

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химическая технология органических веществ

(направленность (профиль)/специализация)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему «Актуализация контроля качества сырья для лекарственных
препаратов на основе ацетилсалициловой кислоты»

Студент

Т.А. Адушкина

(И.О.Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель доцент кафедры, к.х.н. Т.М. Гребенкина

(И.О.Фамилия)

(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

«__» _____ 2019 г.

Тольятти 2019

АННОТАЦИЯ

Бакалаврская работа 62 с., 15 рисунков, 9 таблиц, использовано 38 источников, в том числе 6 на иностранном языке, 5 листов графического материала.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ФЕНОЛ, КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ, КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ.

Объектом исследования является ацетилсалициловая кислота в таблетках.

Цель работы – исследование лекарственных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота».

Графическая часть выполнена на 5 листах и включает плакаты с технологической и химической схемами производства аспирина, результатами качественного и количественного анализа, характеристикой готовой продукции и с итоговыми результатами работы.

В литературном обзоре рассмотрены классификация и методы контроля качества лекарственных препаратов, химическая и аппаратная схема производства ацетилсалициловой кислоты, представлена характеристика сырья, готовой продукции и вспомогательных материалов.

В экспериментальной части приводятся подробные методики исследования образцов, расчетные формулы, результаты анализов и описание оборудования, на котором проводилось исследование.

Результаты исследования показали, что в исследуемых таблетках ацетилсалициловой кислоты присутствует фенол, содержание которого было определено методами окислительно-восстановительного титрования и высокоэффективной жидкостной хроматографии и составило $0,0669 \pm 0,0042$ % и $0,0230 \pm 0,0405$ % соответственно.

Бакалаврская работа выполнена в текстовом редакторе Microsoft Word 10.0 и представлена на электронном носителе.

Графическая презентация выполнена в программе Microsoft PowerPoint 10.0 и представлена на электронном носителе.

ANNOTATION

In this Bachelor's work there are 62 p., 15 figures, 9 tables, used 38 sources, including 6 in a foreign language, 5 sheets of graphic material.

ACETYLSALICYLIC ACID, QUALITY CONTROL, PHENOL, QUALITATIVE ANALYSIS, QUANTITATIVE ANALYSIS.

The object of the study is acetylsalicylic acid pills.

The aim of the work is the study of drugs containing acetylsalicylic acid on the example of pills "Acetylsalicylic acid".

The graphic part is made on 5 sheets and includes posters with technological and chemical schemes of aspirin production, the results of qualitative and quantitative analysis, characteristics of the finished product and the final results.

In the literature review, the classification and methods of quality control of drugs, chemical and hardware scheme of production of acetylsalicylic acid, the characteristics of raw materials, finished products and auxiliary materials.

The experimental part provides detailed studying methods of samples, calculation formulas, analyzes's results and a description of the equipment on which the study was conducted.

The study's results showed that phenol was discovered in the studied pills of acetylsalicylic acid in concentration of $0,0669 \pm 0,0042$ % and $0,0230 \pm 0,0405$ % using methods of redox titration and high-performance liquid chromatography respectively.

Bachelor's work was carried out in the text editor Microsoft Word 10.0 and presented on an electronic medium.

The graphical presentation is made in the Microsoft PowerPoint 10.0 program and is presented on an electronic medium.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Современные представления о лекарственных препаратах.....	9
1.2 Классификация лекарственных препаратов.....	9
1.3 Фармакологическая значимость нестероидных противовоспалительных средств.....	12
1.4 Контроль качества лекарственных препаратов.....	14
1.4.1 Общие понятия.....	14
1.4.2 Методы контроля качества лекарственных препаратов	16
1.4.2.1 Хроматографические методы.....	16
1.4.2.2 Титриметрические методы	18
1.4.2.3 Оптические методы.....	21
1.4.2.4 Электрохимические методы.....	23
1.4.2.5 Другие методы (кинетические, биохимические, термические).....	23
2 Химическая схема производства ацетилсалициловой кислоты.....	24
3 Аппаратная схема производства ацетилсалициловой кислоты.....	25
4 Характеристика сырья и вспомогательных материалов.....	27
5 Контроль качества ацетилсалициловой кислоты.....	32
6 Характеристика готовой продукции.....	34
7 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	36
7.1 Качественный анализ органических примесей.....	37
7.1.1 Качественный функциональный анализ таблеток «Ацетилсалициловая кислота» на содержание фенола	37
7.1.2 Качественный анализ методом ИК-спектроскопии.....	38
7.1.3 Качественный анализ методом хромато-масс спектрометрии.....	39
7.2 Количественный анализ.....	42

7.2.1 Количественный анализ методом окислительно-восстановительного титрования	42
7.2.2 Количественный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием.....	45
8. Обсуждение результатов.....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	51
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	52
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	56

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом растет ценность здоровья в системе приоритетов общества, появляются новые технологии, и благодаря их развитию, повышается возможность благотворно влиять на здоровье человека.

В Распоряжении Правительства от 17.11.2008г. №1662-р (ред. от 28.09.2018) «О Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года» отдельной задачей является активное развитие российской медицинской и фармацевтической промышленности, которое должно поднять уровень обеспеченности населения лекарственными средствами до европейского уровня [1].

В январе 2019 года Дмитрий Азаров отметил, что самая распространенная причина смерти в Самарской области – это сердечно-сосудистые заболевания [2].

По результатам анализа Росстата, проведенного экспертами Фонда независимого мониторинга «Здоровье», смертность от болезней сердца и сосудов в Самарской области и в других регионах выросла в 2018 году по сравнению с показателями 2017 года. Данные представлены на рисунке 1 [3].

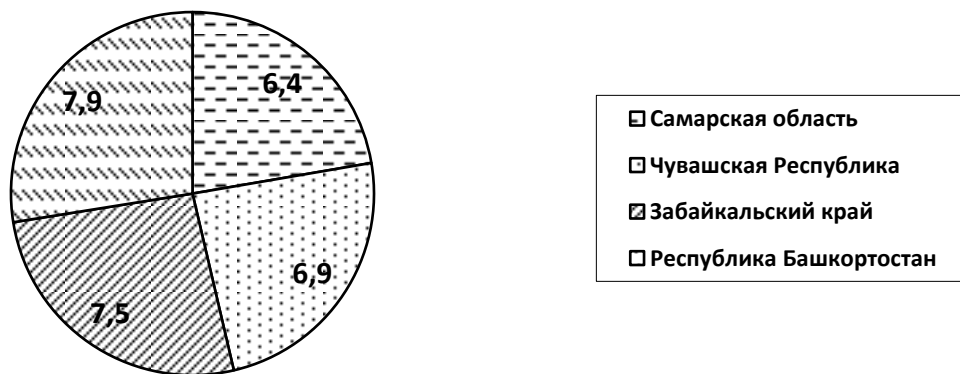


Рисунок 1 – Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за 2018 год

Цель работы: исследование лекарственных препаратов ацетилсалициловой кислоты на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота».

