

УДК 615.454.1:615.847.8:542.953

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИТНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

О.Г. Черкасова, С.П. Завадский, Е.Ю. Шабалкина, Ю.Я. Харитонов,
И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, А.Н. Кузьменко

(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
e-mail: argus78@bk.ru)

Разработаны способы и методики определения железа в магнетитовых пастах-концентратах. Разработана методика определения бария, железа(III) и мольного отношения оксидов бария и железа(III) в магнитных ректальных суппозиториях. Методики отличаются приемлемыми правильностью, воспроизводимостью результатов анализа и могут быть рекомендованы для практического использования.

Ключевые слова: железо, магнитные материалы, магнитные наполнители, магнитные лекарственные формы, магнитные мази, магнитные суппозитории, магнетит, феррит бария.

В настоящее время в медицине находят применение различные магнитные лекарственные формы: магнитные мази, магнитные суппозитории, магнитные пластыри [1–6] и т.д. Многие исследователи доказали их терапевтическую и диагностическую эффективность [7–14].

Терапевтическое действие магнитных лечебных средств обусловлено присутствием магнитного наполнителя. Для контроля качества магнитных лекарственных форм необходимо определять количественное содержание магнитного наполнителя. Нами разработаны титриметрические методики количественного определения железа в магнетитовых пастах-концентратах (МПК), гравиметрическая методика определения бария, железа(III) и мольного отношения оксидов бария и железа(III) в магнитных ректальных суппозиториях.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Взвешивание точных навесок проводили на аналитических весах «ВЛР-200» с погрешностью взвешивания $\pm 0,00005$ г. Растворы калия дихромата, калия перманганата, ортофосфорной, хлороводородной, серной и азотной кислот готовили из фиксаналов. Все растворы приготовлены из реагентов квалификации не ниже «ч.д.а.». Использовали порошок гексаферрита бария марки А (ТУ 6-091457-76), витепсол Н₁₅ ВТУ № 3-95 («Huls AG», Германия). Магнитные ректальные суппозитории были изготовлены методом выливания по методике [2]. Образцы МПК получали аналогично методике [8]. Результаты количественных определений обрабатывали статистически.

Определение железа в МПК. Для определения железа в испытуемых объектах (МПК) разработаны

титриметрические методики: дихроматометрическая и йодометрическая.

Методика 1. Навеску МПК массой приблизительно 1–2 г помещают в мерную колбу на 250 мл, добавляют 20,00 мл хлороформа и встряхивают до полного растворения гидрофобной основы. Затем к полученной смеси добавляют приблизительно 10 мл хлороводородной кислоты (2:1) и встряхивают в течение 1–2 мин до полного растворения магнетита. Содержимое колбы доводят до метки 0,05 моль/л раствором хлороводородной кислоты и перемешивают. Органическую фазу отделяют от водной, в последней проводят определение железа (общего), железа(II) и железа(III) дихроматометрически.

Определение железа общего. Аликвотную долю водной фазы, содержащей железо(II) и железо(III), объемом 10,00 мл помещают в маленькую плоскодонную колбу. Добавляют 5 мл концентрированной соляной кислоты и осторожно по стенке колбы вносят 4 гранулы металлического цинка. Колбу закрывают маленькой воронкой и ставят на горячую песчаную баню. Нагревание проводят до полного обесцвечивания раствора, что является визуальным критерием полного восстановления железа(III) до железа(II). Колбу охлаждают проточной водой, промывают воронку и содержимое колбы переносят в колбу для титрования вместимостью 250–500 мл, фильтруя через кусочек ваты для отделения непрореагировавших остатков цинка.

К полученному раствору в колбе для титрования добавляют приблизительно 80 мл дистиллированной воды, 8 мл серной кислоты (1:1), охлаждая колбу проточной водой, 5 мл концентрированной фосфорной кислоты, 1–2 капли дифениламина и титру-

ют 0,05 моль/л раствором дихромата калия до сине-фиолетового окрашивания. Результаты представлены в табл. 1.

