостная хроматография. Эти методы помимо эффективного разделения компонентов лекарственной смеси позволяют осуществить их идентификацию и количественное определение. Причем, современное техническое оснащение колоночных вариантов хроматографии и широкий выбор сорбентов часто позволяют проводить анализ всех компонентов смеси в одной пробе. Реже для количественных целей используется хроматография в тонком слое сорбента, так как возникает необходимость сочетания хроматографического метода разделения с методом количественного определения. Это делает анализ длительным и трудоемким. В основном тонкослойная хроматография применяется для установления подлинности многокомпонентных препаратов.

В практике фармацевтического анализа не утратил своего значения такой классический метод разделения, как экстракция, в частности экстракция в системе твердое вещество-жидкость, основанная на селективной растворимости вещества. Данный метод является простым по технике выполнения, не требует специального оборудования и значительного времени для проведения анализа. Однако следует иметь в виду, что погрешность разделения может быть значительной, если содержание экстрагируемых веществ мало по сравнению с другими компонентами смеси. Экстракцию, как метод разделения, наиболее часто сочетают со спектрофотометрическим и химическим методами анализа.

В анализе многокомпонентных сочетаний находит применение спектрофотометрический метод, который позволяет проводить количественное определение компонентов при совместном присутствии на основе решения системы уравнений Фирордта. Однако с увеличением числа компонентов в лекарственном препарате возрастает погрешность анализа. В связи с этим метод Фирордта используется главным образом в анализе двухкомпонентных препаратов. Селективность количественного спектрофотометрического определения обеспечивается также использованием реагента, избирательно взаимодействующего с одним из компонентов лекарственной смеси. В результате взаимодействия образуется продукт с иными спектральными

характеристиками, что делает возможным его спектрофотометрическое определение в присутствии других компонентов.

Несмотря на большие возможности современных физических и физико-химических методов, не утратили своего значения классические титриметрические методы, в частности в анализе многокомпонентных сочетаний с высоким содержанием компонентов. Наиболее широко титриметрические методы применяются в анализе лекарственных форм аптечного изготовления, в том числе сложного состава. При внутриаптечном контроле часто изыскивается возможность определения компонентов комбинированного сочетания при совместном присутствии, то есть без использования дополнительных операций по разделению. Это позволяет сократить потери вещества, уменьшить время анализа и расход реагентов. Поэтому в практике внутриаптечного контроля широко используются различные аналитические приемы, устраняющие влияние компонентов комбинированного сочетания на ход определения одного из них. Кроме того, при внутриаптечном контроле применяются приемы суммарного и последовательного титрования компонентов, позволяющие проводить анализ лекарственной формы без ее предварительного разделения.

Таким образом, существует два подхода в анализе многокомпонентных лекарственных препаратов: без разделения и с разделением на отдельные компоненты. Используемые при этом аналитические приемы и методы анализа отличаются большим разнообразием. При выборе конкретного метода анализа учитывают физико-химические и химические свойства веществ и их содержание в лекарственном препарате, взаимное влияние компонентов, а также возможности методов и оснащение аналитической лаборатории.

Следует иметь в виду, что возможности аналитических методов ограничены, даже такого наиболее эффективного и перспективного метода, как высокоэффективная жидкостная хроматография. Вследствие этого не всегда удается оценить качество комбинированного препарата каким-либо одним методом, особенно многокомпонентного препарата, содержащего в малых

количествах ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества. Анализ подобных препаратов проводят, как правило, сочетанием различных методов.

ГЛАВА 2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Разделение многокомпонентных лекарственных препаратов на отдельные компоненты до анализа является, скорее всего, правилом, чем исключением.

Наиболее эффективным методом разделения является хроматография. Современные хроматографические методы позволяют не только разделить компоненты лекарственного препарата, но и одновременно провести его анализ.

Для разделения и анализа многокомпонентных препаратов чаще всего применяются такие варианты хроматографии, как хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ), газо-жидкостная (ГЖХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

2.1. Анализ многокомпонентных препаратов методом хроматографии в тонком слое сорбента

Наиболее широко метод ТСХ применяется для разделения и идентификации сложных по составу лекарственных средств, ограниченно – для количественного анализа. Разделяемые компоненты образуют на поверхности сорбента круглые или эллипсовидные пятна, или полосы (хроматографические зоны), положение которых на хроматограмме характеризуется величиной R_f . О числе компонентов смеси судят по количеству зон, расположенных вдоль линии продвижения растворителя. Идентификацию компонентов проводят по величине R_f , форме, окраске зоны вещества или ее свечению в УФ-свете. Для надежности идентификации параллельно хроматографируют стандартные образцы веществ-свидетелей (СОВС), так как величина R_f зависит не только от природы вещества, но и от многих других факторов.

При выборе условий хроматографирования обращают внимание на эффективность разделения компонентов. Ее оценивают посредством расчета коэффициента разделения двух соседних зон по формуле:

$$R = \frac{\Delta R_{f1-2} \cdot L}{\frac{1}{2} \cdot (l_1 + l_2)} \quad (1),$$

где ΔR_{f1-2} – разность значений R_f соседних зон;

L – длина пробега растворителя;

l_1 и l_2 – длина продольного сечения зон адсорбции.

Рассчитанный таким образом коэффициент разделения R показывает, что между двумя соседними зонами можно дополнительно разместить $(R - 1)$ зоны других веществ. Чем больше значение коэффициента R , тем лучше условия разделения. Например, если $R = 3,0$, то между разделенными соседними зонами можно дополнительно поместить еще две хроматографические зоны, причем коэффициент разделения их будет не ниже единицы.

На рис. 1 представлены хроматограммы разделения трехкомпонентного лекарственного препарата в разных системах растворителей **A** и **B**. Величины коэффициентов разделения соседних зон компонентов, рассчитанные по формуле (1), составляют: 1,2 и 4,7 в системе **A**; 2,3 и 3,5 в системе **B**.

Как видно из рис. 1, лекарственный препарат разделяется в обеих системах растворителей, причем качество разделения компонентов достаточно высокое. Форма образующихся зон адсорбции веществ приближается к идеально круглой. Вытянутые пятна, как правило, снижают эффективность и качество разделения.

$$R_{1-2} = \frac{(R_{f2} - R_{f1}) \cdot L}{\frac{1}{2} \cdot (l_1 + l_2)} = 1,2; \quad R_{1-2} = 2,3;$$

$$R_{2-3} = \frac{(R_{f3} - R_{f2}) \cdot L}{\frac{1}{2} \cdot (l_2 + l_3)} = 4,7; \quad R_{2-3} = 3,5.$$

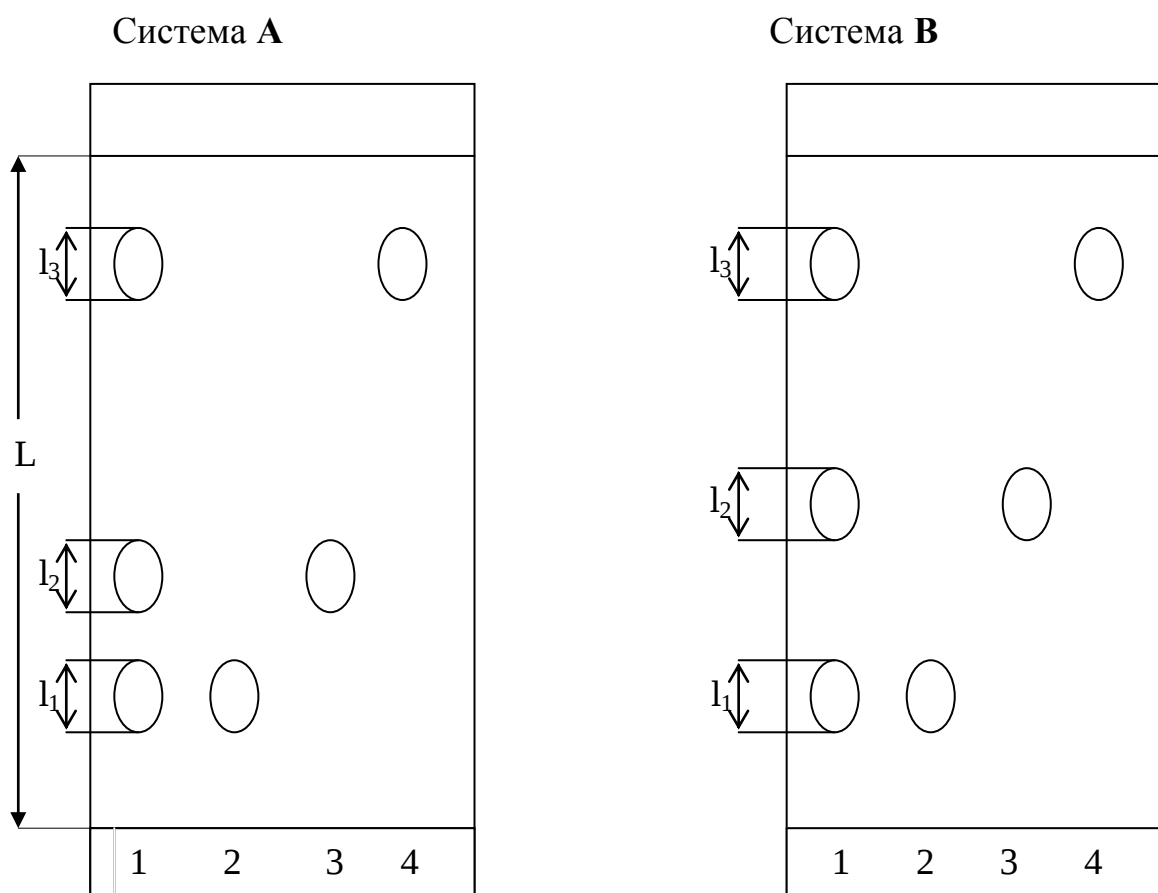


Рис. 1. Хроматограммы лекарственного препарата
в системах растворителей **А** и **В**:
1 – лекарственный препарат; 2, 3, 4 – СОБС

При этом более селективной является система В, в которой коэффициент разделения первого и второго компонентов намного больше единицы.

Известно, что величина R_f зависит от многих факторов. Для обеспечения воспроизводимости значений R_f очень важно соблюдать стандартные условия хроматографирования. Однако даже в стандартных условиях величина R_f может варьировать в широких пределах, например при замене партии сорбента. В связи с данным обстоятельством возникает опасность перекрытия зон компонентов с невысоким коэффициентом разделения, что затрудняет идентификацию компонентов и особенно их последующее количественное определение. Во избежание этого подбирают условия хроматографирования, обеспечивающие разделение компонентов смеси с коэффициентом $R \geq 1,5$.

С увеличением числа компонентов возникают трудности в подборе оптимальной системы растворителей, разделяющей все компоненты смеси на одной пластинке с достаточно высоким коэффициентом R. Особое затруднение вызывает разделение многокомпонентных препаратов, содержащих в малых количествах ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества. Для надежной идентификации микрокомпонентов увеличивают количество хроматографируемого образца, что приводит часто к перегруженности хроматограммы макрокомпонентами и, в конечном счете, снижению эффективности разделения. В таких случаях используют различные приемы анализа: ступенчатое, повторное или двумерное хроматографирование. Однако это делает анализ сложным и длительным. Поэтому при испытании на подлинность многокомпонентных препаратов, содержащих более пяти компонентов, разделение проводят на нескольких пластинках с использованием простых систем растворителей, селективных относительно отдельных компонентов.

Пример 1.

Таблетки «Спазмoverалгин-Нео»

Бромизовала	0,25 г
Парацетамола	0,15г
Кофеина	0,05 г
Папаверина гидрохлорида	0,03 г
Фенобарбитала	0,02 г
Кодеина фосфата	0,008 г
Эфедрина гидрохлорида	0,005 г
Атропина сульфата	0,0005 г

Разделение и идентификацию компонентов таблеток проводят на двух пластинках Сорбфил ПТСХ-АФ-В в системах растворителей, содержащих в качестве главного компонента хлороформ.

На первой пластинке разделяют парацетамол, кофеин, папаверина гидрохлорид, кодеина фосфат, атропина сульфат. Спиртоводное извлечение из таблеточной массы и растворы веществ-свидетелей хроматографируют в основной системе растворителей хлороформ – спирт этиловый 96 % – раствор

аммиака концентрированный (90:10:1). Зоны веществ обнаруживают опрыскиванием хроматограммы 0,1 М раствором йода. На хроматограмме смеси проявляются коричневые пятна компонентов по форме, интенсивности окрашивания и величине R_f , соответствующие пятнам веществ-свидетелей.

Идентификацию бромизовала, фенобарбитала и эфедрина гидрохлорида проводят на второй пластинке. Испытуемое извлечение и растворы веществ-свидетелей хроматографируют в основной системе растворителей хлороформ – спирт этиловый 96 % – раствор аммиака концентрированный (90:10:1,5). Зоны бромизовала и фенобарбитала обнаруживают в виде белых пятен при обработке хроматограммы 0,1 М раствором ртути (II) нитрата, а зону эфедрина – в виде розового пятна при опрыскивании хроматограммы спиртовым раствором нингидрина. Пятна компонентов располагаются на уровне соответствующих пятен веществ-свидетелей. Фотокопии хроматограмм представлены на рис. 2.

Благодаря простоте оборудования и аналитических операций метод ТСХ доступен для любой лаборатории. Метод широко применяется для установления подлинности действующего вещества в субстанциях и лекарственных формах, определения специфических примесей, разделения и идентификации компонентов сложных по составу лекарственных средств, таких как лекарственное растительное сырье, фитопрепараты, комбинированные препараты и т. д.

Примеры определения подлинности некоторых многокомпонентных препаратов методом ТСХ приведены в табл. 1.

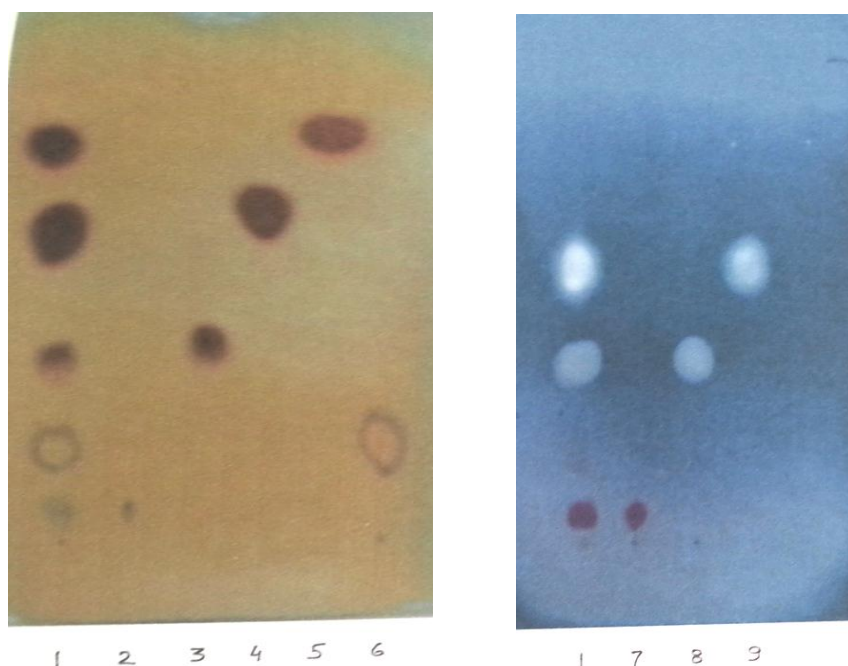


Рис. 2. Хроматограммы лекарственного препарата «Спазмoverалгин-Нео»:

1 – смесь; 2–9 вещества-свидетели: 2 – атропина сульфат, 3 – кодеина фосфат, 4 – кофеин, 5 – папаверина гидрохлорид, 6 – парацетамол, 7 – эфедрина гидрохлорид, 8 – фенобарбитал, 9 – бромизовал.

Хроматография в тонком слое сорбента для количественных целей используется реже из-за длительности и трудоемкости анализа, а также значительной погрешности метода. Количественный анализ компонентов смеси с применением метода ТСХ может осуществляться двумя способами:

- непосредственно на хроматограмме методом денситометрии;
- после элюирования вещества с хроматограммы подходящим растворителем и анализа элюата высокочувствительными методами из-за малого содержания анализируемого вещества в элюате.

При денситометрическом определении измеряют интенсивность поглощения пятен анализируемого вещества и его стандартного образца с помощью денситометра. Количественный анализ веществ непосредственно на хроматограмме характеризуется невысокой точностью, ошибка может достигать $\pm 10\%$ и более.

Методы второй группы основаны на количественном определении веществ после элюирования их с хроматограммы. При этом могут быть два варианта анализа:

– пластинку опрыскивают подходящим реагентом, окрашенные зоны анализируемого вещества и стандартного образца вырезают, экстрагируют растворителем и окрашенные растворы спектрофотометрируют или определяют фотоэлектроколориметрическим методом;

– неокрашенные вещества предварительно элюируют с пластинки и в элюате определяют УФ-спектрофотометрическим методом, если вещества имеют характерное поглощение в данной области спектра; если определяемые вещества слабо поглощают УФ-излучение, то их переводят в окрашенные соединения и затем фотометрируют на спектрофотометре или фотоэлектроколориметре. Ошибка метода составляет в этом случае ± 3 % и более.

Как видно, хроматофотометрическое определение компонентов сложного лекарственного препарата является длительным и трудоемким. Вследствие этого метод ТСХ для количественных целей применяется редко. Более широко используются другие варианты хроматографии, такие как газо-жидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография, для проведения которых используются специальные приборы, значительно облегчающие и ускоряющие выполнение анализа.

Таблица 1

**Определение подлинности многокомпонентных лекарственных препаратов
методом хроматографии в тонком слое сорбента**

№ п/п	Комбинированные лекарственные препараты	НД	Условия хроматографирования		Обнаружение
			Сорбент	Подвижная фаза	
1	2	3	4	5	6
1.	<i>Но-шпалгин, таблетки</i> Парацетамол 500,0 мг Дротаверина г/х 40,0 мг Кодеина фосфат 8,0 мг Аскорбиновая к-та 10,0 мг	НД	Кизельгель 60 F ₂₅₄	хлороформ – этанол – муравьиная кислота (80:20:1)	УФ-свет при 254 нм и 365 нм, реактив Драгендорфа, раствор нингидрина
2.	<i>Пенталгин, таблетки</i> Анальгин 0,3 г Парацетамол 0,3 г Кофеин 0,05 г Кодеина фосфат 0,008 г Фенобарбитал 0,01 г	ФСП	Кизельгель 60 F ₂₅₄	ацетон – толуол – диэтиламин (19,5:5:0,5)	УФ-свет при 254 нм
3.	<i>Тетралгин, таблетки</i> Анальгин 0,3 г Кофеин 0,05 г Кодеин 0,01 г Фенобарбитал 0,01 г	ФСП	Сорбфил	ацетон – толуол – диэтиламин (19,5:5:0,5)	Модифицирован- ный реактив Драгендорфа

Контрольные вопросы

1. Сущность метода ТСХ.
2. Механизм разделения компонентов, лежащий в основе метода ТСХ.
3. Какой вид имеет хроматограмма, полученная методом ТСХ?
4. Как определяется величина R_f ? Что она характеризует?
5. Какие факторы влияют на величину R_f ?
6. Как обеспечивают воспроизводимость величины R_f ?
7. Каким образом устанавливают подлинность многокомпонентных препаратов методом ТСХ?
8. Как оценивают эффективность разделения двух соседних зон в методе ТСХ?
9. Способы количественного определения многокомпонентных препаратов методом ТСХ.
10. Возможности и ограничения метода ТСХ.

2.2. Анализ многокомпонентных препаратов методом газовой и газожидкостной хроматографии

Газовая (ГХ), газожидкостная (ГЖХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) относятся к колоночному варианту хроматографии и отличаются от тонкослойной высокой степенью автоматизации разделения и обработки полученной информации. Анализ данными методами осуществляется с помощью специальных приборов – хроматографов. Основные характеристики методов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Основные характеристики ГХ, ГЖХ и ВЭЖХ

Метод	Механизм разделения	Подвижная фаза	Неподвижная фаза	Температурные условия	Подготовка пробы
ГХ	обратимая сорбция в системе газ–твердый сорбент	газ	твердый сорбент, размер частиц 0,1–0,5 мм	более 100 °С	переводится в парообразное состояние
ГЖХ	распределение в системе газ-жидкость	газ	жидкость на твердом носителе	более 100 °С	переводится в парообразное состояние

ВЭЖХ	обратимая сорбция в системе жидкость–твердый сорбент	жидкость	твердый сорбент, размер частиц 3–10 мкм	20–50 °С	растворяется в подвижной жидкой фазе
------	--	----------	---	----------	--------------------------------------

Как видно из табл. 2, ГХ и ГЖХ имеют много общего и отличаются лишь характером неподвижной фазы и механизмом разделения. В ГХ неподвижной фазой служит твердый адсорбент, и разделение компонентов происходит за счет их различной способности адсорбироваться на поверхности твердых частиц. В ГЖХ неподвижная фаза представляет собой высококипящую жидкость, которая наносится в виде тонкой пленки на твердый носитель. В основе механизма разделения лежит различие в коэффициентах распределения веществ между жидкой и газообразной фазой.

