

Р.А. Терентьев, В.К. Чеботарев, А.Е. Пасека

Потенциметрическое определение токсичных металлов в медицинских препаратах

R.A. Terentyev, V.K. Chebotarev, A.E. Paseka

Potentiometric Determination of Toxic Metals in Pharmacopeia

Для устранения недостатков визуального титрования, применяемого в фармакопее для аналитического контроля содержания токсичных металлов, разработаны методики потенциметрического титрования с висмутовым индикаторным электродом, позволяющие при равном времени анализа повысить сходимость и правильность результатов.

Ключевые слова: фармакопея, потенциметрия, комплексонометрия, ЭДТА натрия, висмутовый электрод.

Токсические и химические свойства соединений токсичных металлов обуславливают область их применения в качестве антисептиков, вяжущих и подсушивающих препаратов, нормализаторов кислотности, препаратов комбинированного действия. Негативные воздействия, связанные с передозировкой препарата, и возможные отравления следует исключать средствами аналитического контроля фармакопейных препаратов.

Способы аналитического контроля таких препаратов регламентирует Государственная фармакопея РФ [1]. Подробнее методики контроля описываются в отраслевых фармакопейных статьях и статьях предприятия, а также в специализированной литературе [2, 3]. Для анализа макроколичеств токсических металлов чаще всего применяются титриметрические способы с визуальной регистрацией точки эквивалентности.

Для количественного определения макро- и микроколичеств Государственная фармакопея РФ рекомендует способ прямого комплексонометрического титрования. В качестве титранта используют стандартный раствор динатриевой соли кислоты этилендиаминатетрауксусной – ЭДТА (трилон Б). Для регистрации аналитического сигнала предписывается использовать потенциметрическую или визуальную фиксацию точки эквивалентности. В качестве визуальных индикаторов рекомендуются ксиленоловый оранжевый и пирокатехиновый фиолетовый. Для потенциметрического титрования указываются ионоселективные электроды и ртутный. Методики с применением ионоселективных электродов приводят к необходимости применения набора таких электродов. Более универсальный ртутный электрод [4–8] токсичен и не отвечает современным требованиям «зеленой химии».

Способ визуального титрования непригоден в случаях, окрашенных растворов или при образовании су-

To avoid a disadvantage of visual titrimetry which used for monitoring toxic metals in pharmacopeia the methods of potentiometric titration on bismuth electrode were developed. It is allowed to increase convergence and correctness of results.

Key words: pharmacopeia, potentiometry, trilonometry, disodium EDTA, bismuth electrode.

спензий. При низких концентрациях определяемого вещества конкурирующие реакции с металлоиндикатором и гидролиз в титрационной системе мешают установлению равновесия и увеличивают погрешности определения. Недостатки визуального способа устраняет применение инструментальных методов регистрации точки эквивалентности. В предварительных исследованиях на растворах ряда металлов нами установлено, что индикаторный электрод из металлического висмута проявлял линейную зависимость потенциала от концентраций катионов в растворе.

Цель настоящей работы – исследовать аналитические возможности применения висмутового электрода для анализа фармакопейных препаратов и сравнить полученные результаты с результатами рекомендованных методик.

Объектами анализа выбраны препараты с содержанием цинка (II) и висмута (III).

Испытаны фармакологические препараты, представленные в таблице 1.

Проведена серия контрольных определений токсичных металлов по фармакопейным методикам визуального титрования и предложенным нами ранее потенциметрическим методикам с индикаторным электродом из висмута [9, 10].

Для анализа висмута Государственная фармакопея рекомендует следующую методику: точную навеску препарата (соответствующую 0,1–0,2 г висмута) растворяют 50 мл воды и доводят pH до 1,0–2,0, добавляя по каплям разведенную азотную кислоту или раствор аммиака. Прибавляют 0,05 г индикаторной смеси ксиленолового оранжевого и медленно титруют раствором трилона Б (0,05 моль/л) до желтого окрашивания. 1 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) соответствует 0,01045 г висмута [1, 2].

Таблица 1

Маркировка препаратов

Препарат	Заявленное содержание ТМ
«Викаир» Р №001863/01 от 14.08.2008	0,350 г висмута нитрата основного в таблетке массой 1,15 г
Капли глазные «Цинка сульфат, борная кислота» («ЗАО Диафарм» Р №001885/01-2002)	2,5 г цинка сульфата в 1000 мл раствора
Присыпка детская (Р №000921/01)	10 г цинка окиси в 100 г средства
Паста цинкосалициловая (Р67.554.176)	От 0,237 до 0,262 г цинка окиси в 1 г препарата

Для анализа цинка Государственная фармакопея предлагает следующую методику: к 1 мл раствора прибавляют 5 мл раствора аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром-черного специального и титруют 0,01 М раствором трилона Б до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) соответствует 0,003268 г цинка [1, 2].