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. изучить литературные данные, описывающие лекарственные препараты ацетилсалициловой кислоты, и выбрать объект исследования;
2. применить химические и инструментальные методы исследования препаратов на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота»;
3. проанализировать полученные результаты.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Современные представления о лекарственных препаратах

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, применяемые для лечения заболевания, реабилитации и полученные методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относят фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Фармацевтическая субстанция – лекарственное средство, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта [4].

1.2 Классификации лекарственных средств

В настоящее время существует несколько классификаций лекарственных средств.

Российским академиком Машковским М.Д. была предложена классификация лекарственных средств, представленная в таблице 1 [5].

Таблица 1 – Классификация лекарственных средств,
предложенная М.Д. Машковским

Группа лекарственных средств	Подгруппа лекарственных средств
1	2
Лекарственные средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему	Средства для наркоза
	Снотворные
	Психотропные
	Противосудорожные
	Лекарства для лечения паркинсонизма
	Анальгетики
	Жаропонижающие
	Противовоспалительные
Лекарственные средства с действием в области окончания эфферентных (центробежных) нервов	Противокашлевые
	Холинолитики
Лекарственные средства, действующие преимущественно на чувствительные нервные окончания, в том числе слизистой оболочки и кожи	Ганглиоблокирующие
	Курареподобные и др.
	Местноанестезирующие
	Обволакивающие
	Адсорбирующие
	Вяжущие
Лекарственные средства, действующие на сердечнососудистую систему (эноксимон)	Рвотные
	Отхаркивающие
Лекарственные средства, усиливающие выделительную функцию почек	Слабительные
Желчегонные лекарственные средства	-
Лекарственные средства, влияющие на мускулатуру матки	-
Лекарственные средства, влияющие на процессы обмена веществ	-
	Гормоны
	Витамины и их аналоги
	Ферменты
	Гистамин и антигистаминные лекарственные средства
Биогенные и пр.	

Продолжение таблицы 1.

1	2
Противомикробные лекарственные средства	Антибиотики
	Сульфаниламиды
	Производные нитрофурана
	Противотуберкулезные
	Противосифилитические
	Противовирусные
	Антисептики
Лекарственные средства для лечения злокачественных новообразований	-
Диагностические средства	-
Прочие лекарственные средства различных фармакологических групп	-

В современном мире используется Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (анатомо-терапевтическо-химическая классификация – АТХ), принятая ВОЗ в качестве международного стандарта методологии, предназначенная для проведения статистических исследований в области потребления лекарственных средств в разных странах.

По системе АТХ лекарственные средства классифицируются по их основному терапевтическому применению (иначе говоря, по действующему веществу). Принцип классификации заключается в том, каждая лекарственная форма может иметь только один код АТХ.

Разделы анатомо-терапевтической-химической классификации:

- Код А. Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ
- Код В. Препараты, влияющие на кроветворение и кровь
- Код С. Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы
- Код D. Препараты для лечения заболеваний кожи
- Код G. Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны

- Код Н. Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)
- Код J. Противомикробные препараты для системного использования
- Код L. Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы
- Код М. Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы
- Код N. Препараты для лечения заболеваний нервной системы
- Код Р. Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты
- Код R. Препараты для лечения заболеваний респираторной системы
- Код S. Препараты для лечения заболеваний органов чувств
- Код V. Прочие лекарственные препараты [6].

Таблетки «Ацетилсалициловая кислота» имеют код – В01АС06. Полная расшифровка кода обозначает:

1. В – препараты, влияющие на кроветворение и кровь;
2. В01 – антикоагулянты;
3. В01АС – ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) в комбинациях [7].

По фармакотерапевтической группе таблетки «Ацетилсалициловая кислота» относят к нестероидным противовоспалительным средствам (лекарственные средства, которые преимущественно воздействуют на центральную нервную систему).

1.3 Фармакологическая значимость нестероидных противовоспалительных средств

Фармакологические свойства лекарств обусловлены наличием в их составе определенных химических соединений – действующих веществ.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – это группа лекарственных средств, которые очень часто используются в терапевтической практике. Немаловажно то, что многие препараты являются безрецептурными.

Во всем мире более тридцати миллионов людей каждый день принимают НПВС, из всех пациентов 40 % имеют возраст старше 60 лет. Около 20 % стационарных больных получают НПВС [8].

НПВС получили свою «популярность» за счет того, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами, а так же за быстроту наступления эффекта у людей, которые принимают препараты при различных заболеваниях, сопровождающихся соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка) [9].

За прошедшие несколько лет количество НПВС очень сильно выросло и в настоящее время насчитывается огромное число препаратов, которые различаются особенностями действия и применения.

НПВС можно разделить на две группы в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры. В первую группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС второй группы оказывают слабый противовоспалительный эффект и их обычно называют "ненаркотические анальгетики" или "анальгетики-антипиретики".

Механизм действия НПВС включает в себя угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы), в соответствии с рисунком 2.

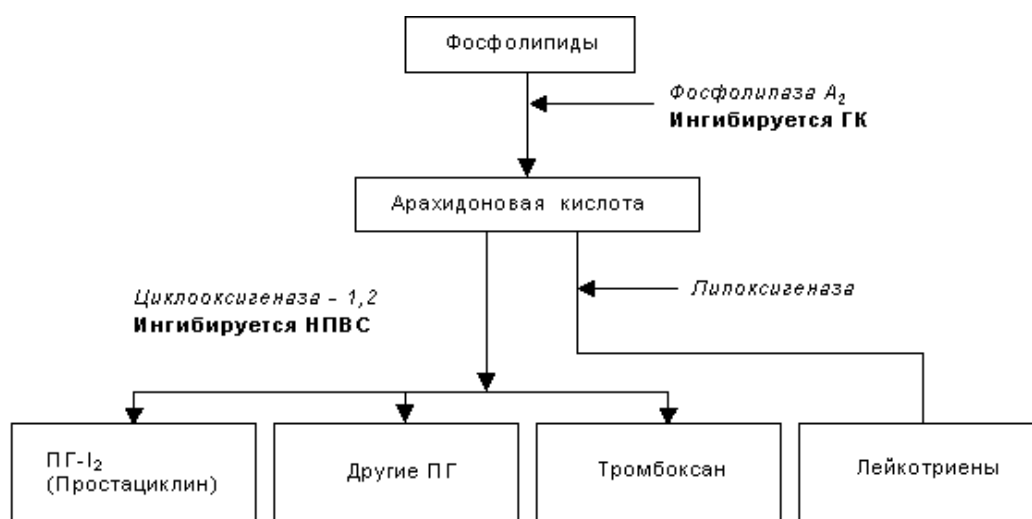


Рисунок 2 – Метаболизм арахидоновой кислоты

Таким образом, достигается анальгезирующий, жаропонижающий, противовоспалительный и антиагрегационный эффекты [10, 11].