Методика 2. Определение железа общего. В коническую колбу для титрования вместимостью 250–500 мл отбирают аликвотную долю твердой фазы объемом 25–30 мл. Для окисления железа(II) осто-

рожно, по каплям, добавляют к содержимому колбы 0,5%-й раствор перманганата калия до не исчезающего розового окрашивания, избыток удаляют добавлением 1 капли 0,7%-го раствора щавелевой кислоты. Затем к содержимому колбы добавляют 15 мл свежеприготовленного 20%-го раствора йодида калия, накрывают часовым стеклом и ставят в темное место не

Таблица 1

Содержание железа общего в образцах МПК, установленное дихроматометрически

$m_{\text{МПК}}, \text{ г}$	$m_{\text{Fe}}, \text{ г}$	$W_{\text{Fe}}, \%$	Доверительный интервал ($\bar{W} \pm \Delta \bar{W}$), %	$\bar{\varepsilon}, \%$
0,1005	0,0405	40,3	39,8±0,3	0,8
0,1497	0,0589	39,4		
0,2050	0,0827	40,3		
0,3124	0,1220	39,1		
0,1541	0,0610	39,6		
0,1248	0,0493	39,5		
0,1553	0,0620	39,9		
0,1627	0,0645	39,6		
0,3015	0,1200	39,8		
0,2929	0,1199	40,0		
0,3079	0,1228	39,9		
0,2045	0,0738	36,1		
0,3024	0,1115	36,9		
0,2185	0,0799	36,6		
0,2294	0,0849	37,0		
0,2848	0,1030	36,2		
0,3001	0,1109	37,0		
0,2548	0,0931	36,5		
0,2857	0,1037	36,3		
0,1039	0,0384	37,0		
0,2451	0,0897	36,6		
0,2863	0,1042	36,4		
0,1545	0,0575	37,2	37,5±0,2	0,5
0,2037	0,0770	37,8		
0,2748	0,1042	37,9		
0,1099	0,0405	36,9		
0,2759	0,1026	37,2		
0,3005	0,1138	37,9		
0,2900	0,1082	37,3		
0,2898	0,1088	37,5		
0,2541	0,0958	37,7		
0,3102	0,1156	37,3		
0,1570	0,0588	37,5		

Обозначения. $m_{\text{МПК}}$, г – навеска МПК, взятая для анализа; $m(\text{Fe})$, г и $W(\text{Fe})$, % – найденное содержание железа в анализируемой пробе; $\bar{\varepsilon}$, % – процентная ошибка среднего.

менее чем на 30–40 мин. Выделившийся йод оттитровывают стандартным (0,1 н) раствором тиосульфата натрия в присутствии крахмала до полного обесцвечивания раствора. Результаты представлены в табл. 2.

Определение бария, железа(III) и мольного отношения оксидов бария и железа(III) в магнитных ректальных суппозиториях

Определение бария. Магнитный ректальный суппозиторий (МРС) массой 4,2–4,3 г помещают в термостойкую коническую колбу вместимостью 200–250 мл, добавляют ~50–100 мл дистиллированной воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы. Горячую жидкую фазу отделяют от осадка магнитного наполнителя магнитной декантацией, удерживая осадок гексаферрита бария (ГФБ) на дне колбы постоянным магнитом, помещенным под дно колбы. Затем, удалив постоянный магнит (остаточная магнитная индукция 300 миллитесла), к слегка влажному осадку феррита осторожно добавляют 100–110 мл смеси концентрированных хлороводородной и азотной кислот (3:1). Колбу закрывают воронкой (во