Сущность методов состоит в том, что анализируемая проба в количестве 0,1–1 мкл вводится в поток газа-носителя, в испарителе ее компоненты переводятся в парообразное состояние и в токе газа-носителя проходят через колонку с неподвижной фазой, где многократно протекают процессы сорбции, десорбции или распределения компонентов пробы. По мере продвижения по колонке компоненты пробы разделяются из-за разницы в коэффициентах адсорбции или распределения. Затем они поочередно элюируются из колонки потоком газа-носителя, регистрируются детектором и автоматически фиксируются на хроматограмме в виде пиков. Количество пиков соответствует числу компонентов в анализируемой пробе. Основные параметры хроматографического пика представлены на рис. 3.

Время, прошедшее от момента ввода пробы в колонку до момента регистрации максимума пика вещества, называется временем удерживания. Время удерживания зависит от природы вещества, поэтому может служить его качественной характеристикой. Однако время удерживания зависит не только от природы вещества, но и многих других факторов. Оно весьма существенно изменяется при колебаниях температуры колонки, давления и скорости газа-носителя, плотности набивки колонки и т. д. Поэтому идентификацию веществ

проводят либо методом сравнения со стандартными образцами, либо методом относительного удерживания.

Метод сравнения заключается в том, что непосредственно после анализа исследуемого образца в идентичных условиях проводят хроматографирование стандартных образцов. Совпадение времен удерживания исследуемых компонентов и стандартных образцов служит доказательством их идентичности.

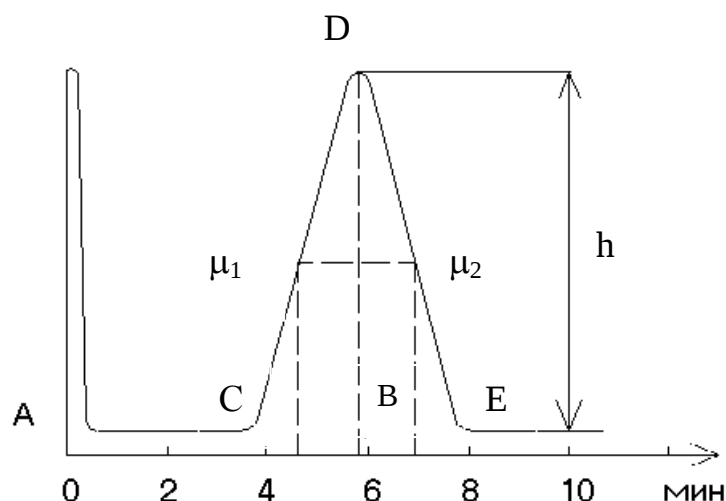


Рис. 3. Хроматографический пик и его параметры:

*A – ввод пробы; AB – время удерживания; CDE – хроматографический пик;
h – высота пика; $\mu_2 - \mu_1$ ($\mu_{0,5}$) – ширина хроматографического пика на половине
его высоты.*

Для идентификации веществ методом относительного удерживания к анализируемой пробе прибавляют определенное количество вещества сравнения. В качестве вещества сравнения используют постороннее соединение, отсутствующее в анализируемой пробе. Пик вещества сравнения должен быть четко выраженным и не должен совпадать с пиками компонентов пробы. Одновременное хроматографирование исследуемого образца и вещества сравнения позволяет значительно снизить влияние экспериментальных ошибок на результаты анализа. Поэтому величина относительного удерживания, в отличие от абсолютной, более или менее постоянная и лучше воспроизводится

Относительное удерживание (τ) определяется по формуле:

$$\tau = \frac{t_R}{t_{R_{cp}}} \quad (1),$$

где t_R – время удерживания анализируемого вещества;
 $t_{R_{cp}}$ – время удерживания вещества сравнения.

Иногда веществом сравнения служит один из компонентов анализируемой пробы, по отношению к которому вычисляют относительное удерживание остальных компонентов.

Количественный анализ проводят по площади пика испытуемого компонента. Существует несколько методов количественного анализа:

- метод нормализации площадей;
- метод абсолютной калибровки;
- метод сравнения со стандартным образцом;
- метод внутреннего стандарта.

Менее трудоемким и наиболее точным является метод сравнения со стандартным образцом. Растворы испытуемого и стандартного образцов попеременно хроматографируют в идентичных условиях и определяют площади пиков планиметром или умножением высоты пика на его полуширину. В современных приборах площадь пика вычисляют с помощью электронного интегратора, а для обработки хроматографической информации используют персональный компьютер с установленным программным обеспечением.

Отношение площадей пиков стандартного и испытуемого образцов прямо пропорционально отношению их концентраций:

$$\frac{S_{ст}}{S_x} = \frac{C_{ст}}{C_x} \quad (2).$$

Из уравнения (2) определяют содержание исследуемого вещества в хроматографируемой пробе, величина которой составляет несколько микролитров (мкл):

$$C_x = \frac{S_x \cdot C_{ст}}{S_{ст}} \quad (3).$$

Так как методы ГХ и ГЖХ являются высокочувствительными, то расчетные навески стандартного и исследуемого образцов получаются по величине микронавесками. Для обеспечения точности анализа микронавеску увеличивают в 100 и более раз для получения макронавески и используют прием разведения. Значения макронавесок стандартного и испытуемого образцов, а также объемы мерных колб, используемых для разведения, учитывают в последующих расчетах по формуле:

$$X = \frac{S_x \cdot a_{ст} \cdot V}{S_{ст} \cdot a \cdot V_{ст}} \quad (4),$$

где S_x и $S_{ст}$ – площади пиков исследуемого вещества и его стандартного образца;
 V и $V_{ст}$ – объемы мерных колб;
 a и $a_{ст}$ – навески анализируемого и стандартного образцов.

Если содержание действующего вещества в образце выражают в процентах, то конечная расчетная формула принимает следующий вид:

$$X = \frac{S_x \cdot a_{ст} \cdot V \cdot 100}{S_{ст} \cdot a \cdot V_{ст}} \quad (5)$$

При анализе таблеток в расчетной формуле (4) учитывают среднюю массу таблетки:

$$X = \frac{S_x \cdot a_{ст} \cdot V \cdot P_{сред}}{S_{ст} \cdot a \cdot V_{ст}} \quad (6)$$

Аналогично получают расчетные формулы для других лекарственных форм. Методы ГХ и ГЖХ обладают такими достоинствами, как:

- быстрота проведения анализа;
- четкость разделения компонентов;
- высокая чувствительность метода (10^{-9} г);
- высокая степень автоматизации разделения и обработки полученной информации.

В то же время методы имеют ограничение. Они применяются в анализе только газообразных и летучих веществ. Многие лекарственные вещества обладают низкой летучестью, что требует разделения их при высокой температуре (250–300 °С). Однако при высокой температуре возможен

термический распад разделяемых веществ в момент испарения пробы или в процессе движения их по колонке. В таких случаях нелетучие соединения переводят в более летучие, устойчивые и менее полярные производные.

В фармацевтическом анализе наиболее широко применяется метод ГЖХ вследствие универсальности. Данный метод используется главным образом для определения остаточных органических растворителей в субстанциях, а также в анализе эфирных масел, летучих лекарственных веществ (ментол, терпингидрат, камфора, тимол, хлоралгидрат, метилсалицилат и др.) и их препаратов, том числе многокомпонентных. Разложение лекарственных веществ при высокой температуре ограничивает широкое применение метода ГЖХ в анализе других объектов.

Пример 2.

Мазь «Эфкамон»

Камфоры	10,0 г
Масла гвоздичного по	3,0 г
Масла эвкалиптового	7,0 г
Ментола	14,0 г
Метилсалицилата	8,0 г
Настойки перца стручкового	4,0 г
Тимола	
Хлоралгидрата по	3,0 г
Спирта коричневого	1,0 г
Вазелина до	100,0 г

В состав мази входят летучие лекарственные вещества и эфирные масла, поэтому выбирают метод ГЖХ. Действующие вещества мази содержат полярные функциональные группы: спиртовые и фенольные гидроксильные группы, карбонильную и сложноэфирную группы, способные к специфическому взаимодействию с растворителем посредством образования Н-связи. Поэтому в качестве неподвижной фазы используют высокополярную жидкость – неопентилгликольсукцинат.

Такая жидкость за счет локализованного электронного заряда на атомах кислорода селективно удерживает вещества – доноры протонов посредством образования межмолекулярных Н-связей и способствует их разделению.

Идентификацию компонентов мази проводят методом сравнения со стандартными образцами. Времена удерживания компонентов мази и стандартных образцов должны совпадать.

Количественное определение компонентов мази проводят по площадям пиков испытуемого образца и стандартных образцов.

Другие примеры применения метода ГЖХ в анализе многокомпонентных лекарственных препаратов приведены в табл. 3.

Таблица 3

Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов методом ГЖХ

№ п/п	Комбинированные лекарственные препараты	НД	Показатели качества	
			Подлинность	Количественное определение
1.	<i>Каметон, аэрозоль</i> Хлорбутанолгидрат Камфора Ментол Масло эвкалиптовое	ФСП	Камфора Ментол Хлорбутанол-гидрат	Камфора Ментол Хлорбутанол-гидрат
2.	<i>Колдрекс, таблетки</i> Парацетамол Кофеин Фенилэфрина г/х Терпингидрат Аскорбиновая кислота	НД	Терпингидрат Время удерживания около 5,5 минут	Терпингидрат
3.	<i>Корвалол, капли</i> Этиловый эфир α -бром- изовалериановой кислоты Фенобарбитал Масло мяты перечной Спирт Вода	ФСП	Время удерживания: эфира α -бромизовал. кислоты около 4 минут; ментола около 8 минут	Этиловый эфир α - бромизовалери- ановой кислоты

Контрольные вопросы

1. Принцип методов ГХ и ГЖХ. Сходство и отличие методов.
2. Какой вид имеет хроматограмма, полученная методами ГХ и ГЖХ? Ее основные параметры.
3. Какие факторы влияют на основные параметры хроматографического пика?
4. Как проводят идентификацию веществ методом ГЖХ?
5. Каким образом проводят количественное определение веществ методом ГЖХ?

6. Для каких объектов фармацевтического анализа наиболее пригоден метод ГЖХ?
7. Какие задачи фармацевтического анализа решают методом ГЖХ?

2.3. Анализ многокомпонентных препаратов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Метод ВЭЖХ является вариантом жидкостной колоночной хроматографии, в которой неподвижной фазой служит твердый сорбент, а подвижной фазой – жидкость, подаваемая в колонку под большим давлением.

В отличие от методов ГХ и ГЖХ размер частиц сорбента составляет 3–10 мкм (табл. 2). Уменьшение размера частиц на два порядка и увеличение вследствие этого площади поверхности частиц сорбента, их плотная и равномерная упаковка в колонке обеспечивают высокую эффективность разделения компонентов. Однако плотная упаковка частиц замедляет продвижение подвижной фазы через колонку, поэтому ее подают под большим давлением (200–500 атм). Для снижения вязкости подвижной фазы разделение проводят иногда при температуре выше 20 °С.

В зависимости от механизма разделения веществ различают следующие варианты ВЭЖХ: адсорбционную, распределительную, ионообменную, эксклюзионную, хиральную и др. По полярности подвижной и неподвижной фаз ВЭЖХ разделяют на нормально-фазовую и обращенно-фазовую. В нормально-фазовом варианте используют полярный сорбент (силикагель) и неполярную подвижную фазу (гексан). В обращенно-фазовом варианте используют неполярные модифицированные сорбенты (октадецилсилан) и полярные подвижные фазы (ацетонитрил, метанол). Наиболее часто анализ выполняют в обращенно-фазовом режиме.

Подвижная фаза с растворенными в ней компонентами после хроматографической колонки попадает в ячейку детектора. Наиболее распространенными являются спектрофотометрические детекторы, которые регистрируют изменение оптической плотности в различных областях спектра

от 190 до 900 нм. Хроматограмма в этом случае представляет собой зависимость оптической плотности подвижной фазы от времени. Основными параметрами хроматограммы, полученной на жидкостном хроматографе, являются время удерживания компонентов и площадь пиков, по которым проводят идентификацию и количественный анализ.

Современная система обработки данных представляет собой сопряженный с хроматографом персональный компьютер с установленным программным обеспечением, позволяющим регистрировать и обрабатывать хроматограмму, а также управлять работой хроматографа и следить за основными параметрами хроматографической системы.

Возможности метода ВЭЖХ гораздо шире по сравнению с ГХ и ГЖХ. Метод используется в анализе любых негазообразных веществ. Достоинствами метода ВЭЖХ являются:

- универсальность;
- высокая разделяющая способность;
- высокая чувствительность метода;
- высокая степень автоматизации разделения и обработки полученной информации.

В то же время метод ВЭЖХ имеет недостатки:

- высокая стоимость оборудования;
- использование токсичных органических растворителей;
- большое количество отходов;
- невысокая точность метода (3 %).

В фармацевтическом анализе метод ВЭЖХ применяется для определения подлинности, примесей и содержания действующего вещества в субстанциях и лекарственных формах, определения однородности дозирования и теста растворения. Метод широко используется также в анализе многокомпонентных препаратов.

Пример 3.

Таблетки «Джунгли с минералами»

Состав: никотинамида 20 мг, пиридоксина гидрохлорида 2,0 мг, тиамина мононитрата 1,5 мг, фолиевой кислоты 400 мкг, рибофлавина 1,75 мг, аскорбиновой кислоты 60 мг, пантотеновой кислоты 10 мг, биотина 40 мкг, ретинола ацетата 3000 МЕ, холекальциферола 450 МЕ, токоферола ацетата 30 МЕ, цианокобаламина 6 мкг, кальция 70 мг, железа 15 мг, цинка 10 мг, магния 25 мг, меди 2,0 мг, йода 150 мкг, фосфора 48 мг.

Анализ витаминов в таблетках проводят методом ВЭЖХ в обращенно-фазовом варианте, используя в качестве сорбента октадецилсилан зернением 5 мкм. Витамины А, Д и Е определяют из одной навески после омыления пробы. В качестве подвижной фазы используют смесь спирта метилового и ацетонитрила (80:20). Детектирование витаминов проводят при длине волны 300 нм.

Водорастворимые витамины экстрагируют из таблеточной массы элюентом и хроматографируют при длине волны 280 нм, используя в качестве подвижной фазы смесь спирта метилового и воды с добавлением гептансульфоната натрия и уксусной кислоты ледяной.

В идентичных условиях хроматографируют на жидкостном хроматографе «Милихром» растворы рабочих стандартных образцов (РСО) витаминов. Идентификацию проводят по совпадению времен удерживания витаминов на хроматограммах испытуемых растворов и хроматограммах растворов РСО. Количественное определение витаминов в таблетках проводят по площадям пиков. Относительная ошибка не превышает 3,6 %.

Другие примеры использования метода ВЭЖХ в анализе многокомпонентных препаратов приводятся в табл. 4.

Таблица 4

Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов методом ВЭЖХ

№ п/п	Комбинированные препараты	НД	Показатели качества				
			Подлинность	Посторонние примеси	Количественное определение	Однородность дозирования	Растворение
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<i>Пенталгин-Н, таблетки</i> Анальгин 0,3 г Напроксен 0,1 г Кофеин 0,05 г Фенобарбитал 0,01 г Кодеина ф-т 0,008 г	ФСП 42-055077 6706	Анальгин Напроксен Кофеин Фенобарбитал Кодеин		Анальгин Напроксен Кофеин Фенобарбитал Кодеин	Кофеин Фенобарбитал Кодеин	Напроксен
2.	<i>Но-шпалгин, таблетки</i> Парацетамол 500,0 мг Дротаверин 40,0 мг Кодеина ф/т 8,0 мг Аскорбиновая кислота 10,0 мг	НД 42-12659- 02	Парацетамол Дротаверин Аскорбиновая кислота Кодеина ф/т		Парацетамол Дротаверин Кодеина ф/т	Кодеина ф/т	
3.	<i>Папазол, таблетки</i> Папаверина г/х 0,03г Дибазол 0,03 г	ФСП 42-055331 8304	Папаверина г/х Дибазол		Папаверина г/х Дибазол		
4.	<i>Цитрамон-П, таблетки</i> Ацетилсалициловая кислота 0,24г Парацетамол 0,18г Кофеин 0,03г	ФСП 42-0306 4932-04	Парацетамол Кофеин Ацетил- салициловая кислота	Салициловая кислота не более 3% Пара-амино- фенол не более 0,1%	Парацетамол Кофеин Ацетил- салициловая кислота	Кофеин	Парацетамол Кофеин Ацетил- салициловая кислота

Контрольные вопросы

1. Сущность метода ВЭЖХ?
2. Классификация метода по полярности подвижной и неподвижной фаз.
3. Механизм разделения компонентов, лежащий в основе метода ВЭЖХ.
4. Каким образом обеспечивается высокая эффективность разделения компонентов методом ВЭЖХ?
5. Зачем на входе в хроматографическую колонку создают высокое давление?
6. Какой вид имеет хроматограмма, полученная методом ВЭЖХ? Ее основные параметры.
7. Как проводят идентификацию и количественное определение лекарственных веществ методом ВЭЖХ?
8. Какие задачи фармацевтического анализа можно решить методом ВЭЖХ?
9. Какой из вариантов хроматографии (ТСХ, ГЖХ и ВЭЖХ) применяется широко в анализе многокомпонентных препаратов и почему?

ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Количественный анализ многокомпонентных препаратов спектрофотометрическим методом возможен при условии выполнения закона Бугера-Ламберта-Бера для всех компонентов и принципа аддитивности для их смеси. Согласно принципу аддитивности оптическая плотность смеси веществ равна сумме оптических плотностей этих веществ.

Спектрофотометрический анализ смесей веществ был разработан Фирордтом. В соответствии с методом Фирордта оптическая плотность смеси двух компонентов (А и В) при длинах волн λ_1 и λ_2 выражается двумя уравнениями:

$$\begin{aligned} D^{\lambda_1} &= D_A^{\lambda_1} + D_B^{\lambda_1}; \\ D^{\lambda_2} &= D_A^{\lambda_2} + D_B^{\lambda_2} \end{aligned} \quad (1)$$

Так как $D = \varepsilon \cdot C \cdot l$, получают систему уравнений:

$$\begin{aligned} D^{\lambda_1} &= \varepsilon_A^{\lambda_1} \cdot C_A \cdot l + \varepsilon_B^{\lambda_1} \cdot C_B \cdot l; \\ D^{\lambda_2} &= \varepsilon_A^{\lambda_2} \cdot C_A \cdot l + \varepsilon_B^{\lambda_2} \cdot C_B \cdot l \end{aligned} \quad (2)$$

где D^{λ_1} и D^{λ_2} – оптические плотности смеси веществ (А и В) при длинах волн λ_1 и λ_2 ;

$\varepsilon_A^{\lambda_1}$ и $\varepsilon_A^{\lambda_2}$ – молярные коэффициенты поглощения вещества (А) при длинах волн λ_1 и λ_2 ;

$\varepsilon_B^{\lambda_1}$ и $\varepsilon_B^{\lambda_2}$ – молярные коэффициенты поглощения вещества (В) при длинах волн λ_1 и λ_2 ;

l – толщина поглощающего слоя;

C_A и C_B – концентрация веществ (А и В).

Решение системы уравнений (2) относительно неизвестных концентраций C_A и C_B при $l=1$ см приводит к уравнениям:

$$\begin{aligned} C_A &= \frac{D^{\lambda_1} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_2} - D^{\lambda_2} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_1}}{\varepsilon_A^{\lambda_1} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_2} - \varepsilon_A^{\lambda_2} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_1}}; \\ C_B &= \frac{D^{\lambda_2} \cdot \varepsilon_A^{\lambda_1} - D^{\lambda_1} \cdot \varepsilon_A^{\lambda_2}}{\varepsilon_A^{\lambda_1} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_2} - \varepsilon_A^{\lambda_2} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_1}} \end{aligned} \quad (3)$$

Полученные уравнения (3) преобразовывают в более удобный для расчета вид:

$$\begin{aligned} C_A &= a \cdot D^{\lambda_1} - b \cdot D^{\lambda_2}; \\ C_B &= c \cdot D^{\lambda_2} - d \cdot D^{\lambda_1}, \end{aligned} \quad (4)$$

где a , b , c и d – постоянные коэффициенты, зависящие от молярных коэффициентов поглощения компонентов (А и В):

$$a = \frac{\varepsilon_B^{\lambda_2}}{\Delta}; \quad b = \frac{\varepsilon_B^{\lambda_1}}{\Delta}; \quad c = \frac{\varepsilon_A^{\lambda_1}}{\Delta}; \quad d = \frac{\varepsilon_A^{\lambda_2}}{\Delta};$$

$$\Delta = \varepsilon_A^{\lambda_1} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_2} - \varepsilon_A^{\lambda_2} \cdot \varepsilon_B^{\lambda_1}$$

Аналитические длины волн λ_1 и λ_2 выбирают по спектрам поглощения веществ (А и В). Обычно в качестве аналитических длин волн выбирают длины, совпадающие с максимумами поглощения компонентов смеси.