Действующим веществом лекарственных средств, обладающих указанными эффектами, зачастую является ацетилсалициловая кислота.

В терапевтической практике известны следующие препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту: «Аспирин кардио», «Кардиомагнил», «Тромбо АСС», «Аспирин», «Ацекардол» и др.

Известно, что эффективность и безопасность лекарственных средств связана с чистотой лекарственного вещества, которая зависит от наличия примесей в препарате. При серийном производстве гарантией качества является стандартизация (контроль качества) лекарственных средств.

1.4 Контроль качества лекарственных препаратов

1.4.1 Общие понятия

Под контролем качества понимается проверка на соответствие количественных или качественных характеристик продукции или процесса, от которого зависит качество продукции, установленным техническим требованиям.

Лекарственные средства должны соответствовать требованиям по качеству. Для этого существуют различные виды контроля качества:

1. внутриаптечный контроль (ВАК) – комплекс мероприятий и методов, направленный на своевременное предупреждение и выявление ошибок и неточностей, возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарственных средств [12];
2. внутрилабораторный контроль качества – это система мероприятий, которая принята в лаборатории, при которой происходит постоянное отслеживание всех этапов лабораторной работы [13];
3. технический контроль качества продукции – это система мероприятий, которая обеспечивает качество и безопасность продукции на предприятиях.

Контроль качества лекарственных препаратов на фармацевтических предприятиях – это осуществление следующих типов контроля:

1. входной контроль сырья заключается в проверке активных фармацевтических ингредиентов (субстанций) на соответствие требованиям нормативной документации;
2. межоперационный контроль в процессе производства – контроль, который выполняется непосредственно в ходе технологического процесса, необходимый для того чтобы произвести проверку промежуточной продукции на соответствие заданным требованиям. По результатам контроля можно произвести корректировку параметров технологического процесса;
3. контроль качества готовой продукции – это комплекс мероприятий, который включает в себя отбор проб, с целью осуществления проверки на соответствие требованиям спецификаций, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск [14].

1.4.2 Методы контроля качества лекарственных препаратов

1.4.2.1 Хроматографические методы

Хроматография – это физико-химический метод разделения и определения веществ, который основывается на распределении компонентов между неподвижной и подвижной фазами. Неподвижная (стационарная) фаза – твердое пористое вещество или пленка высококипящей органической жидкости, нанесенная на твердое вещество. Подвижной фазой является жидкость или газ, который протекает через неподвижную фазу.

Хроматографические методы можно классифицировать по различным признакам: по аппаратному оформлению процесса, способу относительного перемещения фаз, агрегатному состоянию и т. д. Подробная классификация представлена в таблице 2 [15, 16].

Таблица 2 – Классификация хроматографических методов

Классифицируемый признак	Вид хроматографии
По агрегатному состоянию	Газовая
	жидкостная
	Газожидкостная
По механизму взаимодействия сорбента и сорбата	Адсорбционная (жидкостная, газовая)
	Распределительная
	Ионообменная
	Эксклюзионная
По технике выполнения	Аффинная
	Колоночная
	Плоскостная
По цели хроматографирования	Капиллярная
	Аналитическая
	Препаративная
По способу относительного перемещения фаз	Промышленная (производственная)
	Фронтальная
	Проявительная, или элюентная
	Вытеснительная

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – это современная жидкостная хроматография, которая со второй половины прошлого столетия широко используется в контроле качества на фармацевтических предприятиях. Схема устройства ВЭЖХ представлена на рисунке 3.

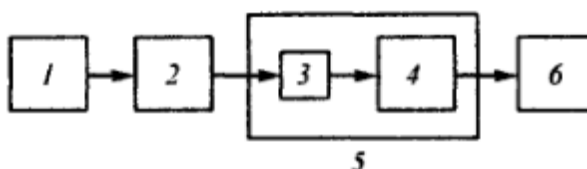


Рисунок 3 – Принципиальная блок-схема жидкостного хроматографа

Примечание: 1 – резервуар с растворителем; 2 – насос высокого давления для подачи жидкости; 3 – устройство для ввода пробы; 4 – хроматографическая колонка; 5 – термостат; 6 – система детектора, усилителя, регистратора.

В основе жидкость-жидкостной хроматографии лежит распределительный механизм разделения компонентов. В качестве детекторов чаще всего используют ультрафиолетовые и рефрактометрические детекторы.

Для идентификации соединений, электромагнитные спектры которых слабо поглощаются в ультрафиолетовой и видимой областях (например, углеводов), применяют рефрактометрические детекторы (рефрактометры). У этих детекторов есть недостаток – это их низкая чувствительность и значительная температурная зависимость интенсивности сигнала по сравнению со спектрофотометрическими детекторами. А также их невозможно использовать в режиме градиентного элюирования.

Ультрафиолетовый детектор – очень широко распространенный тип детекторов. Используется для веществ, способных поглощать ультрафиолетовое излучение. Фотометрические детекторы подразделяются на детекторы с фиксированной длиной волны, детекторы со сменной длиной волны и детекторы с фотодиодной матрицей. Последние интересны тем, что

дают спектр элюированных пиков, полезный для идентификации пика и мониторинга одновременно элюирующих с ним пиков.

Каждый детектор характеризуется погрешностью, в частности погрешность УФ-детектора может достигать 10,0 %. [17]

В основе капиллярной газовой хроматографии лежит объединение хроматографа и масс-спектрометра (рисунок 4). Сочетание газовой хроматографии и масс-спектрометрии – очень мощный метод идентификации органических веществ по их масс-спектрам. Путем сравнения масс-спектров, зарегистрированных на краях пика, можно судить о том, насколько этот пик соответствует индивидуальному веществу и, таким образом, о полноте хроматографического разделения.



Рисунок 4 – Принципиальная блок-схема хромато-масс-спектрометра

1.4.2.2 Титриметрические методы

Титриметрический анализ – метод определения количества вещества путем точного измерения объема растворов веществ, вступающих между собой в реакцию.

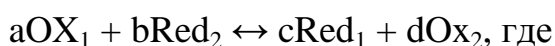
Классификация титриметрических методов представлена в таблице 3 [18].

Таблица 3 – Классификация титриметрических методов

Классифицируемый признак	Вид титрования
По типу протекающих при титровании химических реакций	Кислотно – основное (протолиметрия)
	Окислительно – восстановительное (редоксиметрия)
	Осадительное (седиметрия)
	Комплексонометрическое (комплексиметрия)
По приемам (вариантам) титрования	Прямое
	Обратное (титрование по остатку)
	Заместительное (титрование по заместителю)
	Реверсивное
По способу титрования	Способ пипетирования
	Способ отдельных навесок

Часто в контроле качества лекарств используют окислительно-восстановительное титрование, которое основано на протекании окислительно-восстановительных реакций между титрантом и аналитом.