Предложены следующие методики потенциометрического определения. Азотнокислый анализируемый раствор, содержащий 0,1–4 мг висмута на каждые 10 мл, помещают в ячейку для титрования, доводят рН до значения 2,2–3,2 для получения максимальных скачков потенциала в точке эквивалентности. Титруют 0,005 моль/л раствором ЭДТА.

Азотнокислый или серноокислый анализируемый раствор, содержащий 0,14–7,0 мг цинка на каждые

10 мл, помещают в ячейку для титрования, нейтрализуют ацетатом натрия и вводят дополнительно 0,1 мл 1 М раствора ацетата натрия.

Для получения соответствующих концентраций 1,1415 г препарата «Викаир» растворено в концентрированной азотной кислоте и доведено дистиллированной водой до объема 100 мл. Окрашенные растительные компоненты препарата, а также присутствие взвеси нерастворимой части препарата создавали помехи для визуального определения.

Сравнительные результаты анализа препарата представлены в таблице 2.

Борная кислота не мешает определению цинка в препарате капли глазные «Цинка сульфат, борная кислота» [2]. Различные аликвоты препарата титровали 0,00507 моль/л раствором ЭДТА с визуальной и потенциометрической регистрацией аналитического сигнала. Сравнительные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 2

Результаты определения висмута нитрата основного в препарате «Викаир» титрованием 0,005071 моль/л ЭДТА

Объем аликвоты, мл	Введено, мг	Найдено стандартным методом, мг (Δ , %)	Найдено потенциометрическим титрованием, мг (Δ , %)
1,00	3,50	3,54 (1,2%)	3,53 (-0,86%)
1,50	5,25	5,28 (0,57%)	5,28 (0,57%)
2,00	7,00	6,94 (-0,86%)	7,02 (0,29%)

Δ – отклонение от среднего заявленного значения.

Таблица 3

Результаты определения цинка сульфата в препарате «Цинка сульфат, борная кислота» титрованием 0,005071 моль/л ЭДТА

Контроль точки эквивалентности	$V_{ал}$, мл	Введено, мг	V_t , мл	Найдено, мг	Δ , %
Визуальный	0,50	1,25	0,88	1,283	2,4
	1,00	2,5	1,75	2,551	2,0
	2,00	5,0	3,69	5,381	7,6
Потенциометрический	0,50	1,25	0,9063	1,322	5,8
	1,00	2,5	1,7875	2,607	4,28
	2,00	5,0	3,5825	5,220	4,4

$V_{ал}$ – объем аликвоты; V_t – объем титранта, затраченного на титрование; S_t – стандартное отклонение.

Для анализа содержания цинка оксида исследована присыпка «Детская». Рабочие растворы готовили, растворяя препарат в разбавленной азотной кислоте при нагревании [2]. Тальк, присутствующий в присыпке, создает помутнение раствора и мешает пра-

вильному визуальному установлению точки эквивалентности. Аликвоты препарата титровали 0,05000 моль/л раствором ЭДТА с визуальной и потенциометрической регистрацией аналитического сигнала. Сравнительные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4
Результаты определения цинка сульфата в препарате «Присыпка детская» титрованием 0,05000 моль/л ЭДТА

Контроль точки эквивалентности	$V_{ал}$, мл	Введено, мг	V_p , мл	Найдено, мг	Δ , %
Визуальный	2,50	8,00	2,30	9,35	17
	5,00	16,00	5,50	22,4	40
	7,50	23,99	8,15	33,1	38
Потенциометрический	2,50	8,00	2,55	10,4	30
	5,00	16,00	5,075	20,6	29
	7,50	23,99	7,625	31,0	29

Рекомендованное Государственной фармакопеей растворение пасты цинкосалициловой в разбавленной хлороводородной кислоте при нагревании дает не количественные результаты. Подготовку проб осуществляли, растворяя навески препарата в разбавленной азотной кислоте под слоем петролейного эфира для извлечения вазелиновой основы, чтобы избежать применения токсичной эфирно-спиртовой смеси [3].

Салициловая кислота, присутствующая в пасте, создает опалесценцию и помутнение раствора и препятствует правильному визуальному установлению точки эквивалентности. Аликвоты препарата титровали 0,05000 моль/л раствором ЭДТА с визуальной и потенциометрической регистрацией аналитического сигнала. Сравнительные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5
Результаты определения цинка сульфата в препарате «Цинкосалициловая паста» титрованием 0,05000 моль/л ЭДТА

Контроль точки эквивалентности	$m_{нав}$, мг	Введено, мг	V_p , мл	Найдено, мг	Δ , %
Визуальный	0,1308	32,7	7,85	31,9	-2,4
	0,1010	25,3	6,15	25,0	-1,2
	0,1210	30,3	7,30	29,7	-2,0
Потенциометрический	0,1418	35,5	8,675	35,3	-0,6
	0,1455	36,4	8,925	36,3	-0,3
	0,1126	28,2	6,875	27,95	-0,9

$m_{нав}$ – масса навески.