Значения молярных коэффициентов веществ (А и В) определяют экспериментально. Готовят растворы стандартных образцов веществ (А и В), измеряют их оптические плотности при длинах волн λ_1 и λ_2 и рассчитывают величины молярных коэффициентов (ε) по формуле:

$$\varepsilon = \frac{D_{CO}}{C_{CO} \cdot l},$$

где D_{CO} – оптическая плотность раствора стандартного образца;

C_{CO} – молярная концентрация раствора стандартного образца (моль/л);

l – толщина поглощающего слоя (см).

Часто постоянные коэффициенты a , b , c , и d получают посредством замены в расчетных формулах (4) молярного коэффициента (ε) на величину, равную отношению оптической плотности раствора стандартного образца к его молярной концентрации, т.е. D_{CO}/C_{CO} при $l = 1$ см. После математических преобразований получают расчетные формулы для веществ (А и В):

$$\begin{aligned} C_A &= a \frac{D^{\lambda_1}}{D_{COA}^{\lambda_1}} - b \frac{D^{\lambda_2}}{D_{COA}^{\lambda_2}}; \\ C_B &= c \frac{D^{\lambda_2}}{D_{COB}^{\lambda_2}} - d \frac{D^{\lambda_1}}{D_{COB}^{\lambda_1}}, \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \text{где } a &= \frac{C_{COA} \cdot D_{COB}^{\lambda_2}}{\Delta}; & b &= \frac{C_{COA} \cdot D_{COB}^{\lambda_1}}{\Delta}; \\ c &= \frac{C_{COB} \cdot D_{COA}^{\lambda_1}}{\Delta}; & d &= \frac{C_{COB} \cdot D_{COA}^{\lambda_2}}{\Delta} \\ \Delta &= D_{COA}^{\lambda_1} \cdot D_{COB}^{\lambda_2} - D_{COA}^{\lambda_2} \cdot D_{COB}^{\lambda_1} \end{aligned}$$

Необходимо отметить, что метод Фирордта можно использовать в анализе трех- и четырехкомпонентных смесей. Однако с увеличением числа определяемых компонентов резко возрастает погрешность анализа. В связи с этим метод Фирордта используется в фармацевтическом анализе ограниченно, главным образом, для определения двухкомпонентных лекарственных смесей.

Пример 4.

«Ингалипт» аэрозоль

Стрептоцида растворимого	0,75 г
Норсульфазола – натрия	0,75 г
Тимола	0,015 г
Масла эвкалиптового	0,015 г
Масла мяты перечной	0,015 г
Спирта этилового 95 %	1,8 г
Сахара	1,5 г

Твина-80	0,9 г
Глицерина	2,1 г
Воды очищенной до	30 мл
Азота	0,3–0,4 г

Стрептоцид растворимый и норсульфазол относятся к группе сульфаниламидов, для которых нитритометрический метод количественного анализа является унифицированным. Поэтому отдельное определение сульфаниламидов в данной лекарственной форме нитритометрическим методом не представляется возможным. В соответствии со стандартизированной методикой определение сульфаниламидов проводят спектрофотометрическим методом в УФ-области. Спектры поглощения стрептоцида растворимого и норсульфазола в 0,001 М растворе хлористоводородной кислоты представлены на рис. 4.

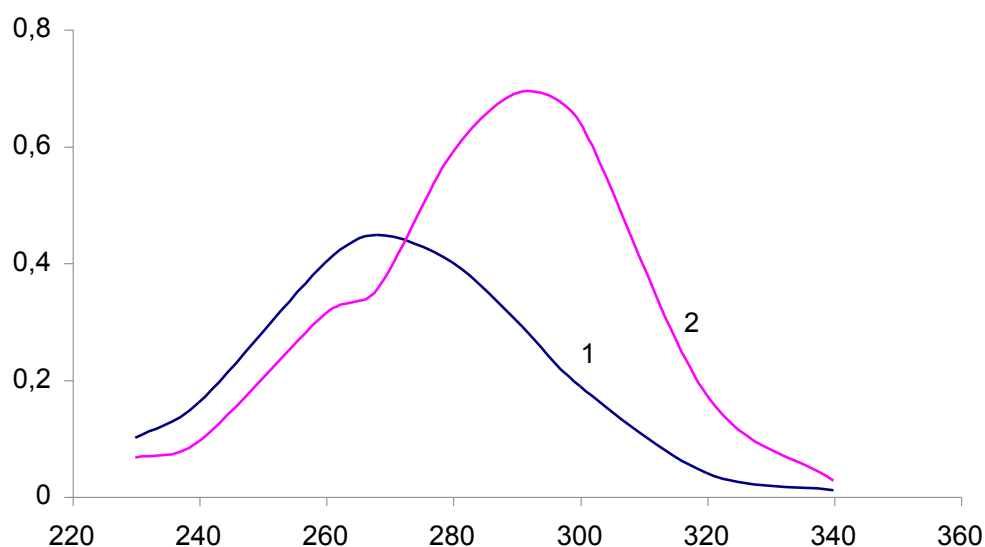


Рис. 4. Спектры поглощения стрептоцида растворимого (1) и норсульфазола (2) в 0,001 М растворе хлористоводородной кислоты.

Как видно из рис. 4, полосы поглощения стрептоцида растворимого и норсульфазола перекрываются. Вследствие этого определение компонентов проводят методом Фирордта при двух длинах волн, решая систему линейных уравнений. В качестве аналитических длин волн выбирают $\lambda_1 = 268$ нм и $\lambda_2 = 291$ нм, соответствующие максимумам поглощения стрептоцида

растворимого и норсульфазола. В соответствии с принципом аддитивности составляют систему уравнений:

$$\begin{aligned} D^{268} &= D_C^{268} + D_H^{268}, \\ D^{291} &= D_C^{291} + D_H^{291} \end{aligned} \quad (6)$$

Как видно из уравнений (6), оптические плотности раствора смеси сульфаниламидов при длинах волн 268 нм и 291 нм равны сумме оптических плотностей стрептоцида растворимого и норсульфазола.

Известно, что отношение оптических плотностей растворов веществ и растворов их стандартных образцов прямо пропорционально отношению концентраций при $l = 1$ см:

$$\frac{D_C}{D_{COc}} = \frac{C_C}{C_{COc}}; \quad \frac{D_H}{D_{COH}} = \frac{C_H}{C_{COH}}.$$

Исходя из этого, оптические плотности стрептоцида растворимого (D_C) и норсульфазола (D_H) выражают через оптические плотности и концентрации их стандартных образцов:

$$D_C = \frac{D_{COc} \cdot C_C}{C_{COc}} \quad \text{и} \quad D_H = \frac{D_{COH} \cdot C_H}{C_{COH}}.$$

Полученные значения D_C и D_H подставляют в систему уравнений (6) и получают систему уравнений (7):

$$\begin{aligned} D^{268} &= \frac{D_{COc}^{268} \cdot C_C}{C_{COc}} + \frac{D_{COH}^{268} \cdot C_H}{C_{COH}} \\ D^{291} &= \frac{D_{COc}^{291} \cdot C_C}{C_{COc}} + \frac{D_{COH}^{291} \cdot C_H}{C_{COH}} \end{aligned} \quad (7)$$

Решая систему уравнений (7) относительно неизвестных концентраций стрептоцида растворимого (C_C) и норсульфазола (C_H) и вводя для упрощения постоянные коэффициенты (а, б, с и d), получают формулы для расчета содержания стрептоцида растворимого и норсульфазола:

$$\begin{aligned} C_C &= a \cdot \frac{D^{268}}{D_{COc}^{268}} - b \cdot \frac{D^{291}}{D_{COc}^{291}}; \\ C_H &= c \cdot \frac{D^{291}}{D_{COH}^{291}} - d \cdot \frac{D^{268}}{D_{COH}^{268}}, \end{aligned} \quad (8)$$

где D^{268} и D^{291} – оптические плотности испытуемого раствора лекарственной формы при длинах волн 268 и 291 нм;

D_{COH}^{291} и D_{COH}^{268} – оптические плотности раствора РСО норсульфазола при длинах волн 268 и 291 нм;

D_{COC}^{268} и D_{COC}^{291} – оптические плотности раствора РСО стрептоцида растворимого при длинах волн 268 и 291 нм;

a , b , c и d – постоянные коэффициенты, равные 1,6935; 0,9435; 1,8770 и 1,1270 соответственно.

Таким образом, количественный анализ сульфаниламидов в лекарственном препарате «Ингалипт» сводится к приготовлению испытуемого раствора и растворов РСО стрептоцида растворимого и норсульфазола, измерению оптической плотности приготовленных растворов при длинах волн 268 и 291 нм.

Если спектры компонентов перекрываются не полностью и существует спектральная область, в которой поглощает лишь один компонент (область индивидуального поглощения), анализ двухкомпонентной смеси упрощается.

Пусть длина волны λ_2 выбрана в области индивидуального поглощения второго компонента, т. е. первый компонент не поглощает при λ_2 . Тогда концентрации компонентов определяются по уравнениям:

$$C_2 = \frac{D_2^{\lambda_2} \cdot C_{\text{CO}_2}}{D_{\text{CO}_2}^{\lambda_2}}; \quad C_1 = \frac{(D_{(1+2)}^{\lambda_1} - D_2^{\lambda_1}) \cdot C_{\text{CO}_1}}{D_{\text{CO}_1}^{\lambda_1}}, \quad (9)$$

где C_1 и C_2 – концентрации первого и второго компонентов;

$D_{(1+2)}^{\lambda_1}$ – оптическая плотность смеси компонентов при λ_1 ;

$D_2^{\lambda_1}$ и $D_2^{\lambda_2}$ – оптическая плотность второго компонента при λ_1 и λ_2 ;

$D_{\text{CO}_1}^{\lambda_1}$ и $D_{\text{CO}_2}^{\lambda_2}$ – оптические плотности стандартных образцов первого и второго компонентов при λ_1 и λ_2 ;

C_{CO_1} и C_{CO_2} – концентрации стандартных образцов первого и второго компонентов.

Если области индивидуального поглощения существуют для обоих компонентов, то анализ такой смеси сводится к независимому определению концентрации каждого компонента по уравнениям:

$$C_1 = \frac{D_1^{\lambda_1} \cdot C_{\text{CO}_1}}{D_{\text{CO}_1}^{\lambda_1}}; \quad C_2 = \frac{D_2^{\lambda_2} \cdot C_{\text{CO}_2}}{D_{\text{CO}_2}^{\lambda_2}}. \quad (10)$$

Контрольные вопросы

1. Сущность спектрофотометрического метода.
2. Какой закон лежит в основе спектрофотометрического метода? Его математическое выражение.
3. Что такое спектр поглощения вещества? Как используют спектр поглощения вещества для аналитических целей?
4. Понятия молярный показатель поглощения и удельный показатель поглощения.
5. От чего зависит величина молярного и удельного показателя поглощения? Использование данных показателей в анализе лекарственных веществ.
6. Каким образом проводят спектрофотометрическое определение компонентов смеси, для которых существуют области индивидуального поглощения?
7. Как называется метод определения смесей веществ, спектры которых перекрываются? Сущность метода и условия выполнения метода.
8. Как определяют содержание веществ в смеси, если спектры поглощения их перекрываются частично?
9. Как выбирают аналитические длины волн при анализе смесей веществ?
10. Возможности и ограничения метода Фирордта в анализе многокомпонентных препаратов.

ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСТРАКЦИОННЫХ МЕТОДОВ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Экстракция – это классический метод разделения смеси твердых или жидких веществ с помощью избирательных растворителей (экстрагентов). Сущность экстракции состоит в переходе извлекаемого вещества из жидкой или твердой фазы в фазу жидкого экстрагента при их взаимном соприкосновении.

Различают экстракцию в системе твердое вещество – жидкость (т/ж) и жидкость – жидкостную экстракцию (ж/ж). В основе ж/ж экстракции лежит закон распределения Нернста, что позволяет количественно описать процесс

распределения вещества между двумя несмешивающимися жидкостями и рассчитать оптимальные условия экстрагирования вещества.

Экстракцию твердых веществ жидкостью, происходящую при обработке смеси твердых веществ растворителем, называют процессом селективного растворения. В отличие от ж/ж экстракции на границе твердой и жидкой фаз равновесие практически не наступает. Поэтому количественное описание этого процесса является сложной задачей. Эффективность экстракции т/ж обеспечивают увеличением поверхности твердой фазы (измельчение), постоянной подачей свежего растворителя на границу фаз, перемешиванием или противотоком.

Экстракция, в отличие от современных хроматографических методов, на завершающей стадии анализа требует сочетания с методами количественного определения. Чаще всего для этой цели используют спектрофотометрический метод или, если позволяет содержание определяемого вещества, титриметрический метод. Как метод разделения экстракция уступает по эффективности хроматографическим методам. Тем не менее, она не утратила своего значения и широко используется в практике фармацевтического анализа, особенно экстракция в системе т/ж. Редко используется для разделения многокомпонентных препаратов экстракция ж/ж в делительных воронках.

Метод экстракции твердое вещество\жидкость (т/ж) основан на селективной растворимости веществ и используется в анализе многокомпонентных препаратов в форме порошков, таблеток, капсул. Для разделения смеси методом экстракции т/ж навеску лекарственной формы обрабатывают растворителем, селективным для одного из компонентов. Для полного извлечения компонента, как правило, используют многократную экстракцию, то есть проводят обработку лекарственной формы несколькими порциями растворителя. Полученное извлечение отфильтровывают, затем растворитель удаляют выпариванием на водяной бане, и образующийся сухой остаток вещества подвергают количественному анализу. Иногда проводят анализ компонента непосредственно в извлечении без удаления экстрагента.

Другой компонент лекарственной формы, задерживающийся на фильтре, количественно переносят в колбу с помощью соответствующего растворителя и определяют подходящим для него методом.

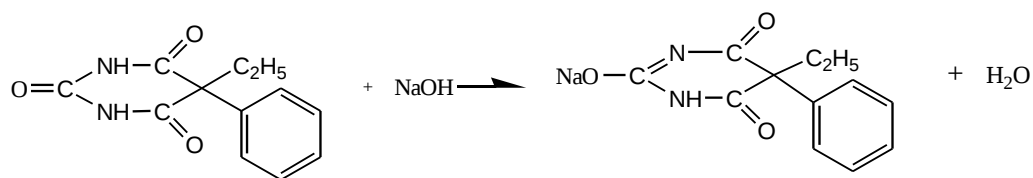
Для исключения потери вещества за счет его адсорбции на фильтре в анализе часто используют прием отбора аликвоты. Например, этот прием находит применение в анализе таблеток для выделения определяемого вещества из таблеточной массы. Прием отбора аликвоты заключается в увеличении рассчитанной для количественного анализа навески, как минимум в два раза, и обработке ее в мерной колбе селективным для определяемого вещества растворителем. Затем объем мерной колбы доводят этим растворителем до метки и фильтруют. Первые порции фильтрата отбрасывают, а последующие собирают в сухую склянку. На анализ отбирают такую часть фильтрата от объема мерной колбы, во сколько раз увеличивали навеску.

Для выбора селективного растворителя необходимо учитывать растворимость всех компонентов лекарственной формы. Как правило, селективный растворитель подбирают для микрокомпонента, который очень легко или легко растворяется, в крайнем случае, растворяется в селективном для него растворителе. Сопутствующий компонент, наоборот, должен практически не растворяться или очень мало растворяться в данном растворителе.

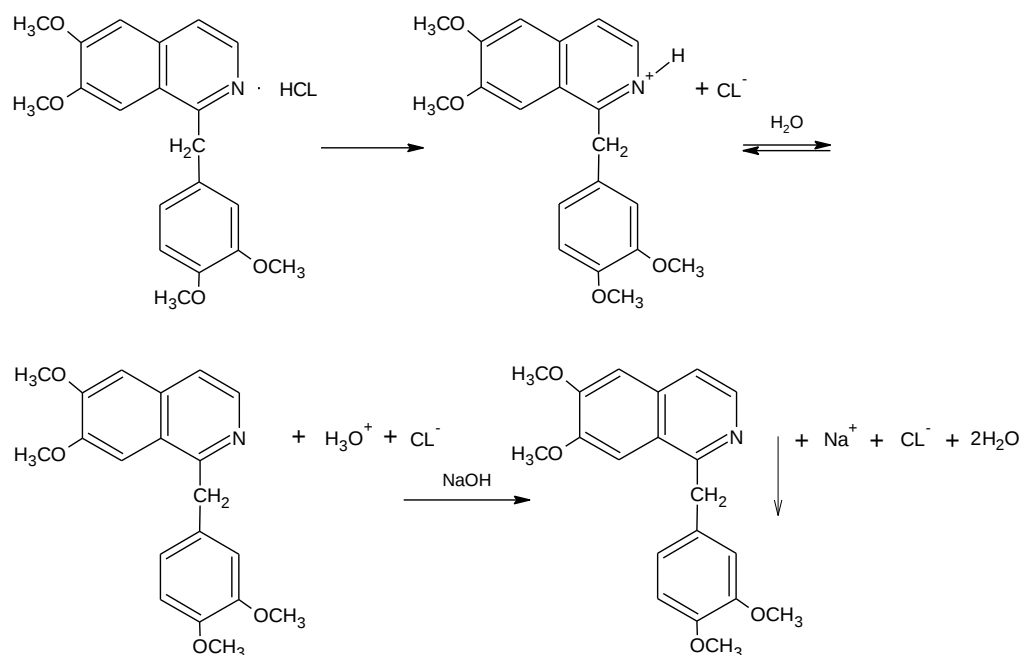
Пример 5.

Фенобарбитала	0,02 г
Папаверина гидрохлорида	0,03 г
Сахара	0,3 г

Фенобарбитал обладает умеренно выраженными кислотными свойствами ($pK_a=7,43$) и, следовательно, может быть количественно оттитрован стандартным раствором натрия гидроксида в спиртоводной среде с индикатором тимолфталейном:



Папаверина гидрохлорид, являясь гидролизуемой солью, будет мешать алкалиметрическому определению фенобарбитала:



Это обстоятельство приводит к необходимости разделения компонентов порошка перед их количественным анализом.

Для выбора оптимального способа разделения учитывают растворимость компонентов порошка в различных растворителях. Так, исходя из данных ФС, фенобарбитал очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в эфире, трудно растворим в хлороформе.

Папаверина гидрохлорид медленно растворим в 40 частях воды, мало растворим в спирте, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Анализ растворимости фенобарбитала и папаверина гидрохлорида позволяет выбрать для их разделения эфир, а для перевода веществ в раствор для последующего титрования спирт и воду соответственно.

Способ анализа данной лекарственной формы будет сводиться к обработке навески порошка на фильтре 15 мл эфира в 2–3 приема. Эфирные извлечения, содержащие фенobarбитал, собирают в сухую склянку и удаляют растворитель выпариванием на водяной бане. Сухой остаток растворяют в нейтрализованном по тимолфталейну спирте и титруют фенobarбитал стандартным раствором натрия гидроксида. Остаток на фильтре количественно переносят в колбу для титрования с помощью воды очищенной и проводят определение папаверина гидрохлорида методами осаждения или алкалиметрии.

Расчет навески лекарственной формы проводят по тому компоненту, который содержится в меньшем количестве (фенobarбитал). Для другого компонента (папаверина гидрохлорида) рассчитывают расход титрованного раствора с целью обеспечения точности анализа:

$$\mathcal{E}_{\text{фенобарбитала}} = \frac{1}{Z} \cdot M_{\text{м.}} = 1 \cdot 232,24 = 232,24 \text{ г/моль}$$

$$T_{\text{NaOH/фенобарбиталу}} = \frac{232,24 \cdot 0,02}{1000} = 0,004645 \text{ г/мл}$$

$$Q = T_{\text{NaOH/фенобарб.}} \cdot V_{\text{NaOH}} = 0,004645 \cdot 5 = 0,023 \text{ г фенобарбитала}$$

Пересчет на лекарственную форму:

0,35 г порошка - 0,02 г фенобарбитала

X г - 0,023 г

$X = 0,35 \text{ г порошка.}$

Содержание папаверина гидрохлорида в этой навеске порошка составляет 0,03 г (см. пропись). Если папаверина гидрохлорид титровать 0,02 М раствором серебра нитрата, то расход титранта будет равен примерно 4 мл:

$$\mathcal{E}_{\text{папаверина г\хл.}} = \frac{1}{Z} \cdot M_{\text{м.}} = 1 \cdot 375,86 = 375,86 \text{ г/моль}$$

$$T_{\text{AgNO}_3/\text{папаверинг\хл.}} = \frac{375,86 \cdot 0,02}{1000} = 0,007517 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\text{AgNO}_3} = \frac{0,03}{0,007517} \approx 4 \text{ мл.}$$

Такой объем титрованного раствора вполне допустим при выполнении анализа многокомпонентных препаратов в полумикроварианте.