Метод основан на использовании окислительно-восстановительных реакций:



Ox и Red – окислительные и восстановительные формы;

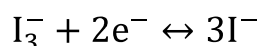
a, b, c, d – стехиометрические коэффициенты.

Если определяемый компонент – окислитель Ox_1 , титрантом служит стандартизованный раствор восстановителя Red_2 (и наоборот). Как и в других методах титриметрии, реакция должна протекать количественно, стехиометрически и быстро. Полнота протекания реакции зависит от разности стандартных потенциалов полуреакций (ΔE_0): чем она больше, тем больше константа равновесия и тем полнее протекает реакция.

Наиболее часто применяемые титранты – $KBrO_3$, $K_2Cr_2O_7$, I_2 , $KMnO_4$, хлорид или сульфат Cr(II), $Ce(SO_4)_2$ – дали названия разновидностям окислительно-восстановительного титрования: броматометрия,

дихроматометрия, йодометрия, перманганатометрия, хромометрия, цериметрия. Установить конечную точку титрования можно ~~визуально~~ (без индикатора) – по появлению окраски избытка окрашенного титранта (перманганата калия), с помощью окислительно-восстановительных (ферроин, дифениламин и его производные) или специфических (например, крахмал в йодометрии) индикаторов, а также используя инструментальные методы (потенциометрию, амперометрию).

Йодометрия основана на полуреакции:



Один из лучших методов окислительно-восстановительного титрования, появился в 1826. Значительный вклад в развитие метода внесли немецкий фармацевт А. Ф. Дюфло (1845), французский фармаколог А. Ф. Готье де Клобри (1846), немецкий химик Г. Шварц (1853). Первый определял Fe^{3+} , титруя йод, выделяющийся при взаимодействии Fe^{3+} с KI стандартным раствором $SnCl_2$ в присутствии индикатора (крахмала), второй определял Sn^{2+} , титруя его спиртовым раствором I_2 в присутствии крахмала, третий предложил титровать I_2 раствором $Na_2S_2O_3$. И с тех пор методику применяют практически без изменений.

Йод –слабый окислитель ($E_0 = 0,54$ В), поэтому определять им можно и окислители, и восстановители. Прямое титрование восстановителей (сульфидов, сульфитов, As^{3+} в органических соединениях, альдозы в сахарах) раствором I_2 называют иодиметрией, косвенное (заместительное) титрование окислителей – йодометрией. При определении окислителей к анализируемому раствору прибавляют избыток KI (необходим для достижения полноты протекания реакции и превращения образовавшегося I_2 в I_3^- и для снижения потерь из-за летучести I_2). Выделившийся йод титруют стандартизованным раствором $Na_2S_2O_3$ до бледно-жёлтой окраски раствора, прибавляют крахмал и титруют до появления синей окраски. Йодометрия – незаменимый метод определения Cl_2 , Br_2 , IO_3^- , $Cr_2O_7^{2-}$, Ce^{4+} , Fe^{3+} , а также меди в сплавах, рудах, полупроводниковых материалах, растворённого O_2 . Существенный недостаток метода – не-

устойчивость раствора титранта $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (разрушается при взаимодействии с кислородом и углекислым газом воздуха) [19].

Известно, что общая погрешность определения в титриметрии составляет примерно 0,5 %. [20]

1.4.2.3 Оптические методы

Оптические (спектральные) методы анализа – это физико-химические методы, основанные на взаимодействии электромагнитного излучения с веществом.

В число оптических методов входят молекулярно-абсорбционный спектральный анализ, атомная спектроскопия, рефрактометрический анализ, люминесцентный анализ [21].

Классификация оптических методов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Классификация оптических методов

Классифицируемый признак	Метод анализа
По спектральным характеристикам оптического излучения	Фотометрический
	Спектрофотометрический
По виду взаимодействия вещества с излучением	Абсорбционная фотометрия
	Рефрактометрия
	Турбидиметрия
	Нефелометрия
	Люминисцентная фотометрия
По объектам исследования	Эмиссионная фотометрия
	Методы исследования биопробы и жидкости (аналитические)
	Методы, предназначенные для исследования организма

Спектральный анализ – один из популярных методов контроля качества в фармацевтической промышленности.

С точки зрения качественного анализа наибольший интерес имеют колебательно-вращательные спектры.

Большое число острых максимумов и минимумов составляют ИК-спектры поглощения. Именно это множество пиков и обуславливает специфичность спектров, их часто называют «отпечатками пальцев», подразумевая индивидуальность ИК-спектра соединения. В инфракрасной области спектра наблюдаются сигналы, которые соответствуют отдельным функциональным группам. Обнаружение отдельных функциональных групп осуществляют по их характеристическим частотам.

Колебательные спектры способны давать лишь те молекулы, у которых во время колебаний изменяется электрический дипольный момент; принято говорить, что интенсивность поглощения является мерой полярности связи.

Пики, используемые для идентификации определенных функциональных групп, расположены в ближней ИК-области (ниже примерно 7,5 мкм или 1300 см^{-1}); положение максимумов в этой области практически не зависит от углеродного скелета, с которым связана группа.

Для структурного анализа часто рекомендуют следующую схему:

1. определение класса соединения;
2. обнаружение функциональных групп;
3. установление типа заместителей в ароматических соединениях, положения и характера двойных связей, влияния стерических факторов.

Полученная таким образом информация в большинстве случаев достаточна для выбора некоторых возможных вариантов.

Если определение функциональных групп в молекуле не позволяет идентифицировать само соединение, тогда сравнивают полные спектры определяемого и стандартного соединений. Для этой цели существуют атласы спектров.

Инфракрасная спектроскопия с успехом используется для идентификации лекарственных препаратов [22].

1.4.2.4 Электрохимические методы

Электрохимические методы анализа – это совокупность методов качественного и количественного анализа, основанного на электрохимических явлениях, которые происходят в исследуемой среде или на границе раздела фаз и связанных с изменением структуры, химического состава или концентрации анализируемого вещества.

Электрохимические методы анализа (ЭХМА) основываются на процессах, которые протекают на электродах или межэлектродном пространстве. Достоинство методов – это их высокая точность и сравнительная простота оборудования и методик анализа. Высокая точность зависит от закономерностей, которые используются в ЭХМА. В методе используют электрические воздействия и его результат (отклик) в виде электрического сигнала. Это гарантирует высокую скорость и точность отсчета, дает широкие возможности для автоматизации. Электрохимические методы отличаются хорошей чувствительностью и селективностью, поэтому их можно отнести к микроанализу, так как для исследования часто достаточно менее 1 мл раствора.

По разновидностям аналитического сигнала методы подразделяют на:

- кондуктометрию;
- потенциометрию;
- кулонометрию;
- вольтамперометрию;
- электрогравиметрию [23].