избежание разбрызгивания раствора), помещают на асбестовую сетку и осторожно нагревают на газовой горелке. При этом магнитный наполнитель медленно растворяется. При необходимости в колбу добавляют небольшой объем смеси концентрированных хлороводородной и азотной кислот и продолжают нагревание до прекращения выделения паров оксидов азота. Образовавшийся светло-коричневый раствор фильтруют через бумажный фильтр, который затем промывают дистиллированной водой. Фильтрат и промывные воды собирают в мерную колбу (100 мл). Доводят объем содержащего до метки водой. Отбирают аликвотную долю 20 мл (~0,5 г ГФБ) и помещают ее в стакан из термостойкого стекла на 200–250 мл. Полученный раствор разбавляют дистиллированной водой до объема 100 мл, нагревают и медленно прибавляют к нему свежеприготовленный горячий раствор, содержащий рассчитанное количество серной кислоты (в 1,5-кратном избытке по сравнению со стехиометрическим количеством, необходимым для полного осаждения бария, исходя из формулы ГФБ – $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$). При этом раствор мутнеет, из него выпадает сульфат бария.

Т а б л и ц а 2

Содержание железа общего в образцах МПК, установленное иодометрически

m (МПК), г	m (Fe), г	$W(\text{Fe}), \%$	Доверительный интервал ($\bar{W} \pm \Delta \bar{W}$), %	$\bar{\varepsilon}, \%$
1,2548	0,4906	39,1	39,5±0,3	1,3
1,9444	0,7816	40,2		
1,0025	0,4020	40,1		
1,5548	0,6265	40,3		
1,8754	0,7314	39,0		
1,9469	0,7612	39,1		
2,0354	0,7938	39,0		
1,4988	0,5845	39,0		
1,7491	0,7014	40,1		
1,5048	0,5418	36,0		
1,8761	0,6853	36,5		
2,0032	0,7400	36,9		
1,9421	0,7180	37,0		
1,1132	0,4074	36,6		
1,1222	0,4175	37,2	37,6±0,5	1,3
2,1310	0,8055	37,8		
1,5494	0,5872	37,9		
1,9935	0,7396	37,1		
1,7945	0,6783	37,8		

О б о з н а ч е н и я. $m_{\text{МПК}}$, г – навеска МПК, взятая для анализа; m (Fe), г и W (Fe), % – найденное содержание железа в анализируемой пробе; $\bar{\varepsilon}, \%$ – процентная ошибка среднего.

Раствор с осадком оставляют на 1 сут, после чего фильтруют через фильтр «синяя лента». Осадок сульфата бария на фильтре тщательно промывают дистиллированной водой до отрицательной реакции на сульфат-ионы (с раствором хлорида бария), хлорид-ионы (с раствором нитрата серебра) и на железо(III) (с раствором ферроцианида калия), присоединяя промывные воды к основному раствору. Этот раствор сохраняют для дальнейшего определения в нем содержания железа.

Фильтр с осадком сульфата бария сушат в сушильном шкафу при температуре 100°C, переносят в фарфоровый тигель, предварительно прокаленный до постоянной массы (взвешивание на аналитических весах) и обеззоливают в пламени газовой горелки. Тигель с осадком сульфата бария прокаливают в муфельной печи до постоянной массы, контроль осуществляется взвешиванием на аналитических весах.

Определение железа(III). Количественное определение железа в гексаферрите бария $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ проводят гравиметрически; гравиметрическая форма – Fe_2O_3 . Из раствора, полученного после отделения осадка сульфата бария, прибавлением водного аммиака осаждают гидроксид железа(III) $\text{Fe}(\text{OH})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, который затем отфильтровывают, высушивают, прокаливают до стехиометрического состава Fe_2O_3 , доводя до постоянной массы в фарфоровом тигле. К кислому раствору, полученному после отделения осадка сульфата бария, медленно прибавляют разбавленный водный раствор аммиака. Раствор при этом разогревается; после нейтрализации раствора из него выпадает объемистый осадок водного гидроксида железа(III).

Раствор с осадком после его охлаждения до комнатной температуры количественно переносят в воронку с бумажным фильтром. Осадок на фильтре тщательно промывают дистиллированной водой до отрицательной реакции на хлорид-ионы (с нитратом серебра) и на сульфат-ионы (с хлоридом бария).