Контрольные вопросы

1. Классификация экстракционных методов.
2. Сущность метода экстракции ж/ж. Закон, лежащий в основе метода.
3. Сущность метода экстракции т/ж. Его применение в анализе многокомпонентных сочетаний лекарственных веществ.
4. Как обеспечивается полнота экстракции в системе т/ж?
5. Какие существуют аналитические приемы применения экстракции т/ж в анализе порошков и таблеток?
6. Как рассчитывается навеска лекарственной формы, в анализе которой для разделения компонентов используется метод экстракции?
7. Каким образом подбирают селективный растворитель для разделения компонентов методом т/ж экстракции?

ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИТРИМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В АНАЛИЗЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Титриметрические методы являются абсолютными и не требуют сравнения со стандартными образцами. Методы отличаются простотой и быстротой выполнения. Кроме того, исключается использование дорогостоящего оборудования. Это делает методы доступными для любой аналитической лаборатории. Благодаря своим достоинствам титриметрические методы не утратили своего значения. Наряду с физико-химическими методами они широко применяются при оценке содержания действующего вещества в субстанциях, лекарственных формах, а также в анализе многокомпонентных препаратов. Однако титриметрические методы уступают по чувствительности физико-химическим методам, поэтому их применение ограничивается анализом объектов с достаточно большим содержанием действующего вещества. Невысокая избирательность методов не позволяет использовать их также при оценке качества многокомпонентных препаратов, содержащих близкие по свойствам компоненты, без их предварительного разделения. Во всех других случаях титриметрические методы имеют существенные преимущества перед

физико-химическими методами.

Особенно широко титриметрия используется в анализе лекарственных препаратов аптечного изготовления, в том числе и сложных по составу. Применение различных аналитических приемов, устраняющих мешающее влияние компонентов, а также таких приемов, как последовательное и суммарное титрование компонентов, позволяет проводить внутриаптечный контроль лекарственных препаратов быстро при минимальном расходе анализируемого материала и реактивов.

5.1. Анализ многокомпонентных препаратов специфическими методами, характерными для отдельных компонентов

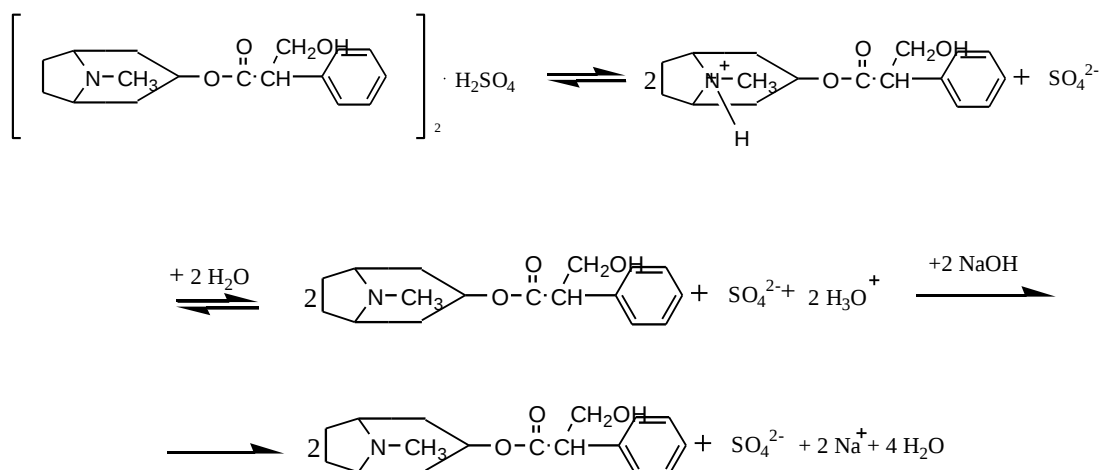
При анализе сложных по составу лекарственных препаратов компоненты не мешают определению друг друга, если они обладают различными физико-химическими и химическими свойствами. Тогда каждый из компонентов комбинированного препарата определяется характерным для него методом.

Любой метод количественного анализа требует соблюдения определенных условий. Поэтому, даже при анализе всех компонентов лекарственного препарата селективными методами, необходимо принимать во внимание влияние сопутствующих веществ на условия определения компонентов.

Пример 6.

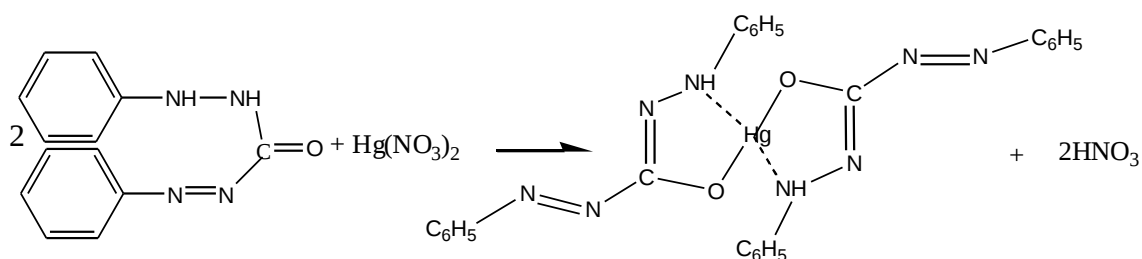
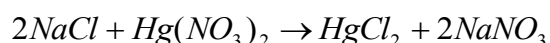
Атропина сульфата	0,05 г
Натрия хлорида	0,085 г
Воды очищенной до	10 мл

Атропина сульфат является гидролизуемой солью, построенной по типу аммония. Образующиеся в ходе гидролиза соли ионы гидроксония обуславливают слабокислую реакцию раствора, что позволяет осуществить определение атропина сульфата алкалиметрическим методом:



Натрия хлорид не будет мешать определению атропина сульфата кислотно-основным методом, так как является негидролизуемой солью и, следовательно, не влияет на pH раствора реакционной смеси.

С другой стороны, единственным методом, который позволяет количественно определить натрия хлорид, является метод осаждения. При выборе варианта осадительного титрования необходимо учесть pH анализируемого раствора. Водный раствор данной лекарственной формы имеет слабокислую реакцию среды вследствие гидролиза атропина сульфата. Поэтому оптимальными методами количественного анализа натрия хлорида будут аргентометрический метод Фаянса с адсорбционным индикатором бромфеноловым синим, а также меркуриметрический метод, титрование которыми осуществляется в уксуснокислой и азотнокислой средах соответственно. Например, меркуриметрическое титрование протекает в соответствии с уравнениями химических реакций:



Так как компоненты лекарственной формы определяются селективными для них методами, расчет навесок осуществляется для каждого компонента в отдельности с учетом его содержания в лекарственной форме.

Расчет навески для определения атропина сульфата:

$$\mathcal{E} = \frac{1}{Z} \cdot M.м. = \frac{1}{2} \cdot 694,8 = 347,4 \text{ з/моль}$$

$$T_{NaOH/атропин} = \frac{\mathcal{E} \cdot M}{1000} = \frac{347,4 \cdot 0,01}{1000} = 0,003474 \text{ з/мл.}$$

$$Q = T_{NaOH/атропин} \cdot V_{NaOH} = 0,003474 \cdot 5 = 0,0172 \text{ атропина сульфата}$$

Пересчет на лекарственную форму:

0,05 мг атропина сульфата - 10 мл раствора

0,017 г - х мл

$$x = \frac{0,017 \cdot 10}{0,05} = 3,4 \text{ мл}$$

С позиции метрологии берут 5 мл пипеткой вместимостью 5 мл.

Расчет навески для определения NaCl:

$$\mathcal{E} = \frac{1}{Z} \cdot M.м. = 1 \cdot 58,44 = 58,44 \text{ з/моль}$$

$$T_{Hg(NO_3)_2/NaCl} = \frac{\mathcal{E} \cdot M}{1000} = \frac{58,44 \cdot 0,05}{1000} = 0,002922 \text{ з/мл}$$

$$Q = T_{Hg(NO_3)_2/NaCl} \cdot V_{Hg(NO_3)_2} = 0,002922 \cdot 5 = 0,0152 \text{ NaCl}$$

Пересчет на лекарственную форму:

0,08 г NaCl - 10 мл раствора

0,015 г - х мл

$$x = \frac{0,015 \cdot 10}{0,08} = 2 \text{ мл.}$$

Методика титрования:

К 5 мл раствора прибавляют 10 мл нейтрализованной по фенолфталеину смеси спирта с хлороформом (1:2), несколько капель раствора фенолфталеина и титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания водного слоя (атропина сульфат).

К 2 мл раствора прибавляют 2-3 капли раствора дифенилкарбазона, 1-2 капли азотной кислоты разведенной и титруют 0,05 М раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания (натрия хлорид).

К 2 мл раствора прибавляют 2–3 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,05 М раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка (натрия хлорид).

Содержание компонентов рассчитывают по формулам:

$$X_{\text{атропина}} = \frac{T_{\text{NaOH}/amp} \cdot V_{\text{NaOH}} \cdot 10}{5} ;$$

$$X_{\text{NaCL}} = \frac{T_{\text{Hg(NO}_3)_2/NaCL} \cdot V_{\text{Hg(NO}_3)_2} \cdot 10}{2}$$

В анализе сложных по составу лекарственных форм также используют химические методы в сочетании с другими методами анализа, если компоненты лекарственной формы имеют характерные аналитические свойства. Например, применяют фотометрический метод количественного определения лекарственного вещества в присутствии других компонентов, если спектр поглощения этого вещества имеет участок, свободный от наложения светопоглощения сопутствующих компонентов смеси, или это наложение настолько мало, что им можно пренебречь.

Сочетание химического и фотометрического методов лежит в основе анализа многих лекарственных форм, содержащих рибофлавин.

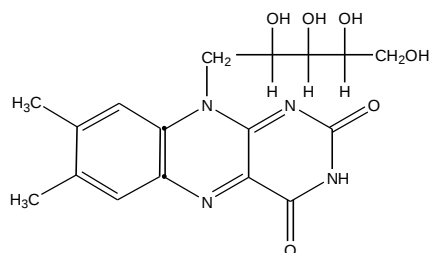
Пример 7.

Рибофлавина	0,002 г
Аскорбиновой кислоты	0,03 г
Натрия хлорида	0,09 г
Воды для инъекций до	10 мл

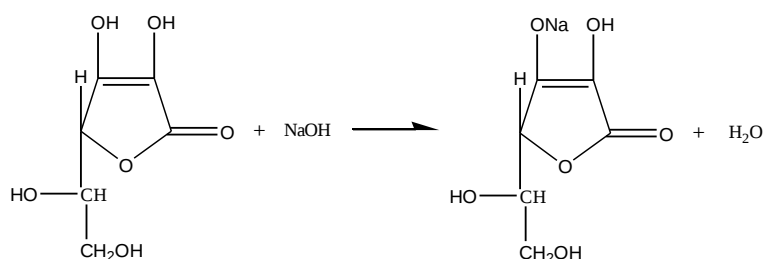
Водный раствор рибофлавина имеет максимумы поглощения в видимой (445 нм) и ультрафиолетовой (372 нм, 269 нм, 225 нм) областях спектра. Аскорбиновая кислота поглощает при длине волны 243 нм. Это делает возможным определение рибофлавина в видимой области спектра при длине волны 445 нм.

При выборе методов количественного анализа других компонентов смеси необходимо учитывать кислые свойства рибофлавина, обусловленные имидной

группой, и способность его к восстановлению за счет наличия в структуре сопряженных азометиновых связей:

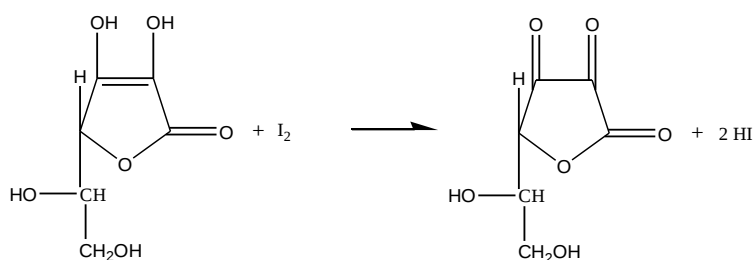


Количественный анализ аскорбиновой кислоты в данной лекарственной форме может быть осуществлен алкалиметрическим методом, так как pK_a аскорбиновой кислоты составляет 4,04, что делает возможным ее титрование в водной среде с индикатором фенолфталеином в соответствии с уравнением химической реакции:



Рибофлавин не будет мешать определению аскорбиновой кислоты, поскольку его кислотные свойства слабо выражены (pK_a имидной группы лежит в области 10,0).

Способность к восстановлению рибофлавина не мешает и окислительно-восстановительному титрованию аскорбиновой кислоты. Она легко окисляется за счет ен-диольной группировки в нейтральной, кислой и слабощелочной среде до дегидроаскорбиновой кислоты. Способность к окислению лежит в основе ее прямого йодометрического определения:



Количественный анализ натрия хлорида возможен осадительным титрованием. Однако во избежание взаимодействия титранта с рибофлавином по имидной группе и аскорбиновой кислотой по ен-диольной группировке, титрование натрия хлорида необходимо проводить в кислой среде, которая будет подавлять реакционную способность этих компонентов. Поэтому оптимальным вариантом осадительного титрования натрия хлорида в данной лекарственной форме будет титрование в кислой среде аргенто- или меркуриметрическими методами.

5.2. Анализ многокомпонентных препаратов с использованием приемов, устраняющих влияние мешающего компонента

Если в состав сложной лекарственной формы входят вещества, близкие по химическим свойствам, то они будут мешать друг другу при их количественном определении. В таком случае может возникнуть необходимость в предварительном разделении компонентов смеси. Однако в практике фармацевтического анализа, особенно при внутриаптечном контроле, часто изыскивается возможность количественного определения веществ в лекарственной форме без ее разделения. Это позволяет уменьшить число операций, а, следовательно, сократить потери анализируемых веществ, время анализа и расход реагентов.

Для устранения мешающего влияния одного из компонентов используют дополнительные аналитические приемы, такие как регулирование pH раствора, проведение дополнительных реакций (например, реакции окисления, комплексообразования и др.). При этом один из компонентов превращается в

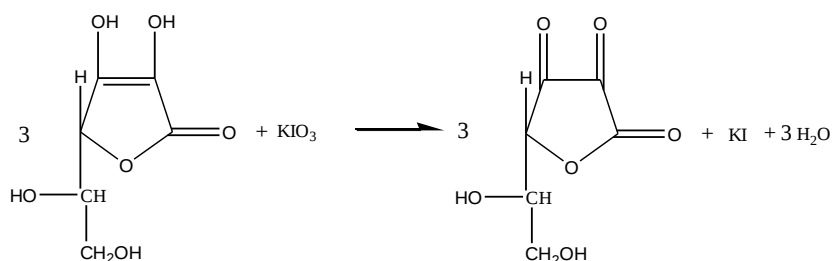
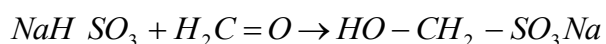
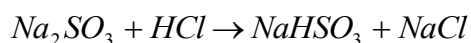
соединение, обладающее иными свойствами и не мешающее определению других компонентов смеси.

Пример 8.

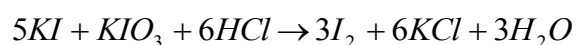
Раствор аскорбиновой кислоты 5% для инъекций

Аскорбиновой кислоты	50,0 г
Натрия гидрокарбоната	23,85 г
Натрия сульфита безводного	2 г
Воды для инъекций до	1 л

Определение аскорбиновой кислоты возможно методами алкалиметрии, йодо- и йодатометрии. Кислотно-основному титрованию аскорбиновой кислоты будут мешать гидролизующие соли натрия гидрокарбоната и натрия сульфита. Окислительно-восстановительному определению аскорбиновой кислоты мешает натрия сульфит, для которого характерны восстановительные свойства. Однако натрия сульфит при добавлении формальдегида превращается в формальдегидбисульфитное производное, не участвующее в реакциях окисления-восстановления. Этот аналитический прием позволяет определить аскорбиновую кислоту в данной лекарственной форме йодатометрическим методом без разделения компонентов в соответствии со следующими уравнениями химических реакций:



Избыточная капля титранта окисляет вспомогательный реагент калия йодид до свободного йода, который образует с крахмалом комплекс синего цвета:

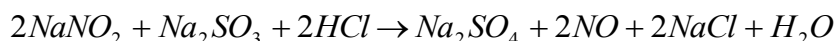


$I_2 \cdot KI \cdot \text{крахмал}$ (синий)

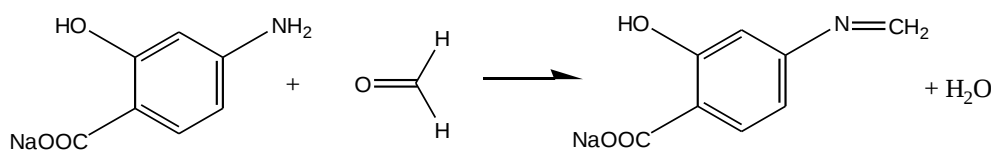
Пример 9.

Натрия пара-аминосалицилата	30,0 г
Натрия сульфита безводного	5,0 г
Воды для инъекций до	1 л

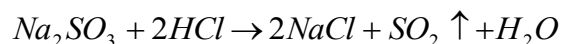
Количественному определению натрия пара-аминосалицилата нитритометрическим методом мешает натрия сульфит, который окисляется раствором натрия нитрита в кислой среде:



Связывание натрия сульфита раствором формальдегида, как было показано в предыдущем примере, не представляется возможным, так как формальдегид будет реагировать с действующим веществом с образованием альдимины:



Для устранения мешающего влияния натрия сульфита испытуемый раствор подкисляют хлористоводородной кислотой разведенной и кипятят в течение 5-7 мин для удаления образующегося диоксида серы:



После охлаждения проводят определение натрия пара-аминосалицилата нитритометрическим методом.

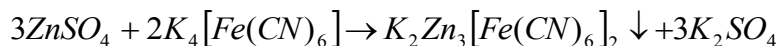
Аналогично устраняют мешающее влияние натрия тиосульфата, используемого в качестве стабилизатора растворов легкоокисляющихся лекарственных веществ.



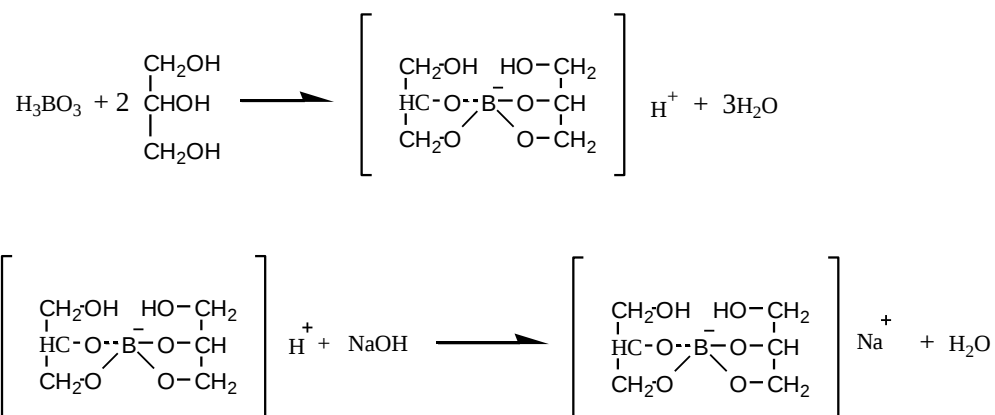
Пример 10.

Борной кислоты	0,2 г
Цинка сульфата	0,025 г
Воды очищенной до	10 мл

Цинка сульфат в водном растворе гидролизуеться с образованием серной кислоты, которая мешает алкалиметрическому определению борной кислоты. Поэтому перед проведением титрования цинка сульфат осаждают раствором калия ферроцианида:



Затем борную кислоту титруют стандартным раствором натрия гидроксида в присутствии глицерина, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину:



Примером анализа смесей лекарственных веществ с однотипными свойствами с использованием дополнительных аналитических приемов является модификация осадительного титрования по Кольтгофу, позволяющая определить йодиды в присутствии хлоридов и бромидов.