1.4.2.5 Другие методы (кинетические, биохимические, термические)

Существуют и другие методы качественного и количественного анализа, такие как кинетические, биохимические и др. [24].

2 Химическая схема производства ацетилсалициловой кислоты

Схема синтеза ацетилсалициловой кислоты представлена на рисунке 5 и включает карбоксилирование сухого фенолята натрия, полученного из фенола, при нагревании под давлением. После выделения салицилата натрия его превращают действием соляной кислоты в свободную салициловую кислоту, которую затем ацетилируют уксусным ангидридом [25].

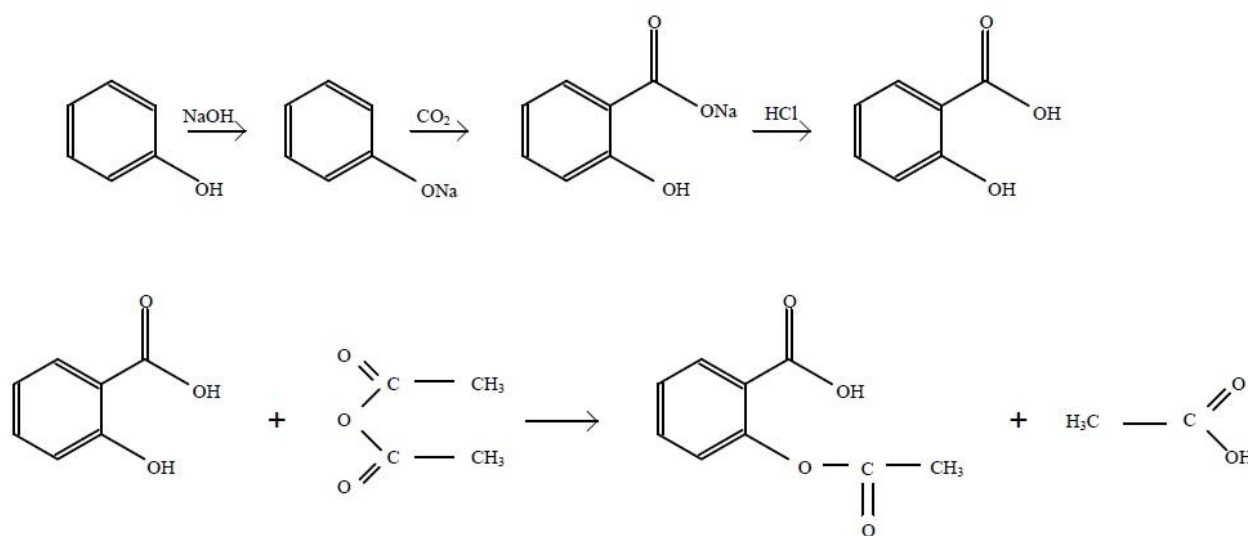


Рисунок 5 – Схема синтеза ацетилсалициловой кислоты

3 Аппаратная схема производства ацетилсалициловой кислоты

Технологический процесс производства ацетилсалициловой кислоты состоит из одной стадии, представленной на рисунке 6.

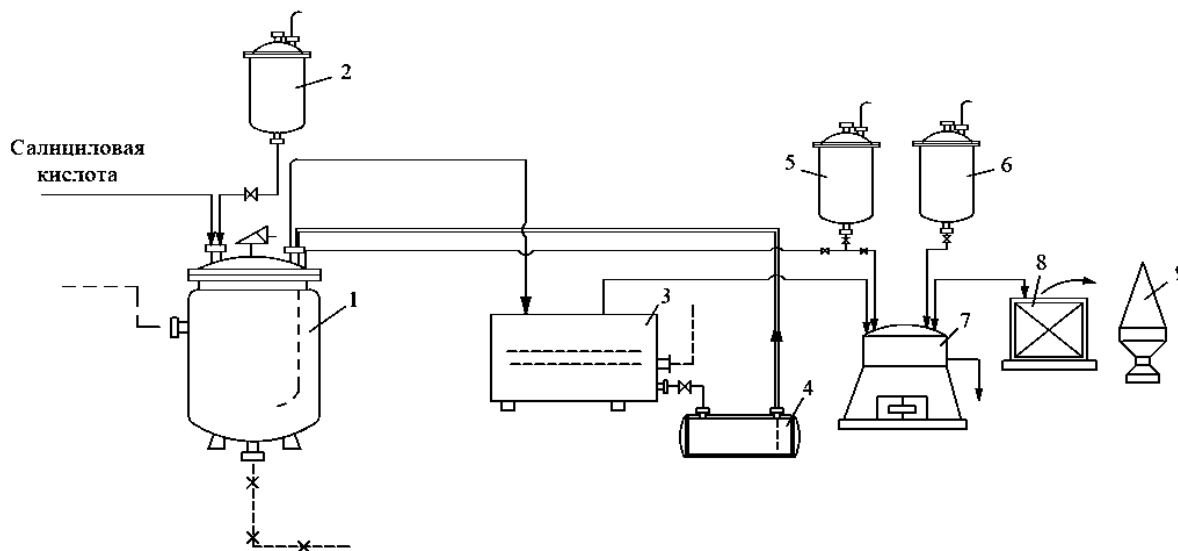


Рисунок 6 – Схема производства аспирина

Примечание: 1 – ацетилятор; 2 – мерник уксусного ангидрида; 3 – вакуум-фильтр; 4 – сборник маточника; 5 – мерник уксусной кислоты; 6 – мерник воды; 7 – центрифуга; 8 – сушилка; 9 – вибрационное сито.

Ацетилятор обычно изготавливают из нержавеющей стали или алюминия. Он снабжен паровой рубашкой и мешалкой. Из мерника в ацетилятор загружают уксусный ангидрид, нагретый до 45-50 °С, и при включенной мешалке через люк загружают салициловую кислоту. Температура поднимается до 70 °С в течение 2,5-3 часов (реакция экзотермична). Процесс идет при 65-70 °С, а кристаллизация происходит при температуре не выше 20 °С. Более высокие температуры могут привести к образованию побочных продуктов. Процесс идет в течение 7-8 часов, при условии тщательного соблюдения температурного режима. Из ацетилятора берут пробу для испытания на свободную салициловую кислоту с хлорным железом. Если есть

необходимость, проводят доацетилирование и вновь делают контроль качества. Ацетилирование заканчивают только тогда, когда содержание свободной салициловой кислоты достигает эталона. В аппарат добавляют маточник от предыдущей загрузки для того чтобы создать среду для кристаллизации и облегчить работу мешалки. Если маточник отсутствует, то добавляют некоторое количество ледяной уксусной кислоты. Кристаллизация проводится в том же аппарате при медленном охлаждении.

