

**Определение содержания воды в субстанциях (аторвастатин, зидовудин, капецитабин, невирапин, ондансетрон), предназначенных для производства стерильных лекарственных препаратов. Кулонометрическое и волюметрическое титрование методом К. Фишера
Ивановский С. А.¹, Власов А. С.², Галкин Н. А.³**

*Ивановский Сергей Александрович / Ivanovskij Sergej Aleksandrovich – кандидат химических наук;
Власов Алексей Сергеевич / Vlasov Aleksej Sergeevich – студент;
Галкин Никита Алексеевич / Galkin Nikita Alekseevich – студент,
кафедра органической химии,
естественно-географический факультет,
Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль*

Аннотация: в работе приведены исследования количественного содержания воды в фармацевтических субстанциях методами кулонометрического и волюметрического титрования.

Ключевые слова: количественное определение воды, титрование методом Карла Фишера, кулонометрическое, волюметрическое, субстанция, ФСП.

Введение. На сегодняшний день к аналитическим методам исследования фармацевтических продуктов предъявляют высокие требования. Они должны быть достаточно специфичны и чувствительны, точны по отношению к нормативам, обусловленным ГФ XII, выполняться в короткие промежутки времени с использованием минимальных количеств испытуемых лекарственных препаратов и реактивов. Составной частью фармацевтического анализа является фармакопейный анализ. Он представляет собой совокупность способов исследования лекарственных препаратов и лекарственных форм, изложенных в Государственной фармакопее или другой нормативно-технической документации (ВФС, ФС). На основании результатов, полученных при выполнении фармакопейного анализа, делается заключение о соответствии лекарственного средства требованиям ГФ или другой нормативно-технической документации. При отклонении от этих требований лекарство к применению не допускают. Титрование по Карлу Фишеру является стандартным аналитическим методом ведущих фармакопей на протяжении последних 30 лет [1]. Определение содержания воды обязательно для многих субстанций, используемых в производстве лекарств. Нами была поставлена цель: определение количественного содержания воды волюметрическим и кулонометрическим методом титрования по К. Фишеру, в лекарственных субстанциях (аторвастатин, зидовудин, капецитабин, невирапин, ондансетрон).

Оборудование и методы исследований. Для своих измерений мы использовали современные приборы: Эксперт-007М, TitroLine®7500 KF.

Эксперт-007М использует кулонометрический принцип анализа, титратор определяет содержание воды в образце путем измерения количества тока электролиза, необходимого для производства необходимого йода. Эта техника очень удобна и не требует калибровки реагентов. Титратор регистрирует время электролиза и рассчитывает согласно закону Фарадея количество воды, содержащейся во введенной в кулонометрическую ячейку пробе. Прибор для кулонометрического титрования обеспечивают цифровую индикацию в мг количества воды по анализу, позволяя легкое преобразование в массовые единицы [2].

Титратор TitroLine®7500 KF определяет содержание воды в веществе волюметрическим методом, основанным на измерении количества реагента, требующегося для завершения реакции с данным количеством определяемого вещества. В волюметрическом титровании для определения содержания воды в качестве титранта используется анодный раствор (спирт (ROH), основание (B), SO₂ и известная добавка I₂). Один моль I₂ потребляется для каждого моля H₂O. Определение содержания массы воды проводится в измерительной (титровальной) ячейке титрованием реактивом Фишера, который дозируется управляемой цифровой бюреткой. Точка эквивалентности детектируется бипотенциометрическим методом.

Результаты и их обсуждение.

Кулонометрия является микрометодом и особенно полезна для определений воды в диапазоне 10 мкг – 10 мг H₂O, например, при определении содержания воды в таких лекарственных субстанциях, как зидовудин, невирапин.

Волюметрическое титрование применяется для определения больших количеств воды в диапазоне 1-100 мг H₂O, например, при определении содержания воды в лекарственной субстанции ондансетрон [3].

Массы навесок, взятые при анализе, согласно данным ФСП

| Наименование субстанции | Масса, г |
|-------------------------|----------|
| Аторвастатин | 0,130 |
| Зидовудин | 0,600 |
| Капецитабин | 0,800 |
| Невирапин | 0,500 |

| | |
|--------------------|--------------|
| Ондансетрон | 0,250 |
|--------------------|--------------|

Таблица 1. Количественное содержание воды в субстанциях

| Название субстанции | 1, % | 2, % | 3, % | 4, % | 5, % |
|---------------------|-------------|---------------|-------------|------------------|--|
| Аторвастатин | 5,1 | 1,0061 | | | не менее 3,5 и не более 5.5 |
| Зидовудин | 1,25 | 0,0338 | 0,24 | 0,08 | не более 1,0 |
| Капецитабин | 0,9 | 0,0176 | 0,23 | Менее 0,1 | не более 0,3 |
| Невирапин | 2,5 | | | | не более 0,2 |
| Ондансетрон | 9,5 | 2,0417 | | | не менее 9.0 и не более 10.5 |

Название вертикальных столбцов:

1. Процентное содержание воды в субстанции при волюметрическому титровании, проведенном в лаборатории ИПХ (Институт Проблем Хемогеномики) при ЯГПУ им. К. Д. Ушинского.
2. Процентное содержание воды в субстанции при кулонометрическом титровании, проведенном в лаборатории ИПХ при ЯГПУ им. К. Д. Ушинского.
3. Данные о процентном содержании воды в субстанциях, полученные из центра контроля качества и сертификации лекарственных средств Костромской области.
4. Процентное содержание воды в субстанциях, предоставленное производителем.
5. Образцовое процентное содержание воды в субстанциях, которое прописано в Фармакопейной статье предприятия (ФСП).

Вывод

Определили количественное содержания воды волюметрическим и кулонометрическим методом титрования по К. Фишеру в лекарственных субстанциях (аторвастатин, зидовудин, капецитабин, невирапин, ондансетрон).

Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII. Определение воды (ОФС 42-0086-08).
2. Инструкция к титратору Эксперт 007-М КТЖГ.413414.003 РЭ. – с. 7-8.
3. Eugen Scholz, «Karl-Fischer-Titration». – с. 16.