Серебра нитрат взаимодействует с галогенидами с образованием осадков, характеризующихся различными константами произведения растворимости (ПР), а также способностью образовывать водорастворимые комплексы с раствором аммиака. Так, серебра йодид ($\text{ПР}_{\text{AgI}} = 1 \cdot 10^{-16}$) является труднорастворимым осадком, не образующим водорастворимого комплекса с раствором аммиака. Серебра хлорид ($\text{ПР}_{\text{AgCl}} = 1,8 \cdot 10^{-10}$) и серебра бромид ($\text{ПР}_{\text{AgBr}} = 4,9 \cdot 10^{-13}$) являются малодиссоциирующими и обладают способностью растворяться в растворе аммиака с образованием комплексов.

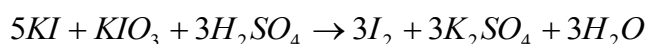
Данные различия в свойствах галогенидов серебра лежат в основе осадительного титрования йодидов в следующих лекарственных формах.

Пример 11.

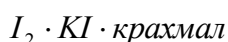
Калия йодида	2,0 г
Кальция хлорида	3,0 г
Воды очищенной до	100 мл

Йодиды в присутствии хлоридов можно количественно оттитровать аргентометрическим методом Фаянса в уксуснокислой среде в присутствии индикатора эозината натрия, так как ПР осадков серебра йодида и серебра хлорида сильно отличаются.

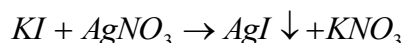
Титрование йодидов в присутствии хлоридов возможно также методом Кольтгофа. В этом случае к анализируемому раствору прибавляют одну каплю 0,1 М раствора калия йодата, свежеприготовленный раствор крахмала и по каплям разведенную серную кислоту до появления синего окрашивания жидкости:



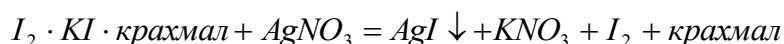
Синее окрашивание возникает вследствие образования комплекса:



Далее йодиды титруют стандартным раствором серебра нитрата:



В точке конца титрования избыточная капля $AgNO_3$ разрушает комплекс трийодида калия с крахмалом, и синее окрашивание раствора исчезает:



Титрованию не мешают Cl^- -ионы, так как $ПР_{AgCl}$ намного больше $ПР_{AgI}$.

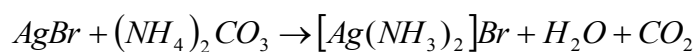
Содержание кальция хлорида определяют в другой навеске комплексонометрическим методом.

Пример 12.

Калия йодида	4,0 г
Натрия бромида	6,0 г
Воды очищенной до	200 мл

Определению йодидов методом Фаянса с индикатором эозинатом натрия мешают бромиды, так как $ПР_{AgBr}$ отличается незначительно от $ПР_{AgI}$.

Титрование калия йодида возможно по методу Кольтгофа в присутствии 10 % раствора аммония карбоната. Последний растворяет образующийся в ходе титрования серебра бромид:



Содержание NaBr в данной лекарственной форме определяется суммарным титрованием галогенидов аргентометрическим методом Фольгарда.

Определение галогенид-ионов при совместном присутствии осадительным методом становится возможным также благодаря использованию в анализе различий в окислительно-восстановительных потенциалах их редокс-пар. Так, сопоставление стандартных окислительно-восстановительных потенциалов редокс-пар Br_2/Br^- (+1,09) и Cl_2/Cl^- (+1,35) показывает, что Br^- -ионы являются более сильными восстановителями, чем Cl^- -ионы и, следовательно, в первую очередь будут вступать в реакцию с окислителем. Различие в окислительно-восстановительных свойствах можно использовать для предварительной обработки с целью выведения Br^- -ионов из сферы реакции для последующего определения Cl^- -ионов методом осаждения.

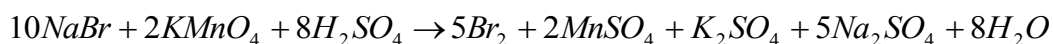
Пример 13.

Натрия хлорида

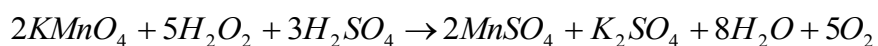
Натрия бромид по 3,0 г

Воды очищенной 200 мл

Определение Cl^- -ионов в данной лекарственной форме осуществляется аргентометрическим титрованием в варианте Фольгарда после предварительной обработки, которая заключается в окислении Br^- -ионов раствором калия перманганата в присутствии серной кислоты разведенной:



Образовавшийся молекулярный бром связывается ацетоном в пентабромацетон, а не прореагировавший избыток калия перманганата обесцвечивается прибавлением по каплям раствора водорода пероксида:



Содержание в лекарственной форме NaBr определяется суммарным

титрованием галогенидов методом осаждения в любом классическом варианте.

Ионы кальция и магния имеют сопоставимые значения констант устойчивости комплексов с трилоном Б ($5 \cdot 10^{10}$ и $5 \cdot 10^8$ соответственно) и, следовательно, будут титроваться совместно. Однако, учитывая дополнительные свойства этих ионов, можно подобрать условия, позволяющие один из них определить в присутствии другого.

ГФ XV издания унифицирует два способа комплексонометрического определения соединений кальция:

2) в среде аммиачного буферного раствора (рН 9,5–10,0) с индикатором кислотным хром темно-синим (КХТС).

Пример 14.

Магния карбоната основного	4,5 г
----------------------------	-------

Кальция карбоната осажденного	
Натрия гидрокарбоната по	3,0 г
Натрия карбоксиметилцеллюлозы	0,3 г
Сахара	63,5 г
Аэросила	0,75 г

Количественный анализ данной лекарственной формы будет заключаться в комплексонометрическом титровании солей кальция и магния в двух навесках после предварительной обработки этих солей хлористоводородной кислотой разведенной:



В одной навеске осуществляется суммарное комплексонометрическое титрование солей кальция и магния в среде аммиачного буферного раствора с индикатором КХТС. В другой навеске титруется соль кальция в щелочной среде с индикаторами хальконкарбоновой кислотой или мурексидом.

Использование комплексонометрического метода возможно также в анализе многокомпонентных препаратов, содержащих соли висмута, магния и кальция.

Катионы Bi^{3+} образуют прочные комплексные соединения с трилоном Б, устойчивые даже в кислой среде. Это позволяет титровать ионы Bi^{3+} комплексонометрическим методом в присутствии ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} , которые не образуют комплексы с трилоном Б в кислой среде.

Соли магния и кальция титруют стандартным раствором трилона Б при pH 9,5–10,0 в присутствии аммиачного буферного раствора. Однако определению мешают соли висмута. Поэтому комплексонометрическое титрование солей кальция и магния проводят только после устранения мешающего влияния катионов Bi^{3+} , используя для этого дополнительные аналитические приемы.

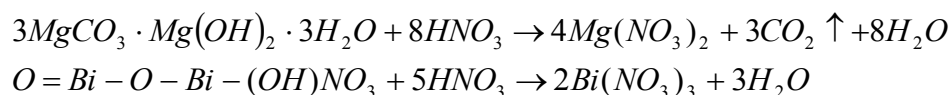
Пример 15.

Таблетки «Викаир»

Висмута нитрата основного	0,35 г
---------------------------	--------

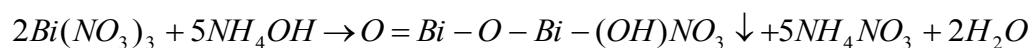
Магния карбоната основного	0,40 г
Натрия гидрокарбоната	0,20 г
Порошка корневища аира	0,025 г
Порошка коры крушины	0,025 г

Определение висмута нитрата основного и магния карбоната основного осуществляют после предварительной обработки порошка растертых таблеток азотной кислотой:

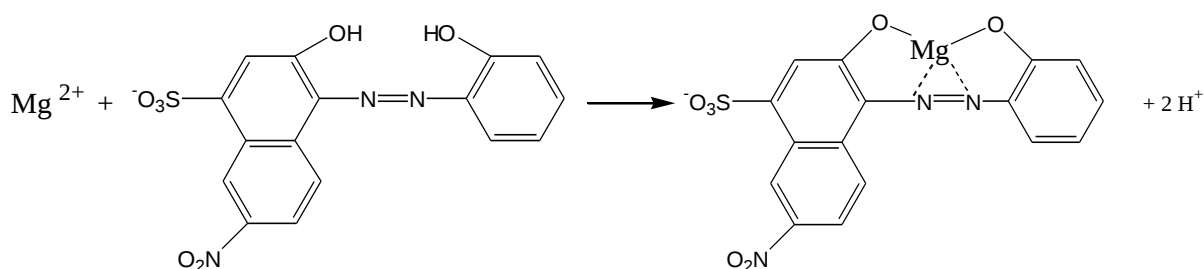


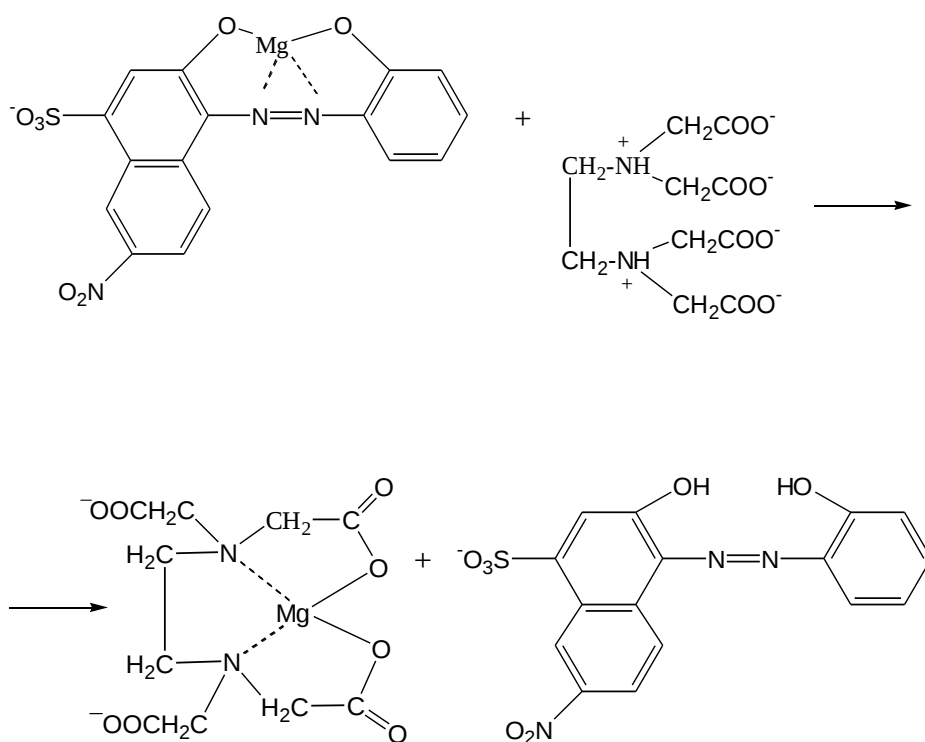
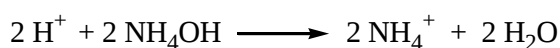
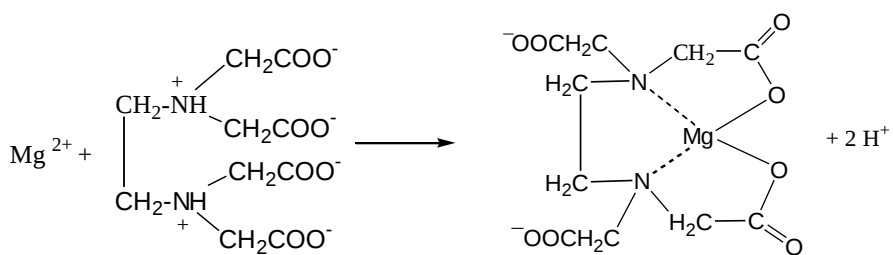
Полученные водорастворимые соли магния и висмута отфильтровывают от таблеточной массы. В одной части фильтрата титруют ионы Bi^{3+} стандартным раствором трилона Б по унифицированной методике в среде азотной кислоты с индикатором ксиленоловым оранжевым. Ионы Mg^{2+} не мешают определению, поскольку они не образуют в кислой среде устойчивых комплексов.

В другой части фильтрата титруют ионы Mg^{2+} комплексометрическим методом в среде аммиачного буферного раствора с индикатором кислотным хром черным специальным после предварительного осаждения ионов Bi^{3+} . Для этого фильтрат нейтрализуют раствором натрия гидроксида по метиловому красному и доводят реакцию среды до слабощелочной аммиачным буферным раствором. При стоянии в течение 10 мин ионы Bi^{3+} превращаются в практически нерастворимый висмута нитрат основной:



Осадок висмута нитрата основного отфильтровывают, фильтрат используют для титрования ионов Mg^{2+} комплексометрическим методом:





Контрольные вопросы

1. Какие аналитические приемы используются в количественном анализе многокомпонентных сочетаний лекарственных веществ без предварительного разделения компонентов?
2. Как определяют аскорбиновую кислоту в присутствии натрия сульфита и натрия гидрокарбоната?
3. Какой дополнительный реактив прибавляют при титровании борной кислоты в глазных каплях с цинка сульфатом?

4. Сущность метода Кольтгофа?

5. Какие дополнительные свойства галогенид-ионов используются при осадительном титровании многокомпонентных сочетаний лекарственных веществ, содержащих Cl^- и Br^- ; Cl^- и I^- ?

6. Каким образом возможно определение солей Ca^{2+} комплексонометрическим методом в присутствии соединений Mg^{2+} ?

7. Как определяют комплексонометрическим методом комбинированные сочетания, содержащие соли Bi^{3+} и $Mg^{2+}(Ca^{2+})$?

5.3. Анализ многокомпонентных препаратов с использованием приема последовательного титрования компонентов одним методом

Если для компонентов комбинированного препарата характерен один и тот же тип химической реакции, то не исключается возможность последовательного титрования компонентов в одной навеске одним и тем же методом. Такое титрование возможно при значительном различии констант, характеризующих полноту протекания реакций окислительно-восстановительного или кислотно-основного типа.

5.3.1. Последовательное окислительно-восстановительное титрование

Окислительно-восстановительная реакция, лежащая в основе титриметрического метода анализа, характеризуется величиной окислительно-восстановительного потенциала редокс-пар определяемого вещества и титранта. В редокс-метрии используется возможность регулирования потенциала редокс-пар реагирующих веществ посредством изменения рН среды, температуры и введения комплексообразующих добавок.

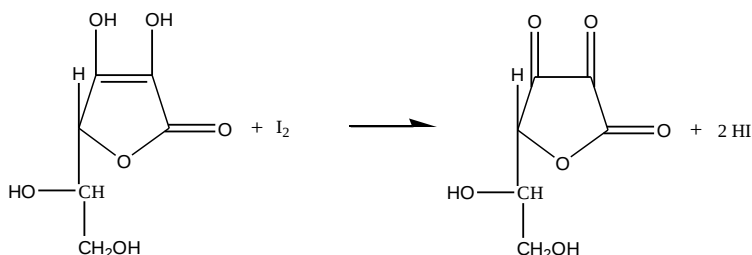
Наиболее часто окислительно-восстановительное титрование требует строгого соблюдения рН среды. Например, применение йодометрического метода возможно как в нейтральной среде, так и в слабокислой и щелочной средах. Регулирование рН среды в йодометрии позволяет обеспечить необходимые условия определения двух компонентов в одной навеске путем их

последовательного титрования.

Пример 16.

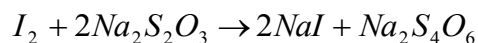
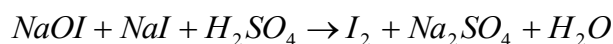
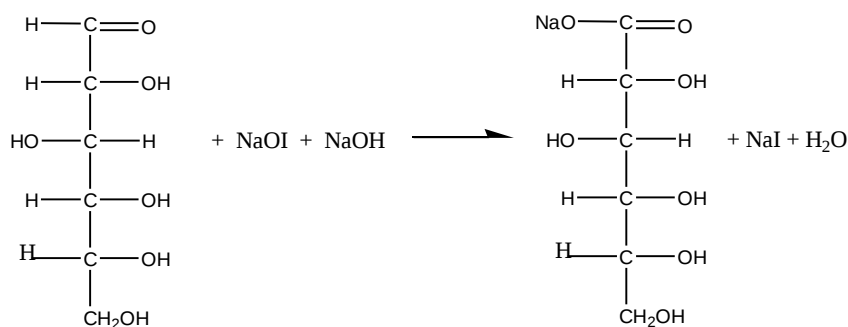
Аскорбиновой кислоты	0,1 г
Глюкозы	0,5 г

Аскорбиновая кислота обладает восстановительными свойствами и окисляется в нейтральной, кислой и слабощелочной средах. Глюкоза, как все



альдегиды, окисляется в щелочной среде. При создании соответствующей pH среды становится возможным последовательное титрование этих веществ в одной навеске йодометрическим методом. Вначале титруют аскорбиновую кислоту в нейтральной среде:

После подщелачивания реакционной массы определяют глюкозу. Причем, для определения глюкозы используют обратный вариант йодометрии, так как основная реакция протекает во времени:



Расчет навески лекарственной формы проводят по тому компоненту,

который прописан в меньшем количестве. В данном случае расчеты ведут по аскорбиновой кислоте:

$$\mathcal{E} = \frac{1}{Z} \cdot M_{\text{м.}} = \frac{1}{2} \cdot 176,13 = 88,06 \text{ г/моль}$$

$$T_{I_2/\text{аск.}} = \frac{\mathcal{E} \cdot M}{1000} = \frac{88,06 \cdot 0,1}{1000} = 0,008806 \text{ г/мл.}$$

$$Q = T_{I_2/\text{аск.}} \cdot V_{I_2} = 0,008806 \cdot 5 = 0,044 \text{ г кислоты аскорбиновой}$$

Пересчет навески на порошок:

0,6 г порошка - 0,1 г кислоты аскорбиновой

x - 0,044 г

$$x = \frac{0,6 \cdot 0,044}{0,1} = 0,26 \text{ г порошка.}$$

Для глюкозы рассчитывают расход титрованного раствора йода. По уравнению химической реакции определяют молярную массу эквивалента глюкозы и рассчитывают титр по определяемому веществу:

$$\mathcal{E} = \frac{1}{Z} \cdot M_{\text{м.}} = \frac{1}{2} \cdot 198,17 = 99,085 \text{ г/моль}$$

$$T_{I_2/\text{глюкоза}} = \frac{99,085 \cdot 0,1}{1000} = 0,009908 \text{ г/мл}$$

Находят содержание глюкозы в 0,26 г порошка:

0,6 г порошка - 0,5 г глюкозы

0,26 г - x г

$$x = \frac{0,26 \cdot 0,5}{0,6} = 0,22 \text{ г глюкозы.}$$

$$\text{Так как } Q_{\text{глюкозы}} = T_{I_2/\text{глюкоза}} \cdot V_{I_2}, \text{ то } V_{I_2} = \frac{Q}{T_{I_2/\text{глюкоза}}} = \frac{0,22 \text{ г}}{0,009908 \text{ г/мл}} = 22 \text{ мл}$$

Как видно, расход титранта большой. Поэтому при титровании глюкозы необходимо использовать прием разведения. Реакционную смесь разбавляют в 5 раз, тогда расход титрованного раствора йода составит $22 : 5 = 4,4 \text{ мл}$.

Методика: около 0,26 г порошка (точная навеска) растворяют в 5 мл воды и титруют 0,1 М раствором йода до устойчивого желтого окрашивания (аскорбиновая кислота).

Оттитрованную жидкость количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. В колбу с притертой пробкой вносят 10 мл разведения, 10 мл 0,1 М раствора йода и 1 мл раствора натрия гидроксида и оставляют на 10–15 минут в темном

месте. Затем подкисляют 5 мл серной кислоты разведенной и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание компонентов рассчитывают по формулам:

$$X_{аск.} = \frac{T_{I_2/аск.} \cdot V_{I_2} \cdot m_{попрописи}}{Q};$$

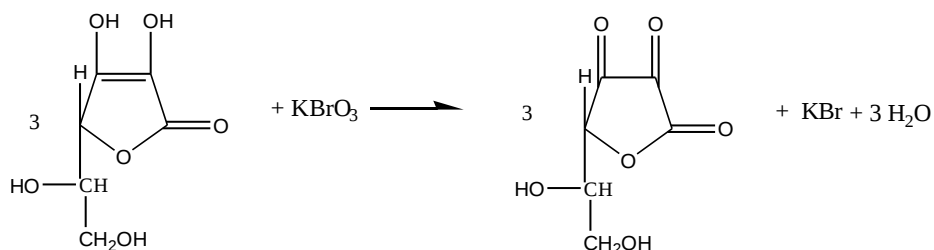
$$X_{глюкоза} = \frac{T_{I_2/эл.} \cdot (V_{к.о.} - V_{Na_2S_2O_3}) \cdot V_{м.к.} \cdot m_{попрописи}}{Q \cdot V_{разведения}}$$

Пример 17.