После завершения процесса кристаллизации реакционную массу из ацетилятора перекачивают сжатым азотом на вакуум-фильтр. Маточник по утепленной алюминиевой трубе поступает в сборник, в котором хранится и используется при следующей загрузке. Сборник обогревают, чтобы предотвратить в нем кристаллизацию. На вакуум-фильтре продукт тщательно отжимают от маточника, и затем переносят на центрифугу. Там аспирин промывают уксусной кислотой, а после подогретой дистиллированной водой из мерника. Проводят проверку на содержание свободной салициловой кислоты, окраска должна быть не выше эталона. Выход продукта составляет примерно 90 %.

Отжатый аспирин сушат при температуре 60-65 °С в течение 46-48 ч. Затем высушенный продукт поступает для просеивания на вибрационное медное или шелковое сито. Комки растирают на валках. Отсев (в количестве 0,5 %) поступает на переработку. Готовый продукт ссыпают в ящики. Проводится анализ, отвечающий требованиям Государственной фармакопеи, а затем препарат фасуют в пакеты по 5 кг [26].

В ходе технологического процесса АСК представлены все виды контроля качества: входной контроль сырья для салициловой кислоты и уксусного ангидрида, межоперационный контроль в процессе производства – определение на свободную салициловую кислоту и контроль качества готовой продукции для ацетилсалициловой кислоты.

4 Характеристика сырья и вспомогательных материалов

Техническая салициловая (2-оксибензойная) кислота имеет структурную формулу, представленную на рисунке 7.

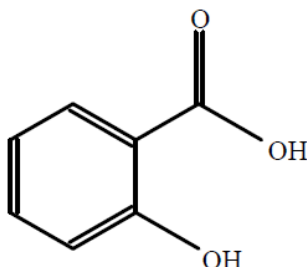


Рисунок 7 – Структурная формула салициловой кислоты

Относительная молекулярная масса (по международным атомным массам 1987 г.) - 138,12.

Техническая салициловая кислота применяется как полупродукт в анилино-красочной, фармацевтической, парфюмерной и других отраслях промышленности.

Технические требования:

1.1. Техническая салициловая кислота должна быть изготовлена в соответствии с требованиями настоящего стандарта по технологическому регламенту, утвержденному в установленном порядке.

1.2. В зависимости от области применения техническую салициловую кислоту изготавливают двух марок: А и Б.

Салициловую кислоту марки А применяют для изготовления только лекарственных средств, марки Б – для других целей.

По физико-химическим показателям техническая салициловая кислота марки А должна соответствовать требованиям и нормам, указанным в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели салициловой кислоты марки А

Наименование показателя	Норма
Внешний вид	Кристаллический порошок от светло-розового до светло-бежевого цвета
Массовая доля салициловой кислоты, %, не менее	99,5
Температура начала плавления высушенного продукта, °С, не ниже	157,3
Массовая доля воды, %, не более	0,2
Массовая доля фенола, %, не более	0,05
Массовая доля золы, %, не более	0,3
Оптическая плотность раствора салициловой кислоты в серной кислоте при длине волны не более:	
440 нм	0,1
400 нм	Не нормируется

2. По согласованию с потребителем для марки А оптическая плотность раствора салициловой кислоты в серной кислоте при длине волны 440 нм допускается не более 0,2.

3. Определение оптической плотности раствора салициловой кислоты в серной кислоте при длине волны 400 нм обязательно, результаты должны быть указаны в документе о качестве.

Требования безопасности:

1. Техническая салициловая кислота – горючее вещество. Температура самовоспламенения 545 °С. Пылевоздушная смесь взрывоопасна. Нижний концентрационный предел воспламенения – 50 г/м.

При загорании следует тушить тонкораспыленной водой, химической и воздушно-механической пеной.

2. Техническая салициловая кислота – вещество умеренно опасное (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007). Действует на нервную и дыхательную системы, печень и кровь. Кумулятивные свойства выражены умеренно. Обладает

сильным раздражающим действием на кожу, слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей. Возможно проявление аллергенного действия.

Помещения, где проводят работы с веществом, должны быть оборудованы общеобменной вытяжной вентиляцией, места возможного пыления – местными вентиляционными отсосами. Технологический процесс должен быть механизирован. Защита окружающей среды должна быть обеспечена тщательной герметизацией технологического оборудования, очисткой загрязнения сточных вод. Газообразные отходы должны подаваться на локальное улавливание, жидкие отходы – на биохимическую очистку. Твердые отходы производства должны направляться в шламонакопитель и обезвреживаться в соответствии с действующими санитарными правилами «Порядок накопления, транспортировки, обезвреживания и захоронения токсичных промышленных отходов» № 3183 от 29.12.84.

3. При работе с салициловой кислотой необходимо применять индивидуальные средства защиты по ГОСТ 12.4.103 и ГОСТ 12.4.011. При попадании продукта на кожу и слизистые его следует удалять водой [27].

Технический уксусный ангидрид $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ – бесцветная, прозрачная, легковоспламеняющаяся жидкость с резким запахом. Структурная формула представлена на рисунке 8.

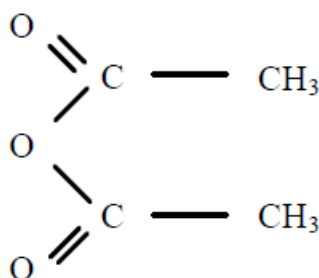


Рисунок 8 – Структурная формула уксусного ангидрида

Молекулярная масса (по международным атомным массам 1971 г.) - 102,09.

Технические требования:

1. Технический уксусный ангидрид изготавливают в соответствии с требованиями настоящего стандарта по технологическому регламенту, утвержденному в установленном порядке. По физико-химическим показателям технический уксусный ангидрид должен соответствовать требованиям и нормам, указанным в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели технического уксусного ангидрида

Наименование показателя	Норма	
	Высший сорт ОКП 24 1841 0320	1-й сорт ОКП 24 1841 0330
Внешний вид и цвет	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Массовая доля уксусного ангидрида, %, не менее	98,5	97,0
Расход марганцовокислого калия, мг КМnO/100 см продукта, не более	50	50
Массовая доля хлоридов (Cl), %, не более	0,0001	0,0001
Массовая доля тяжелых металлов, (Pb), %, не более	0,0001	0,0001
Содержание веществ, окисляемых двуххромокислым калием, см, раствора тиосульфата натрия концентрации 0,1 моль/дм, не более	7,0	7,0
Проба с серной кислотой	Окраска раствора не интенсивнее окраски раствора сравнения	Окраска раствора не интенсивнее окраски раствора сравнения
Массовая доля железа (Fe), %, не более	0,0001	0,0001
Массовая доля нелетучего остатка, %, не более	0,01	0,01

Требования безопасности:

1. Температура вспышки уксусного ангидрида 40 °С, температура самовоспламенения 360 °С.
2. По степени воздействия на организм уксусный ангидрид относится к 3-му классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76.
3. При работе с уксусным ангидридом необходимо применять средства индивидуальной защиты органов дыхания, зрения и кожных покровов.
4. Все рабочие помещения должны быть оборудованы общей и местной приточно-вытяжной вентиляцией [28].