Для сравнения методов рассчитаны отклонения от заявленных содержаний, стандартные отклонения и вариабельность. Сравнение результатов визуального титрования и потенциометрического с индикаторным электродом из металлического висмута приведено в таблице 6.

Интервальная оценка по критерию вариабельности показала преимущество потенциометрического метода над визуальным. Значения стандартных отклонений выявили большую сходимость потенциометрических определений. Средние ре-

зультаты предлагаемых методов статистически удовлетворяют погрешностям рекомендованных Государственной фармакопеей методик, но имеют лучшие метрологические показатели: сходимость, правильность. При этом ходу анализа не мешают примеси препаратов, образующих окрашенные или мутные растворы. Точки эквивалентности потенциометрически фиксируются более четко по величине изменения электродного потенциала, не увеличивая времени единичного определения ионов металлов.

Таблица 6

Сравнение результатов анализа фармпрепаратов рекомендуемым и предложенным способами

Препарат	Заявл. содерж.	Опр. виз. методом	$\Delta_{\text{виз}}, \%$	$V_{\text{виз}}$	Опр. пот. методом	$\Delta_{\text{п}}, \%$	$V_{\text{пот}}$
Викаир	0,350 г BiONO ₃ / табл.	(0,351±0,007) г/табл.	0,3	$1,99 \times 10^{-2}$	(0,352±0,001) г/табл.	0,6	$5,68 \times 10^{-3}$
Цинка сульфат, борная кислота	2,5 г ZnSO ₄ / 1000 мл	(2,6±0,1) г/1000 мл	4,1	$4,76 \times 10^{-2}$	(2,62±0,04) г. 1000 мл	4,8	$1,41 \times 10^{-2}$
Присыпка «Детская»	10 г ZnO/ 100 г	(13±2) г/100 г	32	0,176	(12,9±0,1) г. 100 г	29	$9,28 \times 10^{-3}$
Паста цинкосалициловая	0,237±0,262 г ZnO/1 г	(0,246±0,004) г/1 г	1,7	$1,63 \times 10^{-2}$	0,249±0,001 г/1 г	0,44	$5,22 \times 10^{-3}$

$\Delta_{\text{виз}}$ – отклонение от заявленного содержания, полученное по методике с визуальной индикацией; $\Delta_{\text{п}}, \%$ – отклонение от заявленного содержания, полученное по методике с потенциометрической индикацией; $V_{\text{виз}}$ – вариабельность результатов визуального титрования; $V_{\text{пот}}$ – вариабельность результатов потенциометрического титрования.

Библиографический список

1. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик. Вып. 1: Общие методы анализа. – 11-е изд. – М., 1987.
2. Фармацевтическая химия. Ч. 1: Теоретический материал по темам / под ред. А.П. Арзамасцева. – М., 2004.
3. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 1989.
4. Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексонометрическое титрование. – М., 1970.
5. Khalifa H., Soliman A. Back titration with mercuric nitrate in alkaline medium // Fresenius' Journal of Analytical Chemistry. – 1959. – Vol. 169.
6. Fawzy S. Sadek, Charles N. Reilley. Ultramicro chelometric titrations with potentiometric end point detection // Microchemical Journal. – 1957. – Vol. 1, Issue 2.
7. Přibil R., Kondela Z., Matyska B. Use of complexones in chemical analysis. XIII. Potentiometric determination of certain cations by means of «complexone III» solutions // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1951. – Vol. 16.
8. Reilley C.N.; Schmid R.W.; Lamson D.W. Chelometric titrations of metal ions with potentiometric end point detection // Anal. Chem. – 1958. – Vol. 30.
9. Заявка 2011133092 Российская Федерация, МПК⁷ В 64 G 1/00. Способ определения висмута / Чеботарев В.К. (РФ), Терентьев Р.А. (РФ), Пасека А.Е. (РФ); заявитель ГОУ ВПО «Алтайский государственный университет»; приоритет 05.08.11 (РФ).
10. Заявка 2011133980 Российская Федерация, МПК⁷ В 64 G 1/00. Способ определения цинка / Чеботарев В.К. (РФ), Терентьев Р.А. (РФ), Пасека А.Е. (РФ); заявитель ГОУ ВПО «Алтайский государственный университет»; приоритет 07.08.12 (РФ).