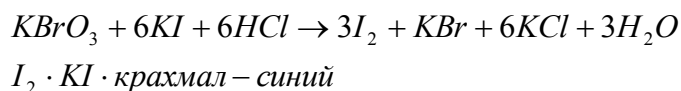
Аскорбиновой кислоты	0,5 г
Калия йодида	0,3 г
Воды очищенной до	10 мл

Аскорбиновая кислота и калия йодид обладают восстановительными свойствами, причем аскорбиновая кислота окисляется быстрее, чем калия йодид. Стандартные окислительно-восстановительные потенциалы пары I_2 / I^-

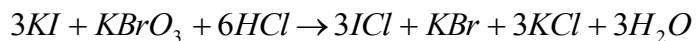
и пары *дегидроаскорбиновая кислота/аскорбиновая кислота* составляют +0,54в и +0,33в соответственно. Это позволяет титровать в одной навеске последовательно оба компонента броматометрическим методом ($E BrO_3^- / Br^-$ +1,44в). Сначала титруется аскорбиновая кислота в присутствии крахмала и нескольких капель хлористоводородной кислоты разведенной:



Избыточная капля калия бромата окисляет I^- -ионы до I_2 , который окрашивает раствор в синий цвет:



Затем в реакционную смесь добавляют избыток хлороводородной кислоты и продолжают титрование раствором калия бромата до перехода синей окраски в лимонно-желтую. При этом калия йодид окисляется до йода монохлорида:



В точке конца титрования избыточная капля титранта разрушает синий комплекс трийодида калия с крахмалом, и раствор окрашивается в лимонно-желтый цвет, характерный для йода монохлорида.

5.3.2. Последовательное кислотно-основное титрование

Кислотно-основные реакции используются в анализе лекарственных форм, содержащих кислоты и основания, а также их соли. Возможность кислотно-основного титрования этих веществ оценивается, исходя из их констант диссоциации. Последовательное определение в одной навеске двух веществ одним и тем же методом возможно при отношении величин констант диссоциации компонентов не меньше $10^3 - 10^4$. Это позволяет получить два достаточно выраженных скачка титрования.

При ступенчатом кислотно-основном титровании компонентов большое значение приобретает выбор индикаторов. Индикатор выбирают таким образом, чтобы его переход окраски совпадал с рН раствора в точке эквивалентности или находился вблизи него.

При выборе индикаторов для первой ступени титрования необходимо учитывать вклад каждого компонента в суммарную величину рН раствора. Расчет рН в первой точке эквивалентности проводят по формулам:

$$pH_1 = \frac{pKa_1 + pKa_2}{2} \quad \text{или} \quad pH_1 = 14 - \frac{pKb_1 + pKb_2}{2} \quad (1), \text{ где}$$

pKa и pKb – показатели констант диссоциации кислот и оснований соответственно.

При выборе индикаторов для второй ступени титрования расчет значения рН в точке эквивалентности осуществляют с учетом констант диссоциации

исходных кислот и оснований, а также концентрации продукта, образующегося в конце второго титрования.

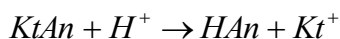
Если слабое основание титруют сильной кислотой, то значение рН в точке эквивалентности рассчитывают по формуле:

$$pH = 7 - \frac{1}{2} pK_{KtOH} - \frac{1}{2} \lg C_{KtAN} \quad (2)$$

При титровании слабой кислоты сильным основанием рН в точке эквивалентности будет соответствовать формуле:

$$pH = 7 + \frac{1}{2} pK_{HAn} + \frac{1}{2} \lg C_{KtAn} \quad (3)$$

Соли сильных оснований и слабых кислот в результате гидролиза имеют в водных растворах щелочную реакцию. Это позволяет количественно их определить титрованием кислотой:



В точке эквивалентности значение рН реакционной смеси будет обусловлено диссоциацией образующейся в ходе титрования слабой кислоты.

$$pH = -\lg[H^+] = \frac{1}{2} pK_{HAn} - \frac{1}{2} \lg C_{HAn} \quad (4)$$

Аналогично по формуле (5) рассчитывают рН в точке эквивалентности при титровании солей, образованных сильной кислотой и слабым основанием:

$$pH = -\lg[H^+] = 14 - \frac{1}{2} pK_{KtOH} + \frac{1}{2} \lg C_{KtOH} \quad (5)$$

Таким образом, формула (1) позволяет рассчитать рН реакционной смеси в первой точке эквивалентности, а формулы (2), (3), (4), (5) используются для расчета рН во второй точке эквивалентности при последовательном титровании двух веществ кислотно-основным методом.

Для расчета рН необходимо знать константы диссоциации исходных или образующихся в ходе титрования кислот и оснований, а также их концентрацию (C_{KtAn} , C_{HAn} , C_{KtOH}), которая определяется с учетом конкретной методики анализа и выражается в моль/л.

Расчет концентрации можно осуществить по формулам:

$$n = \frac{m}{M} ; C = \frac{n}{V}, \text{ где}$$

n – количество вещества, моль;

m – содержание в реакционной смеси образующегося в ходе титрования продукта, г;

M – молярная масса образующегося вещества;

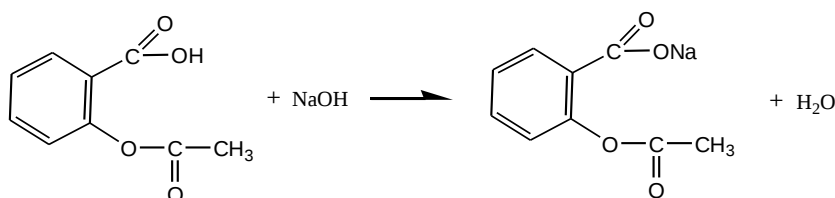
V – объем реакционной смеси в точке конца титрования, рассчитанный исходя из конкретной методики анализа, л.

При составлении методики для ступенчатого титрования расчет навески осуществляется по одному из компонентов, содержащемуся в лекарственной форме в меньшем количестве. Для другого компонента определяется примерный расход титранта с целью обеспечения точности титрования.

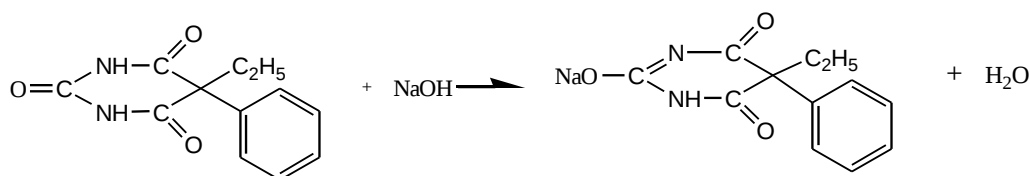
Пример 18.

Ацетилсалициловой кислоты 0,3 г
Фенобарбитала 0,05 г

Оба компонента лекарственной формы проявляют кислотные свойства и, следовательно, количественно могут быть определены алкалиметрическим методом:



$$pK_{a1} = 3,48$$



$$pK_{a2} = 7,43$$

Ступенчатое кислотно-основное титрование ацетилсалициловой кислоты

и фенобарбитала возможно, поскольку разница значений их величин pK_a составляет примерно 4 единицы.

Навеска для количественного анализа данного комбинированного сочетания рассчитывается по фенобарбиталу, которого содержится по сравнению с ацетилсалициловой кислотой в меньшем количестве.

Если $T_{NaOH/фенобарбитал} = \frac{232,2 \cdot 0,02}{1000} = 0,004644 \text{ г/мл.}$, то навеска фенобарбитала будет равна: $Q = 0,004644 \cdot 5 = 0,02 \text{ г.}$, что соответствует навеске порошка 0,15 г.

Эта навеска порошка содержит $\approx 0,13 \text{ г.}$ ацетилсалициловой кислоты. Тогда,

если $T_{NaOH/к-та ацетилсалиц.} = \frac{180,16 \cdot 0,1}{1000} = 0,018016 \text{ г/мл.}$, то расход V_{NaOH} для титрования

ацетилсалициловой кислоты будет составлять: $V_{NaOH/к-та ацетилсалиц.} = \frac{0,13}{0,018016} \approx 7 \text{ мл.}$

Следовательно, использование в количественном анализе навески порошка, равной 0,15 г, предполагает расход 7 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида при титровании ацетилсалициловой кислоты и 5 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида при титровании фенобарбитала, что соответствует полумикроварианту химического метода.

Ацетилсалициловая кислота будет титроваться вначале, так как является более сильной кислотой, чем фенобарбитал. Значение pH в первой точке эквивалентности рассчитывается по формуле (1): $pH_1 = \frac{3,48 + 7,43}{2} = 5,45.$

Этой величине pH соответствует индикатор метиловый красный, интервал перехода окраски которого составляет 4,2–6,3.

Для определения pH во второй точке эквивалентности используется формула (3). Расчеты можно сделать с учетом конкретной методики анализа, позволяющей рассчитать концентрацию образующейся в ходе титрования натриевой соли фенобарбитала (C_{KtAn}), выраженную в моль/л. Так, если для растворения навески порошка взять 10 мл спирта, то объем реакционной смеси во второй точке эквивалентности будет составлять: $10 + 7 + 5 = 22 \text{ мл} = 0,022 \text{ л}$, следовательно:

$$n_{\text{фенобарбитала}} = \frac{0,02}{232,2} = 0,000086 \text{ моль}$$

$$n_{\text{фенобарбитала}} = n_{\text{фенобарбитала Na}}$$

$$C = \frac{0,000086}{0,022} = 0,0039 \text{ г} \cdot \text{моль} / \text{л}$$

$$\text{Тогда, } pH_2 = 7 + \frac{1}{2} \cdot 7,43 + \frac{1}{2} \lg 0,0039 = 9,47$$

Этой величине рН соответствует индикатор тимолфталейн, интервал изменения окраски которого составляет 9,3–10,5.

Методика титрования: около 0,15 г (точная навеска) порошка растворяют в 10 мл спирта этилового 95 %, прибавляют 2 капли раствора метилового красного и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания (ацетилсалициловая кислота). К оттитрованному раствору прибавляют 2–3 капли раствора тимолфталейна и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания (фенобарбитал).

Контрольные вопросы:

1. Какие условия являются определяющими при проведении последовательного окислительно-восстановительного титрования?
2. Как определяют смесь аскорбиновой кислоты и глюкозы?
3. При каких условиях возможно последовательное кислотно-основное титрование двух веществ в одной навеске?
4. Какие комбинированные сочетания лекарственных веществ можно определить ступенчатым кислотно-основным методом?
5. Что является определяющим при выборе индикаторов в ступенчатом кислотно-основном титровании?
6. Как рассчитывается навеска и результаты анализа при проведении ступенчатого титрования?

5.4. Анализ многокомпонентных препаратов с использованием приема совместного определения компонентов общим методом и одного из компонентов специфическим методом

Часто для некоторых лекарственных веществ в многокомпонентных препаратах не удастся подобрать селективных методов анализа, в то же время другие компоненты этого препарата можно определить избирательными методами. Для анализа таких многокомпонентных сочетаний в фармацевтической практике используется способ, который заключается в определении суммы компонентов общим для них методом с последующим определением отдельных компонентов селективными методами. Расчеты количественного содержания компонентов, определяемых избирательными методами, осуществляются с использованием обычных формул. В то время как расчеты содержания компонента, определение которого проводится общим методом, имеют некоторые особенности.

Предположим, что лекарственная форма содержит два компонента А и Б, причем компонент А определяется селективным для него методом в навеске Q_1 , а компонент Б суммарным титрованием обоих компонентов в навеске Q_2 .

Для компонента А расчеты навески для его титрования и расчеты результатов титриметрического анализа осуществляются с помощью обычных формул:

$$Q_1 = T_{A1} \cdot V_1; \quad X_A = \frac{T_{A1} \cdot V_{A1} \cdot V_{л.ф.} \text{ (или } m_{л.ф.})}{Q_1} \quad (1)$$

При суммарном титровании двух и более компонентов используется показатель – *средний ориентировочный титр* ($T_{ср.ор.}$). Это масса смеси определяемых компонентов в граммах, соответствующая 1 мл титранта. Титр средний ориентировочный численно равен отношению суммы произведений титров определяемых компонентов на их содержание в лекарственной форме, к суммарному содержанию этих компонентов в лекарственной форме:

$$T_{ср.ор.} = \frac{T_A \cdot P_A + T_B \cdot P_B}{P_A + P_B}, \quad (2)$$

где T_A и T_B – титры по определяемому веществу для компонентов A и B соответственно;

P_A и P_B – содержание первого и второго компонентов в лекарственной форме.

В том случае, когда содержание компонентов в лекарственной форме одинаково, то расчет среднего ориентировочного титра упрощается и сводится к определению полусуммы титров определяемых веществ:

$$P_A = P_B \Rightarrow T_{\text{ср.ор.}} = \frac{T_A + T_B}{2} \quad (3)$$

Если эквивалентные молярные массы и содержание компонентов в лекарственной смеси существенно различаются, то $T_{\text{ср.ор.}}$ вычисляют более точно по формуле:

$$T_{\text{ср.ор.}} = \frac{\frac{P_A + P_B}{\frac{P_A}{T_A} + \frac{P_B}{T_B}}}{2} \quad (4)$$

Навеска для суммарного титрования рассчитывается как произведение титра среднего ориентировочного на предполагаемый расход титранта:

$$Q_2 = T_{\text{ср.ор.}} \cdot V_{\text{общ}}$$

Так как компонент A будет титроваться двумя методами (селективным и суммарным), для него можно применить *правило пропорциональности*, согласно которому: для вещества, титруемого двумя методами, при равенстве навесок, используемых в обоих титрованиях, отношение титров обратно пропорционально отношению объемов титрантов, затраченных на титрование, т. е. при $Q_1 = Q_2 \Rightarrow \frac{T_1}{T_2} = \frac{V_2}{V_1}$, где

Q_1, T_1, V_1 – навеска, титр по определяемому веществу и объем титранта, пошедший на титрование, при определении компонента A селективным для него методом;

Q_2, T_2, V_2 – навеска, титр по определяемому веществу и объем титранта, израсходованный на компонент A , при суммарном титровании обоих компонентов.

Таким образом, при равенстве навесок произведение титра по определяемому веществу на объем титранта – есть величина постоянная: если $Q_1 = Q_2$, то $T \cdot V = const \Rightarrow T_1 \cdot V_1 = T_2 \cdot V_2$.

Правило пропорциональности позволяет рассчитать ту часть титранта, которая расходуется при суммарном титровании на компонент, определяемый двумя методами (А):

$$\text{если } Q_1 = Q_2, \text{ то } V_2 = \frac{T_{A1} \cdot V_{A1}}{T_{A2}}$$

$$\text{если } Q_1 \neq Q_2, \text{ то } V_2 = \frac{T_{A1} \cdot V_{A1} \cdot Q_2}{T_{A2} \cdot Q_1}.$$

Объем титранта, затраченный на взаимодействие с компонентом Б, равен разности общего объема титранта, израсходованного при суммарном титровании компонентов А и Б, и той его части, которая расходуется на взаимодействие с компонентом А:

$$V_B = V_{\text{общ}} - V_A, \text{ т.е. если } Q_1 = Q_2, \text{ то } V_B = V_{\text{общ}} - \frac{T_{A1} \cdot V_{A1}}{T_{A2}};$$

$$\text{если } Q_1 \neq Q_2, \text{ то } V_B = V_{\text{общ}} - \frac{T_{A1} \cdot V_{A1} \cdot Q_2}{T_{A2} \cdot Q_1}.$$

Тогда формула расчета содержания в лекарственной форме компонента Б, определяемого суммарным титрованием, приобретает вид:

$$X_B = \frac{T_B \cdot \left(V_{\text{общ}} - \frac{T_{A1} \cdot V_{A1} \cdot Q_2}{T_{A2} \cdot Q_1} \right) \cdot V_{\text{л.ф.}} (\text{или } m_{\text{л.ф.}})}{Q_2}$$

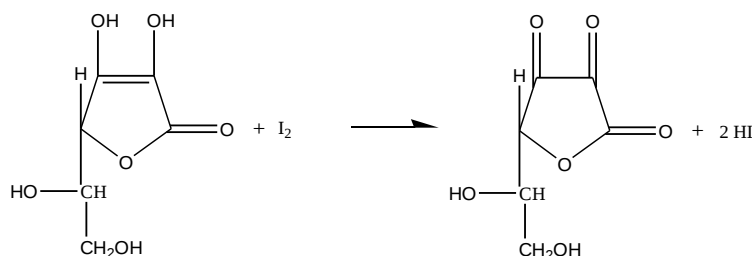
Пример 19.

Аскорбиновой кислоты	0,05 г
Никотиновой кислоты	0,05 г
Сахара	0,4 г

В первой навеске титруют аскорбиновую кислоту йодометрическим методом. Сумму аскорбиновой и никотиновой кислот определяют во второй навеске алкалиметрическим методом. Содержание никотиновой кислоты

рассчитывают по разнице между объемами титрантов, израсходованных на второе и первое титрование.

Расчет навески для титрования аскорбиновой кислоты:



$$\Xi = \frac{1}{Z} \cdot M.м. = \frac{1}{2} \cdot 176,13 = 88,06 \text{ г/моль}$$

$$T_{I_2/аск.} = \frac{88,06 \cdot 0,1}{1000} = 0,008806 \text{ г/мл}$$

$$Q = T_{I_2/аск.} \cdot V_{I_2} = 0,008806 \cdot 5 = 0,044 \text{ г кислоты аскорбиновой}$$

Пересчет на лекарственную форму:

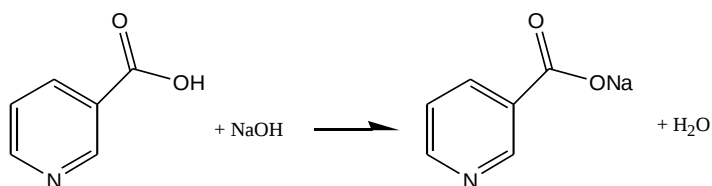
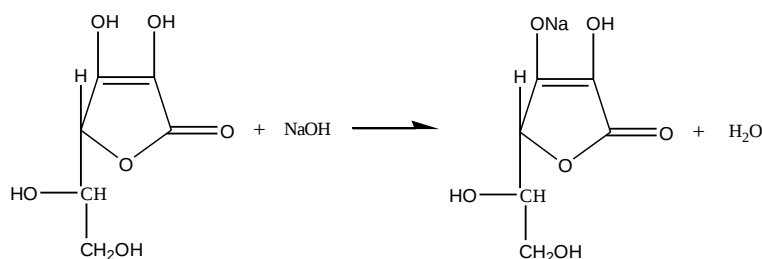
0,5 г порошка - 0,05 г кислоты аскорбиновой

X г - 0,044 г

X = 0,44 г порошка (Q_1)

Методика: Около 0,44 г порошка (точная навеска) растворяют в 10 мл воды очищенной и титруют 0,1 М раствором йода до устойчивого желтого окрашивания.