Согласно нормативным документам входной контроль сырья для салициловой кислоты и уксусного ангидрида, а также межоперационный контроль на свободную салициловую кислоту предусматривает нормы содержания салициловой кислоты 99,5 %, фенола – не более 0,05 %.

5 Контроль качества ацетилсалициловой кислоты

Контроль качества ацетилсалициловой кислоты осуществляется в соответствии с фармакопейной статьей ФС.2.1.0006.15 по показателям, представленным в таблице 7 [29].

Таблица 7– Контроль качества ацетилсалициловой кислоты

Характеристика	Описание
1	2
Описание	Белый или почти белый кристаллический порошок.
Растворимость	Легко растворяется в 96 % спирте, растворим в хлороформе, мало растворим в воде.
Подлинность	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$, соответствует спектру стандартного образца ацетилсалициловой кислоты. 2. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,007 % раствора субстанции в хлороформе в области 260 - 350 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм. 3. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе серной кислоты в области 220 - 350 нм имеет максимумы поглощения при 228 нм и 276 нм и минимум поглощения при 257 нм. 4. После кипячения 0,5 г субстанции в течение 3 мин с 5 мл раствора натрия гидроксида, охлаждения и нейтрализации разведенной серной кислотой должен образоваться кристаллический белый осадок. Если к осадку добавить 0,1 мл раствора хлорида железа(III) раствор должен окраситься в фиолетовый цвет. 5. При добавлении к 0,2 г субстанции 0,5 мл концентрированной серной кислоты и 0,1 мл воды должен быть запах уксусной кислоты. Если к раствору добавить 0,1 мл формалина должно произойти окрашивание в розовый цвет.

Продолжение таблицы 7.

1	2
Родственные примеси	Определение проводят методом ВЭЖХ. Хлориды - не более 0,004 %. Сульфаты – Не более 0,02 %. Потеря в массе при высушивании – не более 0,5 %. Сульфатная зола – не более 0,1 %. Тяжелые металлы – не более 0,002 %.
Количественное определение	Берут точную навеску (около 0,5 г) и растворяют в спирте 96%, который предварительно охладили до 8 – 10 °С и нейтрализовали по фенолфталеину. Титруют гидроксидом натрия 0,1 М до появления розовой окраски (индикатор – раствор фенолфталеина 1%). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты.

6 Характеристика готовой продукции

Согласно фармакопейной статье ФС.2.1.0006.15, ацетилсалициловая кислота – это белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха или со слабым запахом. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе, мало растворим в воде.

Структурная формула ацетилсалициловой кислоты (2-ацетилоксибензойная кислота $C_9H_8O_4$) представлена на рисунке 9 [29].

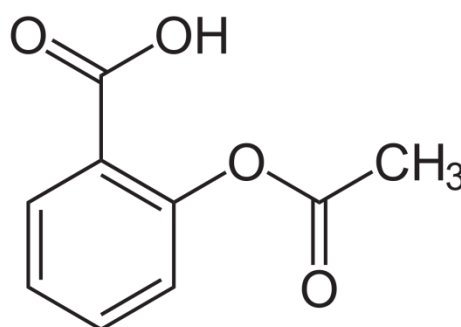


Рисунок 9 – Структурная формула ацетилсалициловой кислоты

Описание таблеток «Ацетилсалициловая кислота» согласно инструкции: таблетки белого цвета, слегка мраморные, без запаха или со слабым характерным запахом, плоскоцилиндрические с риской и фаской [30].

Физико-химические свойства:

- краткая химическая формула: $C_9H_8O_4$;
- молекулярная масса: 180,2;
- температура плавления: 133 - 138 °С;
- константа диссоциации: $K_a = 3,7$.

При нагревании с гидроксидом натрия в водном растворе ацетилсалициловая кислота гидролизуеться до салицилата натрия и ацетата натрия (рисунок 10) [31].

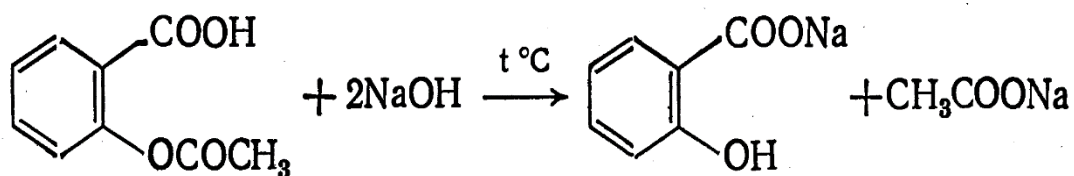


Рисунок 10 – Схема реакции гидролиза ацетилсалициловой кислоты

Одна часть ацетилсалициловой кислоты растворяется в:

- 300 частях воды;
- 20 частях эфира;
- 17 частях хлороформа;
- 7 частях 96% этанола [32].

Таким образом, контроль качества готовой продукции для ацетилсалициловой кислоты предусматривает наличие родственной примеси – салициловой кислоты не более 0,1%, хлоридов не более 0,004 %, сульфатов не более 0,02 %, тяжелых металлов не более 0,002 %.

7 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для всех исследований отбирали по три представительных пробы для каждого вида анализа.

Результаты экспериментов обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Оценку наличия промахов считали по формуле 7.4.

$$Q = \frac{|x_{\text{сомн}} - x_{\text{ближ}}|}{x_{\text{max}} - x_{\text{min}}}, \quad \text{где} \quad (7.4)$$

$x_{\text{сомн}}$ – сомнительное значение;

$x_{\text{ближ}}$ – значение ближайшее к сомнительному;

$(x_{\text{max}} - x_{\text{min}})$ – размах выборки.

Значения всех величин рассчитывали как средние значения и их стандартные ошибки. Стандартные отклонения считали по формуле 7.1.

$$S = \frac{\sqrt{\frac{x - x_i}{n-1}}}{n-1}, \quad \text{где} \quad (7.1)$$

x – среднее значение;

x_i – i -тая величина;

n – количество измерений.

Относительное стандартное отклонение рассчитывали по формуле 7.2.

$$S_r = \frac{S}{x}. \quad (7.2)$$

Доверительный интервал оценивали с помощью формулы 7.3.

$$\delta = \frac{t_{0,95} * S}{n}, \quad \text{где} \quad (7.3)$$

$t_{0,95}$ – критерий Стьюдента ($P < 0,05$).

7.1 Качественный анализ органических примесей

7.1.1 Качественный функциональный анализ таблеток

«Ацетилсалициловая кислота» на содержание фенола

В соответствии с фармакопейной статьей «ФС.2.1.0042.15», фенол – это органическое соединение, молекула которого имеет одно ароматическое ядро и одну гидроксильную группу. В основе функционального анализа лежит реакция взаимодействия его с хлоридом железа (III) (рисунок 11). Образуется комплексное соединение, интенсивно окрашенное в фиолетовый цвет [33].