Промытый на фильтре осадок высушивают в сушильном шкафу (при температуре ~90–100°C), переносят в предварительно прокаленный до постоянной массы фарфоровый тигель, озольют на газовой горелке и прокаливают в муфельной печи до постоянной массы образовавшегося оксида Fe_2O_3 .

Результаты и их обсуждение

Достоверность полученных результатов определения железа (общего) в МПК оценивали, согласно [15], по двум методикам (табл. 1, 2). При сравнении результатов анализа по воспроизводимости использовали критерий Фишера (F). При доверительной

вероятности $p = 0,99$ во всех случаях $F_{\text{расч.}} < F_{\text{табл.}}$ (табл. 3). Следовательно, различие между дисперсиями V_1 и V_2 статистически незначимое, дисперсии однородны, обе методики дают воспроизводимые результаты. Так как дисперсии V_1 и V_2 однородны, то при сравнении методик 1 и 2 по правильности использовали t -критерий Стьюдента. Сначала рассчитывали средневзвешенную дисперсию (\bar{V}), а затем – t -критерий Стьюдента ($t_{\text{расч.}}$) [15]. Во всех случаях при доверительной вероятности $P = 0,99$ и числе степеней свободы $f = (n_1 + n_2 - 2)$ $t_{\text{расч.}} < t_{\text{табл.}}$ (табл. 3). Следовательно, расхождение между средними значениями W_1 и W_2 незначимо, результаты анализов для каждого образца МПК, полученные по методикам 1 и 2, можно рассматривать как единую выборочную совокупность, содержащую $(n_1 + n_2)$ результатов. Методики обладают приемлемыми правильностью, специфичностью и воспроизводимостью.

Правильность разработанной методики гравиметрического определения бария и железа в МРС проверялась на модельных смесях методом «введено-найденно». Модельные смеси имитировали реальный объект (МРС) на основе витепсола H_{15} . В сухую плоскодонную термостойкую колбу помещали навеску ГФБ, взятую на аналитических весах, затем в колбу вносили навеску витепсола H_{15} , взятую на аптечных весах. Навески ГФБ и витепсола имитировали содержание магнитного наполнителя (МН) и жировой основы в одном МРС. Содержимое колбы нагревали на песчаной бане до расплавления жировой основы, тщательно взбалтывали полученную смесь. Затем колбу с содержимым охлаждали. В колбу добавляли примерно 50–100 мл дистиллированной воды и поступали, как описано выше при анализе МРС. Результаты гравиметрического определения бария и железа(III) в модельных смесях представлены в табл. 4.

Табл. 5 отражает статистическую обработку данных анализа массовой доли бария и массовой доли железа в МН. В табл. 6 представлены результаты статистической обработки значений мольного отношения оксидов в магнитном наполнителе.

Мольное отношение $\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ во всех случаях равно ~1:6. Статистическая обработка проведена в рамках выборки Стьюдента. Разработанная методика количественного определения применена для контроля содержания МН в МРС на основе витепсола H_{15} . Данные представлены в табл. 7, 8. Как видно из приведенных в таблицах данных, предложенная методика отличается приемлемыми правильностью, воспроизводимостью результатов анализа и может быть рекомендована для практического использования.

Таблица 3
Оценка методик определения железа по воспроизводимости и правильности

Номер образца	Оценки воспроизводимости $P = 0,99$		Оценка правильности (сравнение средних), $P = 0,99$				
	методика 1	методика 2	$F_{\text{расч.}}$	$F_{\text{табл.}}$	\bar{V}	$t_{\text{расч.}}$	$t_{\text{табл.}}$
1	$f_1 = 10$ $V_1 = (0,371)^2 = 0,1376$	$f_2 = 8$ $V_2 = (0,604)^2 = 0,3648$	2,65	5,06	0,2391	1,085	2,86
2	$f_1 = 10$ $V_1 = (0,335)^2 = 0,1122$	$f_2 = 4$ $V_2 = (0,394)^2 = 0,1552$	1,38	5,99	0,1245	0	2,95
3	$f_1 = 10$ $V_1 = (0,324)^2 = 0,1044$	$f_2 = 4$ $V_2 = (0,381)^2 = 0,1452$	1,39	5,99	0,1161	0,5442	2,95

Примечание. Общепринятые обозначения статистических характеристик даны здесь и далее в соответствии с [15].