Расчет навески для титрования суммы аскорбиновой и никотиновой кислот.



$$\mathcal{E}_{(аск)} = \frac{1}{Z} \cdot M_{..м.} = 1 \cdot 176,13 = 176,13 \text{ г/моль}$$

$$\mathcal{E}_{(ник.)} = \frac{1}{Z} \cdot M_{..м.} = 1 \cdot 123,11 = 123,11 \text{ г/моль}$$

$$T_{NaOH/аск.} = \frac{176,13 \cdot 0,1}{1000} = 0,01761 \text{ г/мл}$$

$$T_{NaOH/ник.} = \frac{123,11 \cdot 0,1}{1000} = 0,012311 \text{ г/мл}$$

Так как молярные массы веществ различаются незначительно и содержание веществ в лекарственной смеси одинаковое, то расчет среднего ориентировочного титра ведут по формуле:

$$T_{ср.ор.} = \frac{T_{NaOH/аск.} + T_{NaOH/ник.}}{2} = \frac{0,01761 + 0,01231}{2} = 0,01496 \text{ г/мл}$$

Этот титр используют для расчета навески:

$$Q = T_{ср.ор.} \cdot V_{NaOH} = 0,01496 \cdot 5 = 0,075 \text{ г суммы аскорбиновой и никотиновой кислот.}$$

Пересчет на лекарственную форму:

0,5 г порошка - 0,1 г суммы кислот

x г - 0,075 г

$x = 0,4 \text{ г порошка (Q}_2\text{)}$

Методика: Около 0,4 г порошка (точная навеска) растворяют в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

Содержание компонентов рассчитывают по формулам:

$$X_{аск.} = \frac{T_{I_2/ас.} \cdot V_{I_2} \cdot m_{по прописи}}{Q_1} \quad (1)$$

$$X_{ник.} = \frac{T_{NaOH/ник.} \cdot (V_{NaOH/\Sigma} - V_{NaOH/аск.}) \cdot m_{по прописи}}{Q_2} \quad (2)$$

, где

$V_{NaOH/\Sigma}$ – объем раствора натрия гидроксида, израсходованный на суммарное титрование, его определяют опытным путем;

$V_{NaOH/аск.}$ – объем раствора натрия гидроксида, который связывает аскорбиновая кислота при ее титровании в сумме с никотиновой кислотой. Этот объем рассчитывают, используя правило пропорциональности.

$$\text{Так, если } Q_1 = Q_2, \text{ то } T_{I_2/аск.} \cdot V_{I_2/аск.} = T_{NaOH/аск.} \cdot V_{NaOH/аск.}.$$

Отсюда определяют:

$$V_{NaOH/аск.} = \frac{T_{I_2/аск.} \cdot V_{I_2/аск.}}{T_{NaOH/аск.}} = \frac{0,008806 \cdot V_{I_2/аск.}}{0,01761} = \frac{V_{I_2/аск.}}{2}$$

Однако в данном случае $Q_1 \neq Q_2$. Неравенство навесок учитывают следующим образом:

$$V_{NaOH/аск.} = \frac{V_{I_2/аск.} \cdot Q_2}{2 \cdot Q_1} \quad (3)$$

Рассчитанный по формуле (3) объем раствора натрия гидроксида, который связывает аскорбиновая кислота, подставляют в формулу (2), и получают в окончательном виде расчетную формулу (4) для никотиновой кислоты:

$$X_{ник.} = \frac{T_{NaOH/ник.} \cdot \left(V_{NaOH/\Sigma} - \frac{V_{I_2/аск.} \cdot Q_2}{2 \cdot Q_1} \right) \cdot m_{\text{по прописи}}}{Q_2} \quad (4)$$

Иногда ни для одного из компонентов комбинированного сочетания не удастся найти селективного метода анализа, и суммарное титрование является единственным способом их определения.

Пример 20.

Раствор Рингера

Натрия хлорида	9,0 г
Калия хлорида	0,2 г
Кальция хлорида	0,2 г
Натрия гидрокарбоната	0,2 г
Воды для инъекций до	1 л

Анализ физико-химических и химических свойств компонентов раствора показывает, что для натрия и калия хлоридов не удастся подобрать селективных методов. Поэтому количественный анализ лекарственного препарата будет сводиться к определению кальция хлорида комплексонометрическим методом с последующим суммарным титрованием в другой навеске всех галогенид-ионов методом осаждения.

В растворе Рингера содержание солей NaCl и KCl отличается на целый порядок и составляет 9,0 г и 0,2 г соответственно. В таком случае для расчета титра среднего ориентировочного используется формула:

$$T_{cp.op.} = \frac{P_A + P_B}{\frac{P_A}{T_A} + \frac{P_B}{T_B}} ; \quad \Rightarrow \quad T_{cp.op. AgNO_3 / NaCl + KCl} = \frac{9,0 + 0,2}{\frac{9,0}{T_{AgNO_3 / NaCl}} + \frac{0,2}{T_{AgNO_3 / KCl}}}$$

Содержание в растворе Рингера суммы натрия и калия хлоридов рассчитывают по формуле:

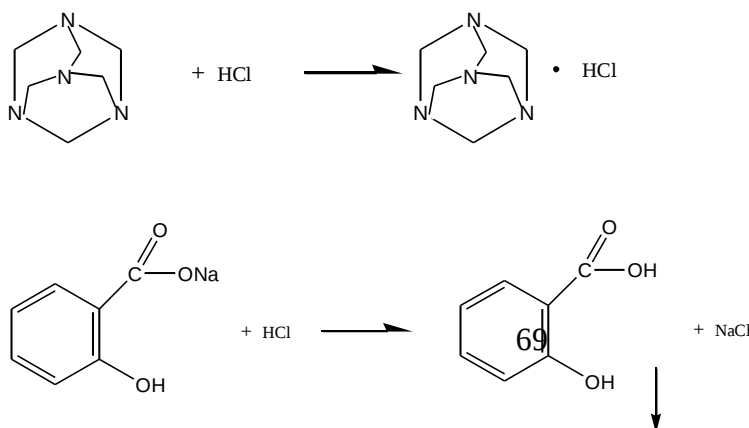
$$X_{NaCl, KCl} = \frac{T_{cp.op. AgNO_3 / NaCl + KCl} \cdot \left(V_{AgNO_3} - \frac{V_{TP.B.} \cdot T_{TP.B. / CaCl_2} \cdot Q_2}{T_{AgNO_3 / CaCl_2} \cdot Q_1} \right) \cdot V_{Л.Ф}}{Q_2}$$

В некоторых случаях продукты суммарного титрования веществ могут иметь характерные свойства, позволяющие выбрать для них селективные методы. Способ анализа таких смесей будет заключаться в суммарном титровании компонентов общим для них методом с последующим определением одного из продуктов реакции селективным методом.

Пример 21.

Гексаметиленetetрамина
Натрия салицилата по 2,0 г
Воды очищенной 200 мл

Оба компонента лекарственной формы могут быть оттитрованы ацидиметрическим методом в присутствии индикатора метилового оранжевого в соответствии с уравнениями химических реакций:



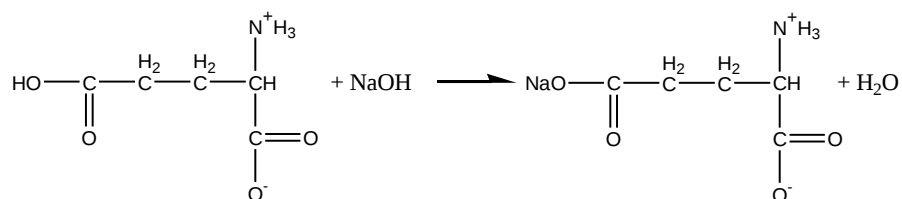
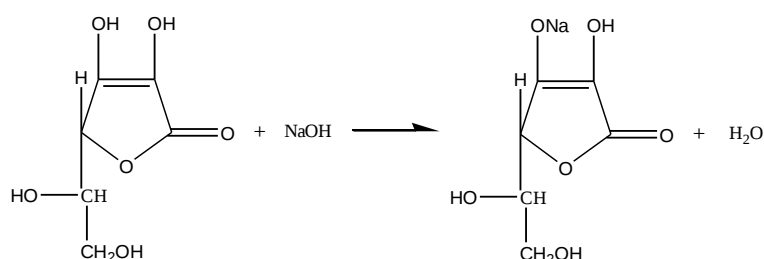
в эфир

Салициловая кислота, образуемая в ходе титрования, извлекается в эфир. Эфирные извлечения отделяют в делительной воронке, и затем органический растворитель отгоняют на водяной бане. Сухой остаток растворяют в спирте этиловом 95 % и титруют стандартным раствором натрия гидроксида с индикатором фенолфталеином. По расходу раствора натрия гидроксида определяют содержание в лекарственной форме натрия салицилата. Содержание гексаметиленetetрамина рассчитывают с учетом разности объемов титрованных растворов хлористоводородной кислоты и натрия гидроксида, израсходованных в обоих титрованиях.

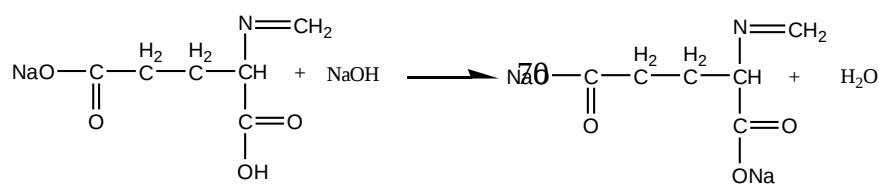
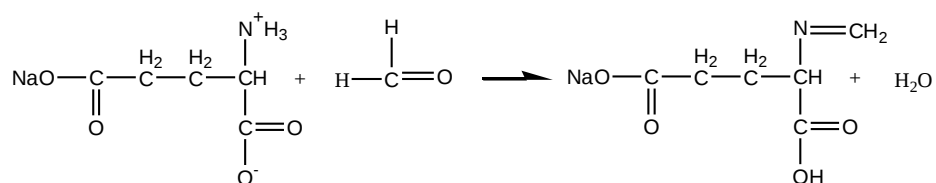
Пример 22.

Аскорбиновой кислоты 0,1 г
Глютаминовой кислоты 0,3 г

Компоненты смеси определяют совместно алкалиметрическим методом с индикатором бромтимоловым синим:



Затем к оттитрованной жидкости добавляют раствор формальдегида,



индикатор фенолфталеин и определяют полученный натрия глютаминат формольным методом:

По результатам второго титрования рассчитывают содержание глютаминовой кислоты:

$$X_{\text{к-ты глютаминовой}} = \frac{T_{\text{NaOH/к-та глютамин.}} \cdot V_{\text{NaOH/Na глютаминат}} \cdot m_{\text{по прописи}}}{Q}$$

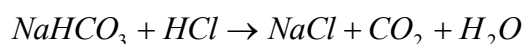
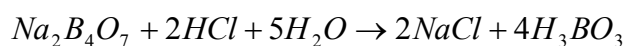
Содержание аскорбиновой кислоты рассчитывают, принимая во внимание, что объем раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование аскорбиновой кислоты, равен разнице объемов титрованных растворов, пошедших на суммарное титрование и селективное титрование натрия глютамината:

$$X_{\text{к-ты аскорбиновой}} = \frac{T_{\text{NaOH/к-та аск.}} \cdot (V_{\text{NaOH/}\Sigma} - V_{\text{NaOH/Na глютаминат}}) \cdot m_{\text{по прописи}}}{Q}$$

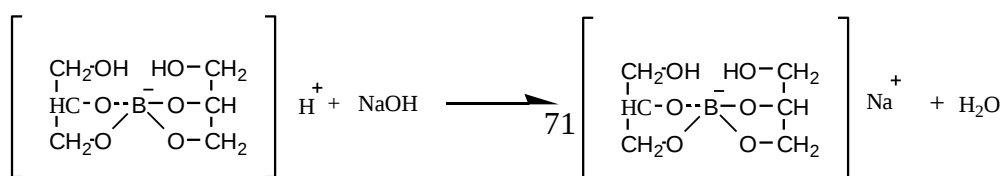
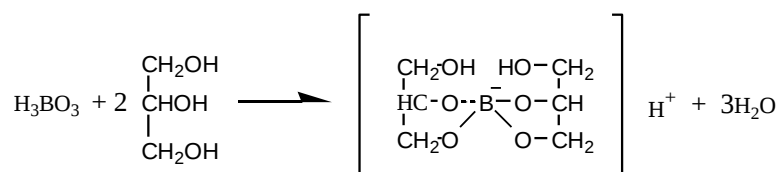
Пример 23.

Натрия тетрабората	0,4 г
Натрия гидрокарбоната	0,4 г
Воды очищенной до	40 мл

Сумму натрия тетрабората и натрия гидрокарбоната определяют ацидиметрическим методом с индикатором метиловым оранжевым:



Оттитрованный раствор нагревают до кипения для удаления углекислоты, охлаждают. Затем образовавшуюся борную кислоту определяют алкаиметрическим методом в присутствии глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину:



Израсходованный объем раствора натрия гидроксида используют для расчета содержания натрия тетрабората. При этом учитывают, что молярная масса эквивалента натрия тетрабората будет равна: $\mathcal{E} = \frac{1}{Z} \cdot M_{\text{м.}} = \frac{1}{4} \cdot M_{\text{м.}}$. Объем раствора хлористоводородной кислоты, затраченный на титрование натрия гидрокарбоната, рассчитывают по разности:

$$V_{\text{HCl}} = V_{\text{HCl}/\Sigma} - \frac{V_{\text{NaOH}}}{2}$$

Контрольные вопросы

1. Для каких многокомпонентных сочетаний является обоснованным выбор суммарного способа титрования?
2. Понятие «титр средний ориентировочный»?
3. Для чего служит титр средний ориентировочный?
4. Какой вариант расчета среднего ориентировочного титра можно использовать для оценки количественного содержания лекарственных веществ?
5. Сущность правила пропорциональности.
6. Для какого из компонентов лекарственной формы, титруемых общим методом, применимо правило пропорциональности? В чем оно заключается?
7. Каким образом правило пропорциональности используется в расчетах результатов анализа?
8. Примеры совместного определения компонентов общим методом и одного из компонентов специфическим методом.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. МЕХАНИЗМ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ, ЛЕЖАЩИЙ В ОСНОВЕ МЕТОДА ТСХ
 - 1) осадочный
 - 2) ионообменный
 - 3) адсорбционный
 - 4) распределительный
2. ИДЕНТИФИКАЦИЮ КОМПОНЕНТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА МЕТОДОМ ТСХ ПРОВОДЯТ
 - 1) по величине R_f компонентов
 - 2) по форме и окраске зон компонентов
 - 3) по количеству зон на хроматограмме
 - 4) по величине R_f , форме и окрашиванию зон компонентов в сравнении с СОВС
3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ СМЕСИ МЕТОДОМ ТСХ ОЦЕНИВАЮТ
 - 1) по величине R_f
 - 2) по расстоянию между отдельными зонами веществ
 - 3) по величине коэффициента разделения двух соседних зон
 - 4) по характеру размывания зон отдельных компонентов
4. ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ МЕТОДОМ ТСХ ОБЕСПЕЧИВАЮТ
 - 1) хроматографированием при комнатной температуре
 - 2) использованием насыщенных парами растворителя камер
 - 3) соблюдением стандартных условий хроматографирования
 - 4) соблюдением чистоты растворителей и соотношения их в подвижной фазе
5. МЕХАНИЗМ РАЗДЕЛЕНИЯ В МЕТОДЕ ГЖХ
 - 1) адсорбция на поверхности неподвижной фазы
 - 2) распределение между двумя несмешивающимися фазами
 - 3) химическое взаимодействие вещества с подвижной фазой
 - 4) обратимый обмен ионами между определяемым веществом, подвижной и неподвижной фазами
6. ГАЗО-АДСОРБЦИОННАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ГАЗО-ЖИДКОСТНОЙ
 - 1) детекторами
 - 2) объектами анализа
 - 3) механизмом разделения
 - 4) аппаратным оформлением
7. ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА ВЭЖХ ПО СРАВНЕНИЮ С ГЖХ
 - 1) низкий предел обнаружения
 - 2) селективность определения
 - 3) надежность прибора в эксплуатации
 - 4) возможность определения нелетучих, термолабильных соединений

8. ИДЕНТИФИКАЦИЮ ВЕЩЕСТВ МЕТОДАМИ ГЖХ И ВЭЖХ ПРОВОДЯТ

- 1) площади пика вещества и его СО
- 2) по высоте пика вещества и его СО
- 3) по форме хроматографического пика вещества и его СО
- 4) по совпадению времен удерживания вещества и его СО
- 5) по ширине хроматографического пика на половине его высоты

9. ПАРАМЕТР ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПИКА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ В КОЛИЧЕСТВЕННОМ АНАЛИЗЕ ВЕЩЕСТВ МЕТОДАМИ ГЖХ И ВЭЖХ

- 1) высота пика
- 2) площадь пика
- 3) относительное время удерживания
- 4) ширина пика на уровне нулевой линии
- 5) произведение высоты пика на его ширину

10. РАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ NaCl В ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ: фурацилина 0,002 г, натрия хлорида 0,085 г, воды до 10 мл

- 1) меркуриметрия
- 2) аргентометрия, вариант Мора
- 3) аргентометрия, вариант Фаянса
- 4) аргентометрия, вариант Фольгарда

11. ОПТИМАЛЬНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ NaBr В МИКСТУРЕ РАВКИНА:

Настоя травы пустырника из 12,0 – 200 мл

Натрия бромида 3,0 г

Барбитала натрия 2,0 г

- 1) аргентометрия, вариант Мора
- 2) аргентометрия, вариант Фаянса
- 3) аргентометрия, вариант Фольгарда
- 4) аргентометрия, вариант Кольтофа

12. СЕЛЕКТИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОРНОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ АЛКАЛИМЕТРИИ В ПРИСУТСТВИИ ГЛИЦЕРИНА ВОЗМОЖНО В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

- 1) Атропина сульфата 0,1
Раствора борной кислоты 2 % – 10 мл

- 2) Раствора цинка сульфата 0,25 % – 10 мл
Борной кислоты 0,2

- 3) Раствора пилокарпина г\хл 1 % – 10 мл
Борной кислоты 0,2

- 4) Левомецетина 0,01
Раствора борной кислоты 2 % – 10 мл

12. МЕТОД АНАЛИЗА КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Кальция хлорида 10,0

Натрия бромида 6,0

Воды очищенной до 200 мл

- 1) меркуриметрия
- 2) комплексонометрия
- 3) метод осаждения в варианте Мора

- 4) метод осаждения в варианте Фольгарда
- 5) метод осаждения в варианте Кольтофа

14. ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ КИСЛОТНО-ОСНОВНОМ ТИТРОВАНИИ КОМПОНЕНТОВ УЧИТЫВАЮТ

- 1) константы диссоциации компонентов смеси
- 2) константы равновесия химической реакции
- 3) количество образующегося продукта реакции
- 4) константы гидролиза, образующихся в ходе титрования солей

15. МЕТОД, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ ОПРЕДЕЛИТЬ КОМПОНЕНТЫ СМЕСИ В ОДНОЙ НАВЕСКЕ

Кальция хлорида 3,0
 Калия йодида 2,0
 Воды до 100,0

- 1) йодометрия
- 2) ацидиметрия
- 3) алкалиметрия
- 4) меркуриметрия
- 5) комплексонометрия

16. ФОРМУЛА РАСЧЕТА ТИТРА СРЕДНЕГО ОРИЕНТИРОВОЧНОГО ДЛЯ СУММАРНОГО ТИТРОВАНИЯ ДВУХ КОМПОНЕНТОВ С РАЗЛИЧАЮЩИМСЯ СОДЕРЖАНИЕМ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

$$1) T_{\text{ср.оп.}} = \frac{T_A \cdot P_A + T_B \cdot P_B}{P_A + P_B}$$

$$2) T_{\text{ср.оп.}} = \frac{P_A + P_B}{\frac{P_A}{T_A} + \frac{P_B}{T_B}}$$

$$3) T_{\text{ср.оп.}} = \frac{T_A + T_B}{2}$$

17. ПРАВИЛО ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ БУДЕТ ВЕРНЫМ, ЕСЛИ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПОРОШКА

Никотиновой кислоты 0,02 г
 Аскорбиновой кислоты 0,05 г
 Сахара 0,3 г

ПРОВОДЯТ СУММАРНЫМ АЛКАЛИМЕТРИЧЕСКИМ ТИТРОВАНИЕМ, А АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ ЙОДОМЕТРИЧЕСКИМ

$$1) T_{\text{NaOH/АСК.}} \cdot V_{\text{NaOH/АСК.}} = T_{\text{NaOH/НИК.}} \cdot V_{\text{NaOH/НИК.}}$$

$$2) T_{\text{NaOH/НИК.}} \cdot V_{\text{NaOH/НИК.}} = T_{\text{I}_2/\text{АСК.}} \cdot V_{\text{I}_2/\text{АСК.}}$$

$$3) T_{\text{NaOH/АСК.}} \cdot V_{\text{NaOH/АСК.}} = T_{\text{I}_2/\text{АСК.}} \cdot V_{\text{I}_2/\text{АСК.}}$$

18. МЕТОДЫ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ОПРЕДЕЛИТЬ КОМПОНЕНТЫ СМЕСИ В ОДНОЙ НАВЕСКЕ

Новокаин
 Натрия хлорид

- 1) алкалиметрия и йодометрия

- 2) йодометрия и аргентометрия
- 3) ацидиметрия и алкалиметрия
- 4) нитритометрия и алкалиметрия
- 5) алкалиметрия и аргентометрия

19. РАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОДНОГО ИЗ КОМПОНЕНТОВ СМЕСИ, ЕСЛИ СОВМЕСТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОВОДИЛИ АРГЕНТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ФАЯНСА

Тиамин бромид

Натрия хлорид

- 1) алкалиметрия
- 2) нитритометрия
- 3) комплексонометрия
- 4) аргентометрия по Кольтгофу

20. МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИКАИНА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Дикаина 10,0

Натрия тиосульфата 0,5

Воды для инъекций до 1 л

- 1) алкалиметрия
- 2) нитритометрия
- 3) аргентометрия в варианте Фаянса
- 4) нитритометрия после разложения натрия тиосульфата

Выберите несколько правильных ответов

21. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ ТСХ ПРОВОДЯТ

- 1) денситометрическим методом
- 2) по площади зон определяемого вещества и его СО
- 3) элюированием вещества из зоны и титрованием его в элюате
- 4) элюированием вещества из зоны и фотометрированием элюата