Таблица 4
Результаты гравиметрического определения бария и железа(III) в модельных смесях

Введено m (BaO·6Fe ₂ O ₃)	Найдено									
	m (BaSO ₄), г	m (Ba), г	W (Ba), %	m (Fe ₂ O ₃), г	m (Fe), г	W (Fe), %	n (BaO) · 10 ³ , моль	n (Fe ₂ O ₃) · 10 ³ , моль	n (BaO) : n (Fe ₂ O ₃)	
2,5301	0,5374	0,3162	12,50	2,1025	1,4705	58,18	2,3	13,1	1:5,7	
2,5292	0,5257	0,3093	12,23	2,1261	1,4870	58,79	2,3	13,3	1:5,8	
2,5371	0,5343	0,3144	12,39	2,0977	1,4671	57,83	2,3	13,1	1:5,7	
2,5342	0,5008	0,2947	11,63	2,1579	1,5092	59,56	2,2	13,5	1:6,1	
2,5280	0,5314	0,3127	12,37	2,1065	1,4733	58,28	2,3	13,2	1:5,7	

Таблица 5

Метрологическая оценка результатов количественного определения бария и железа в модельных смесях

Показатель	Определение бария	Определение железа
$\bar{W}_i, \%$	12,50; 12,23; 12,39; 11,63; 12,37	58,12; 58,79; 57,83; 59,56; 58,28
n	5	5
$\bar{W}, \%$	12,22	58,52
\bar{s}	0,35	0,59
$\Delta\bar{W}, \%$	0,44 ($P = 0,95$)	0,74 ($P = 0,95$)
$\bar{W} \pm \Delta\bar{W}$	$12,2 \pm 0,4$	$12,2 \pm 0,7$
$\bar{\varepsilon}$	3,3	5,7

Таблица 6

Результаты определения мольного отношения оксидов в магнитном наполнителе (модельные смеси)

x_i	5,7; 5,8; 5,7; 6,1; 5,7
n	5
\bar{x}	5,8
\bar{s}	0,17
Δx_i	0,21 ($P = 0,95$)
$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	$5,8 \pm 0,2$
ε	3,5%

Примечание. x – мольное отношение $n(\text{BaO}) : n(\text{Fe}_2\text{O}_3)$.

Таблица 7

Результаты определения мольного отношения ($x = n(\text{BaO}) : n(\text{Fe}_2\text{O}_3)$) оксидов в магнитном наполнителе магнитных ректальных суппозиториев (ГФБ) на основе витепсола Н₁₅

x_i	6,3; 6,1; 5,8; 6,0; 6,0
n	5
\bar{x}	6,0
\bar{s}	0,19
$\Delta\bar{x}_i$	0,24 ($P = 0,95$)
$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	$6,0 \pm 0,24$
$\bar{\varepsilon}, \%$	4

Таблица 8

Результаты определения бария и железа в магнитных ректальных суппозиториях на основе витепсола Н₁₅

m суппозитория, г	$m(\text{BaSO}_4), \text{г}$	$m(\text{ГФБ}), \text{г}$ по барию	$W(\text{МН}), \%$ по барию	$m(\text{Fe}_2\text{O}_3), \text{г}$	$m(\text{ГФБ}), \text{г}$ по железу	$W(\text{МН}), \%$ по железу	$n(\text{BaO}) \cdot 10^3$, моль	$n(\text{Fe}_2\text{O}_3) \cdot 10^3$, моль	$n(\text{BaO}) : n(\text{Fe}_2\text{O}_3)$
4,2317	0,5571	2,6612	62,9	2,3211	2,6910	63,6	2,3	14,5	1:6,3
4,3056	0,5656	2,7018	62,8	2,3401	2,7131	63,0	2,4	14,6	1:6,1
4,2550	0,5734	2,7390	64,4	2,3266	2,6974	63,4	2,5	14,5	1:5,8
4,2711	0,5595	2,6726	62,6	2,3074	2,6751	62,6	2,4	14,4	1:6,0
4,2892	0,5634	2,6913	62,8	2,3257	2,6964	62,9	2,4	14,5	1:6,0

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабалкина Е.Ю., Черкасова О.Г., Коченов В.И. и др. // Нижегородский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 57.
2. Черкасова О.Г. Дис. ... докт. фарм. наук. М., 1993. 285 с.
3. Денисова М.Н. Дис. ... канд. фарм. наук. М., 1997. 126 с.
4. Смолянинова М.В. Дис. ... канд. фарм. наук. М., 2000. 98 с.
5. Huang J.Q., Deng J.H., Zheng Z.X., Xiao F., Zhang J. // J. Zhongguo Zhen Jiu. 2005. 25. № 9. С. 613.
6. Шабалкина Е.Ю. Дис. ... канд. фарм. наук. М., 2010. 136 с.
7. Ведерникова И.А. Дис. ... канд. фарм. наук. Харьков, 2012. 272 с.
8. Гоним А.А. Дис. ... канд. фарм. наук. М., 1991. 167 с.
9. Завадский С.П., Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я. // Хим.-фарм. журн. 2000. 34. № 10, С. 43.
10. Патент России 2157156 (2000).
11. Савин О.А. Дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2004. 86 с.
12. Королев Ю.В., Коченов В.И., Цыбусов С.Н. // Медицинская криология. Вып. 5. Нижний Новгород, 2004. С. 134.
13. Коченов В.И., Королев Ю.В., Цыбусов С.Н., Черкасова О.Г., Шабалкина Е.Ю. Медицинская криология. Вып. 5. Нижний Новгород, 2002. С. 40.
14. Шабалкина Е.Ю. // Фармация. 2009. № 4. С. 9.
15. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия. Аналитика. М., 2010. 560 с.

Поступила в редакцию 20.09.14

DETERMINATION OF MAGNETIC FILLERS CONTENT IN DRUG FORMS

O.G. Cherkasova, S.P. Zavadskiy, E.Yu. Shabalkina, Yu.Ya. Kharitonov, I.I. Krasnyuk (Jr.), A.V. Belyatskaya, A.N. Kuzmenko

(First Moscow State Medical University of Sechenov, Russia, Moscow)

The methodics and procedures for determination of iron in magnetite concentrated pastes have been developed. The methodic for determination of barium, iron(III) and molal ratio of barium and iron(III) oxides in magnetic rectal suppositories have been developed. All methodics are characterized with necessary precision, reproducibility and can be recommended for practical use.

Key words: iron, magnetic materials, magnetic fillers, magnetic drug forms, magnetic ointments, magnetic rectal suppositories, magnetite, barium hexaferrite.

Сведения об авторах: Черкасова Ольга Гавриловна – профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, докт. фарм. наук (olgacherkasov@mail.ru); Завадский Сергей Павлович – доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, канд. фарм. наук (argus78@bk.ru); Шабалкина Елена Юрьевна – преподаватель кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, канд. фарм. наук (elenasch25@mail.ru); Харитонов Юрий Яковлевич – профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, докт. хим. наук (haritonov.yu@mma.ru); Краснюк Иван Иванович (мл.) – профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, докт. фарм. наук (nastena27@inbox.ru); Беляцкая Анастасия Владимировна – доцент кафедры технологии лекарственных форм фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, канд. фарм. наук; Кузьменко Алексей Николаевич – профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, докт. фарм. наук (kuzmenko.mma@mail.ru)