22. МЕТОД ТСХ ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ДЛЯ

- 1) установления подлинности лекарственных веществ
- 2) установления химической структуры лекарственных веществ
- 3) определения посторонних примесей в лекарственных веществах
- 4) разделения многокомпонентных препаратов и идентификации их компонентов
- 5) количественного определения лекарственных веществ в многокомпонентных препаратах

23. ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА ТСХ ПЕРЕД ДРУГИМИ ВАРИАНТАМИ ХРОМАТОГРАФИИ (ГЖХ, ВЭЖХ)

- 1) быстрота анализа
- 2) высокая чувствительность
- 3) простота оборудования и операций
- 4) доступность для любой лаборатории
- 5) разнообразие применяемых сорбентов и растворителей

24. МЕТОД ВЭЖХ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ГХ И ГЖХ

- 1) размером частиц сорбента
- 2) характером подвижной фазы

- 3) способом подачи подвижной фазы
- 4) температурными условиями хроматографирования

25. ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ

- 1) плотной упаковкой частиц сорбента в колонке
- 2) увеличением скорости потока подвижной фазы
- 3) уменьшением размера частиц сорбента до 3–10 мкм
- 4) большим разнообразием сорбентов и растворителей
- 5) высоким давлением, создаваемым на входе в колонку

26. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ВЕЩЕСТВОМ И МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Вещество

- 1) Глюкоза
- 2) Атропина сульфат
- 3) Кальция хлорид
- 4) Калия иодид

Метод количественного определения

- А) Аргентометрия (Фаянса)
- Б) Комплексонометрия
- В) Иодометрия
- Г) Алкалиметрия
- Д) Аргентометрия (Мора)

27. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ВЕЩЕСТВОМ И МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Вещество

- 1) Аскорбиновая кислота
- 2) Борная кислота
- 3) Магния сульфат
- 4) Калия бромид

Метод количественного определения

- А) Алкалиметрия (заместительное титрование)
- Б) Комплексонометрия
- В) Иодометрия
- Г) Алкалиметрия (прямое титрование)
- Д) Аргентометрия (Мора)

Дополните предложение

28. ТИТР СРЕДНИЙ ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ ЧИСЛЕННО РАВЕН _____

Дополните предложение

29. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ТИТРОВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ В ОДНОЙ НАВЕСКЕ ОДНИМ И ТЕМ ЖЕ МЕТОДОМ ВОЗМОЖНО _____

Дополните предложение

30. ПРАВИЛО ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ, СОГЛАСНО КОТОРОМУ: ДЛЯ ВЕЩЕСТВА, ТИТРУЕМОГО ДВУМЯ МЕТОДАМИ, ПРИ РАВЕНСТВЕ НАВЕСОК, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ОБОИХ ТИТРОВАНИЯХ _____

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1. – 3	2. – 4	3. – 3	4. – 3	5. – 2	6. – 3
7. – 4	8. – 4	9. – 2	10. – 2	11. – 1	12. – 4
13. – 2	14. – 1	15. – 4	16. – 2	17. – 3	18. – 5
19. – 1	20. – 4	21. – 3	22. – 1, 2, 4	23. – 1, 3, 4	24. – 3, 4, 5
25. – 1,2,3,4	26. – 1В, 2Г, 3Б, 4А	27. – 1Г, 2А, 3Б, 4Д			
28. – отношению суммы произведений титров определяемых компонентов на их содержание в лекарственной форме, к суммарному содержанию этих компонентов в лекарственной форме.					
29. – при значительном различии констант, характеризующих полноту протекания реакций окислительно-восстановительного или кислотно-основного типа.					
30. – отношение титров обратно пропорционально отношению объемов титрантов, затраченных на титрование,					

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Идентификация компонентов таблеток «Папазол» состава:

Папаверина гидрохлорида	0,03 г
Дибазола	0,03 г

проводится в соответствии с требованиями ФСП химическими реакциями после разделения папаверина гидрохлорида и дибазола методом экстракции, количественное определение – спектрофотометрическим методом Фирордта. При подготовке нового проекта ФСП аналитик отдела контроля качества фармацевтического предприятия предложил два метода: ТСХ для идентификации компонентов, ВЭЖХ для количественных целей.

Задание: Оцените предложение аналитика.

Задача 2. Для количественного определения ментола в лекарственном препарате:

Анестезина	
Новокаина по	0,5 г
Ментола	1,25 г
Спирта этилового	70 % – 50 мл

студенты предложили несколько методов: титриметрический метод ацетилирования, спектрофотометрический метод в видимой области на основе цветной реакции с п-диметиламинобензальдегидом и метод ГЖХ. Преподаватель отметил, что правильным является метод ГЖХ.

Задание: Почему неприемлемы другие методы, а подходящим является метод ГЖХ?

Задача 3. При выполнении контрольной работы по анализу лекарственной формы:

Рибофлавина	0,002 г
Калия йодида	0,2 г
Глюкозы	0,2 г
Воды очищенной до	10 мл

студент предложил определить содержание калия йодида аргентометрическим методом Фаянса, содержание глюкозы йодометрическим методом в обратном

варианте, а содержание рибофлавина по имидной группе косвенной алкалиметрией. Преподаватель отметил, что в схеме анализа допущена ошибка,

Задание: Укажите, какую ошибку допустил студент?

Задача 4. На анализ в Центр контроля качества лекарственных средств поступила лекарственная форма аптечного изготовления:

Новокаина	20,0 г
Раствора HCl	0,1 М – 4 мл
Натрия тиосульфата	0,5 г
Воды для инъекций до	1 л

Аналитик оттитровал инъекционный раствор новокаина нитритометрическим методом по методике: к 5 мл раствора добавил 0,2 г калия бромида, 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной, 4 капли раствора тропеолина 00 и 2 капли раствора метиленового синего и титровал 0,1 М раствором натрия нитрита от красно-фиолетового до голубовато-зеленого окрашивания. Содержание новокаина получилось 20,8 г (норма 19,4–20,6 г). При повторном титровании результаты подтвердились. Аналитик сделал заключение о несоответствии лекарственной формы прописи.

Задание: Оцените действия аналитика.

Задача 5. Практикант, проходивший практику в Центре контроля качества лекарственных средств, предложил определить компоненты лекарственной формы в одной навеске последовательно двумя методами.

Глютаминовой кислоты	0,3 г
Аскорбиновой кислоты	0,1 г

Сумму кислот предложил оттитровать алкалиметрическим методом в присутствии индикатора фенолфталеина, приняв фактор эквивалентности $1/z = 1$ для аскорбиновой кислоты и $1/z = 1/2$ для глютаминовой кислоты. Затем в этой же навеске предложил оттитровать аскорбиновую кислоту йодометрическим методом. Руководитель практики указал, что в схеме анализа допущена ошибка.

Задание: Какую ошибку допустил практикант?

Задача 6. Преподаватель предложил студентам составить схему анализа

порошков аптечного изготовления:

Тиамин бромид	0,02 г
Аскорбиновой кислоты	0,05 г

Студенты предложили две схемы анализа. По первой схеме аскорбиновую кислоту титруют йодометрическим методом, сумму компонентов – алкалиметрическим методом в другой навеске. По второй схеме тиамин бромид определяют аргентометрическим методом Фольгарда, сумму компонентов – алкалиметрическим методом в отдельной навеске.

Задание: Какая схема является правильной?

Задача 7. Количественное определение компонентов лекарственной формы:

Кальция хлорида	3,0 г
Калия йодида	2,0 г
Воды очищенной до	100 мл

аналитик-стажер предложил провести по схеме: кальций хлорид определить в первой навеске комплексонометрическим методом, сумму компонентов – во второй навеске аргентометрическим методом Мора. Провизор-аналитик отметил, что схема анализа составлена с ошибкой.

Задание: Укажите ошибку, допущенную стажером?

Задача 8. Глазные капли атропина сульфата промышленного производства имеют следующий состав:

Атропина сульфата	10,0 г
Натрия хлорида	7,8 г
Натрия метабисульфита	0,1 г
Воды очищенной до	1 л

В соответствии с НД установление подлинности и количественное определение атропина сульфата проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а количественное определение натрия хлорида – аргентометрическим методом Мора.

Задание: Оцените выбор методов анализа атропина сульфата и натрия хлорида.

Задача 9. В Центр контроля качества лекарственных средств поступили порошки, изготовленные в аптеке:

Кодеина	0,015 г
Натрия гидрокарбоната	0,3 г

Провизор-аналитик поручил интерну разработать методику количественного анализа порошков. Интерн предложил определить оба компонента ацидиметрическим методом, но в разных условиях – кодеин в неводной среде, натрия гидрокарбонат в водной среде. Провизор-аналитик отметил, что в выборе методов допущены ошибки.

Задание: Какие ошибки допустил интерн?

Задача 10. Анализ лекарственной формы аптечного изготовления:

Аскорбиновой кислоты	0,1 г
Никотиновой кислоты	0,05 г
Сахара	0,3 г

студент выполнил титриметрическими методами в 2-х навесках. В первой навеске оттитровал сумму кислот алкалиметрическим методом, во второй навеске – аскорбиновую кислоту йодометрическим методом. В расчетах использовал правило пропорциональности:

$$T_{NaOH/НИК.} \cdot V_{NaOH/НИК.} = T_{I_2/АСК.} \cdot V_{I_2/АСК.}$$

В результате анализа аскорбиновой кислоты получилось 0,097 г (норма 0,090 – 0,11 г), никотиновой кислоты – 0,040 г (норма 0,425 – 0,0575 г). На основании полученных данных студент сделал заключение о несоответствии порошков прописи по содержанию никотиновой кислоты.

Задание: Оцените действие студента.

ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

Задача 1. Папаверина гидрохлорид и дибазол не имеют специфических реакций, поэтому их разделяют методом экстракции и затем проводят химические реакции на подлинность. Спектрофотометрический метод Фирордта требует решения системы линейных уравнений. Это делает анализ длительным и трудоемким. Предпочтительными являются современные методы ТСХ и ВЭЖХ. Оба метода широко применяются в анализе многокомпонентных лекарственных препаратов. Они позволяют не только разделить смесь на отдельные компоненты, но и провести их анализ. В испытаниях на подлинность лучше использовать оба метода: ТСХ и ВЭЖХ. Комплекс методов обеспечивает надежность испытания лекарственного препарата на подлинность. Метод ВЭЖХ позволяет решить несколько задач фармацевтического анализа: установить подлинность, определить содержание компонентов и посторонних примесей, определить растворение и однородность дозирования таблеток. Таким образом, аналитик правильно выбрал методы для включения в проект ФСП.

Задача 2. Ментол обладает свойством летучести, поэтому рациональным методом его определения является метод ГЖХ. Спектрофотометрическому определению ментола по цветной реакции с п-диметиламинобензальдегидом мешают анестезин и новокаин, реагирующие с реактивом за счет первичной ароматической аминогруппы. Метод ацетилирования основан на реакции вторичного спиртового гидроксила в молекуле ментола с уксусным ангидридом. Однако эта реакция характерна и для спирта этилового. Кроме того, определению будут мешать анестезин и новокаин, которые могут реагировать с уксусным ангидридом за счет ароматической аминогруппы.

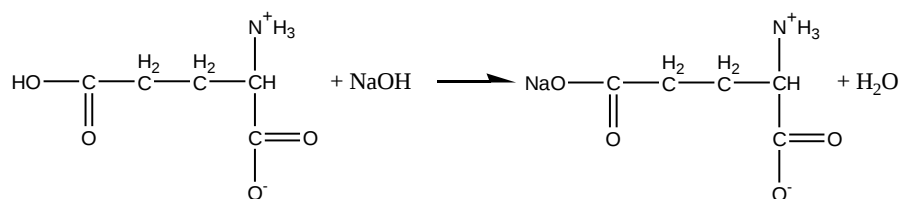
Задача 3. Студент допустил ошибку при выборе метода количественного определения рибофлавина. Косвенная алкалиметрия проводится в присутствии раствора серебра нитрата, реагирующего с рибофлавином по имидной группе с выделением эквивалентного количества азотной кислоты. Однако с раствором серебра нитрата будет реагировать и калия йодид. Существенная ошибка студента заключается в том, что он не обратил внимание на содержание рибофлавина в лекарственной форме. Незначительное содержание рибофлавина в глазных каплях не позволяет определить его титриметрическим методом. В таком случае требуется высокочувствительный физико-химический метод. Подходящим будет спектрофотометрический метод в видимой области по собственной окраске рибофлавина. В условиях аптеки можно использовать фотоэлектроколориметрию.

Задача 4. Аналитик сделал неправильное заключение. Определению новокаина нитритометрическим методом мешает стабилизатор натрия тиосульфат, который обладает восстановительными свойствами и способен окисляться раствором натрия нитрита. Для устранения мешающего влияния натрия тиосульфата необходимо добавить в исследуемый раствор хлористоводородной кислоты разведенной, смесь прокипятить несколько минут для удаления диоксида серы:



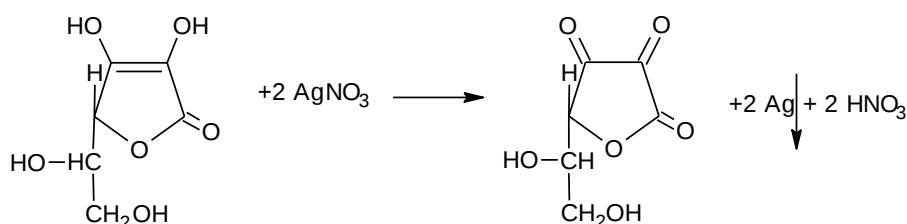
Затем после охлаждения реакционной смеси следует титровать новокаин нитритометрическим методом.

Задача 5. Глутаминовая кислота относится к классу аминокислот. По химическому строению является моноаминодикарбоновой кислотой. В водном растворе образует внутреннюю соль (цвиттер-ион) за счет amino- и карбоксильной группы. Вторая карбоксильная группа остается свободной, поэтому глутаминовую кислоту можно титровать как одноосновную кислоту алкалиметрическим методом в соответствии с уравнением химической реакции:



Фактор эквивалентности будет равен $1/z = 1$. Таким образом, практикант неправильно определил фактор эквивалентности глутаминовой кислоты. Фактор эквивалентности будет равен $1/z = 1/2$ в том случае, если глутаминовую кислоту титровать алкалиметрическим методом в присутствии раствора формальдегида.

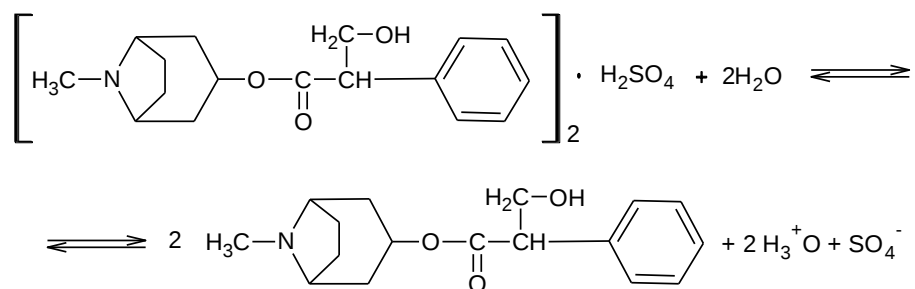
Задача 6. Первая схема является правильной. По второй схеме предлагается титрование тиамин бромид аргентометрическим методом Фольгарда в обратном варианте. Однако определению будет мешать аскорбиновая кислота, которая окисляется раствором серебра нитрата по уравнению реакции:



Поэтому предпочтительной является первая схема анализа порошков, по которой тиамина бромид титруется в сумме с аскорбиновой кислотой алкалиметрическим методом, в отдельной навеске определяется аскорбиновая кислота селективным для нее йодометрическим методом.

Задача 7. Аргентометрическим методом Мора в нейтральной среде определяют хлориды и бромиды. Метод Мора не применяется в анализе йодидов из-за явления адсорбции на осадке серебра йодида. Титрование йодидов возможно методом Фаянса в уксуснокислой среде с адсорбционным индикатором эозинатом натрия. Поэтому предложение стажера оттитровать сумму кальция хлорида и калия йодида методом Мора является неправильным. Известно, что произведение растворимости осадка AgJ намного меньше произведения растворимости осадка AgCl (10^{-16} и 10^{-10} соответственно). Следовательно, калия йодид можно определить методом Фаянса в присутствии кальция хлорида. Таким образом, компоненты лекарственной формы можно оттитровать независимо друг от друга селективными для них методами: кальция хлорид комплексометрическим методом в первой навеске, калия йодид аргентометрическим методом Фаянса во второй навеске.

Задача 8. Выбор метода ВЭЖХ для анализа атропина сульфата является научно обоснованным. Данный метод позволяет одновременно установить подлинность и содержание атропина сульфата. Кроме того, благодаря высокой чувствительности и разделяющей способности метод позволяет определить в глазных каплях посторонние примеси. Однако титрование натрия хлорида аргентометрическим методом Мора, по мнению студентов, не является рациональным. Определение по методу Мора проводится в нейтральной или слабощелочной среде. Согласно НД, pH глазных капель составляет 3,0–4,0. Слабокислая реакция раствора объясняется тем, что атропина сульфат – гидролизуемая соль, образованная азотистым основанием и серной кислотой.



Поэтому более правильным будет титрование натрия хлорида в кислой среде методом Фольгарда или меркуриметрическим методом.

Преподаватель одобрил ответ студентов, но уточнил, что предварительно испытуемый раствор после подкисления разведенной азотной кислотой следует прокипятить для удаления натрия метабисульфита, который может реагировать с растворами серебра нитрата и ртути нитрата.

Задача 9. Кодеин, как азотистое основание, можно титровать ацидиметрическим методом в неводной среде. Однако определению будет мешать натрия гидрокарбонат, реагирующий с раствором кислоты. Титрование натрия гидрокарбоната ацидиметрическим методом в водной среде невозможно в присутствии кодеина, обладающего выраженными основными свойствами. Таким образом, кодеин и натрия гидрокарбонат мешают определению друг друга, поэтому их следует разделить методом экстракции в системе твердое вещество/жидкость. В качестве селективного растворителя можно использовать хлороформ, в котором очень легко растворяется кодеин и практически не растворяется натрия гидрокарбонат.

Задача 10. Студент правильно выбрал методы количественного определения компонентов. Однако неправильно использовал правило пропорциональности. Оно справедливо для того компонента, который титруется двумя методами: в сумме с другим компонентом и отдельно селективным методом. В нашем случае таким компонентом является аскорбиновая кислота. Для неё правило пропорциональности имеет следующий вид:

$$T_{NaOH/ACK} \cdot V_{NaOH/ACK} = T_{I_2/ACK} \cdot V_{I_2/ACK}.$$

При равенстве навесок, используя это уравнение, можно рассчитать объем раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование аскорбиновой кислоты ($V_{NaOH/ACK}$).

$$(V_{NaOH/ACK}) = T_{I_2/ACK} \cdot V_{I_2/ACK} / T_{NaOH/ACK}$$

По разности между суммарным объемом раствора натрия гидроксида и рассчитанным по уравнению определяют объем титранта, связавшийся с никотиновой кислотой ($V_{NaOH/H}$):

$$V_{NaOH/H} = V_{NaOH/\Sigma} - V_{NaOH/ACK}$$

Найденный объем ($V_{NaOH/H}$) используют в расчетах содержания в порошках никотиновой кислоты. Таким образом, студент неправильно определил $V_{NaOH/H}$, используя ошибочно составленное уравнение:

$$T_{NaOH/НИК} \cdot V_{NaOH/НИК} = T_{I_2/ACK} \cdot V_{I_2/ACK}.$$

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Раменская, Г.В. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. – 2-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2024. – 640 с. – ISBN 978-5-93208-911-8. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785932089118.html> (дата обращения: 20.10.2024). – Режим доступа : по подписке.
2. Плетенева, Т. В. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Т. В. Плетеновой - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 816 с. – ISBN 978-5-9704-4014-8. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970440148.html> (дата обращения: 20.10.2024). – Режим доступа : по подписке.
3. Сливкин, А. И. Фармацевтическая химия. Сборник задач / А. И. Сливкин [и др.] ; под ред. Г. В. Раменской – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 400 с. – ISBN 978-5-9704-3991-3. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970439913.html> (дата обращения: 20.10.2024). – Режим доступа : по подписке.

Дополнительная

1. Илларионова, Е. А. Высокоэффективная жидкостная хроматография. Теоретические основы. Практическое применение метода : учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский. – Иркутск : ИГМУ, 2024. – 59 с. – Текст : непосредственный.
2. Илларионова, Е. А. Газовая хроматография. Теоретические основы. Практическое применение метода : учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский. – Иркутск : ИГМУ, 2024. – 54 с. – Текст : непосредственный.

Учебное издание

**Илларионова Елена Анатольевна
Сыроватский Игорь Петрович**

Особенности анализа многокомпонентных лекарственных форм

Учебное пособие