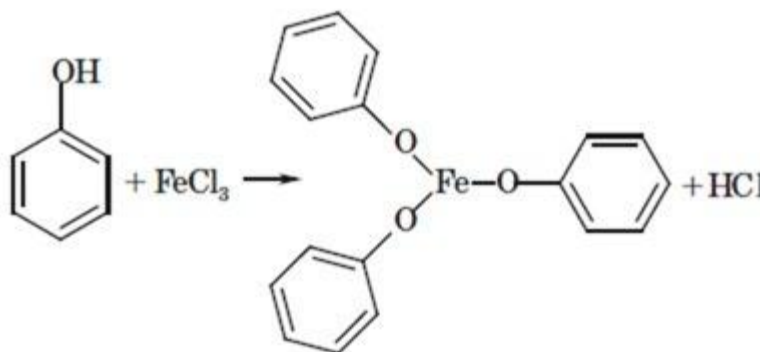


Рисунок 11 – Схема реакции взаимодействия фенола с хлоридом железа (III)

Таблетки ацетилсалициловой кислоты растерли в ступке и прилили 50 мл дистиллированной воды. Полученный раствор прокипятили, после его охлаждения профильтровали. К полученному фильтрату (3 мл) прилили 1 мл раствора хлорида железа (III). Наблюдали интенсивное фиолетовое окрашивание (Приложение А).

Исходя из эксперимента сделали вывод о возможном присутствии фенола в таблетках ацетилсалициловой кислоты.

7.1.2 Качественный анализ методом ИК-спектроскопии

Анализ проводили на фурье-спектрометре ФСМ 1201 (Приложение Б). С помощью вакуумного пресса изготовили 2 тонкие таблетки из бромида калия, на одну из которых прикапывали экстракт таблеток «Ацетилсалициловой кислоты», приготовленный ранее (описано в п 7.1.1. «Качественный функциональный анализ») (Приложение В). Таблетки помещали в кюветный отсек спектрометра. На компьютере регистрировали показания. Идентификацию функциональных групп осуществляли путем сопоставления зарегистрированных в ходе анализа характеристических пиков, соответствующих поглощению частот, с корреляционными таблицами характеристических частот [34].

Анализ методом ИК-спектроскопии показал присутствие группы –ОН и ароматического кольца (рисунок 12).

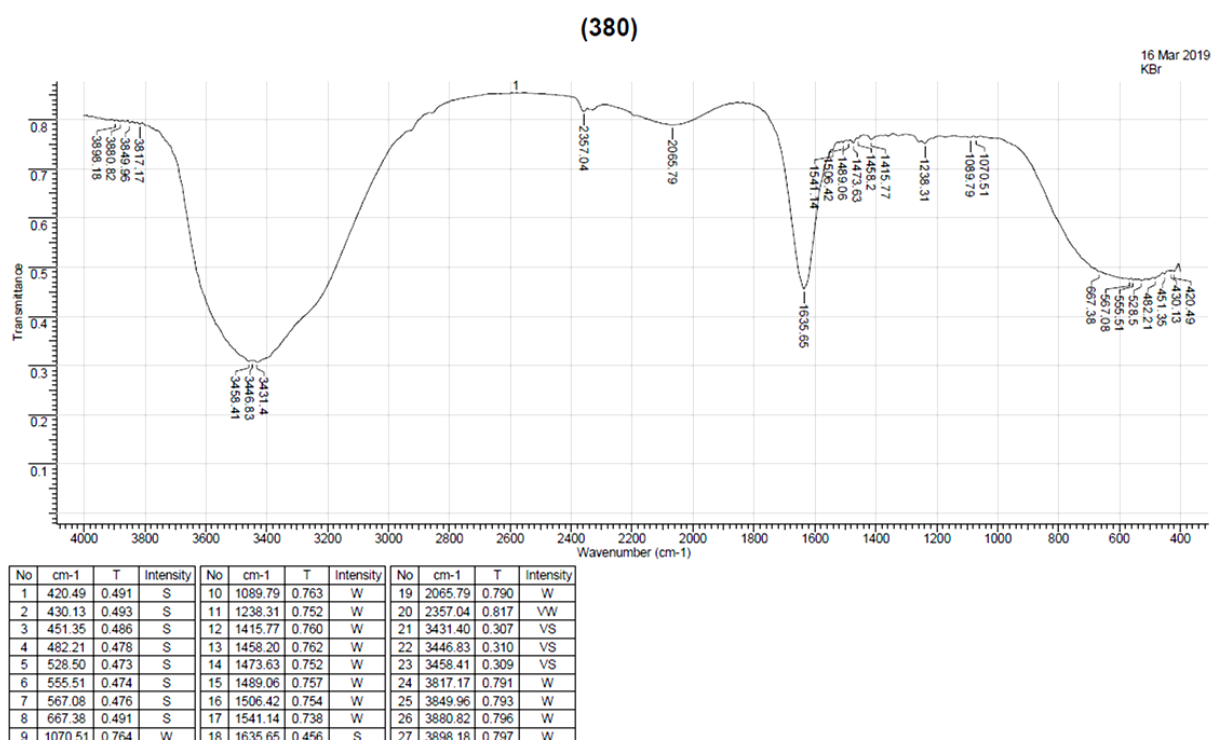


Рисунок 12 – Вид ИК-спектра

7.1.3 Качественный анализ методом хромато-масс спектрометрии

Исследование проводили на газовом хроматографе «Agilent 6890N» с масс-селективным детектором «MSD 5975» (Приложение Г).

Условия анализа:

- колонка - кварцевая капиллярная «HP-5MS» (30 м x 0,25 мм);
- температура инжектора – 250 °С;
- температура интерфейса детектора – 300 °С; детектор в режиме электронного удара – 70 эВ;
- программирование температуры колонки: 1) выдержка при 100 °С в течение 3 минут, 2) до 300 °С со скоростью 15 °С/мин, выдержка при конечной температуре 300 °С – 20 минут;
- газ-носитель - гелий;
- поток газа-носителя через колонку – 1,0 мл/мин;
- объем вводимой пробы - 1 мкл;
- пробу вводили с делением потока 1:40.

Исследование проводили в режиме регистрации по полному ионному току; сканирование осуществляли в интервале от 35 до 550 а.е.м. Идентификацию компонентов осуществляли путем сопоставления зарегистрированных в ходе анализа параметров удерживания на хроматограмме (рисунок 13) и масс-спектров со спектрами из электронной библиотеки с использованием программного обеспечения прибора.

В результате исследования на хроматограмме вещества зарегистрирован пик, масс-спектр которого соответствует масс-спектру фенола (рисунок 14).

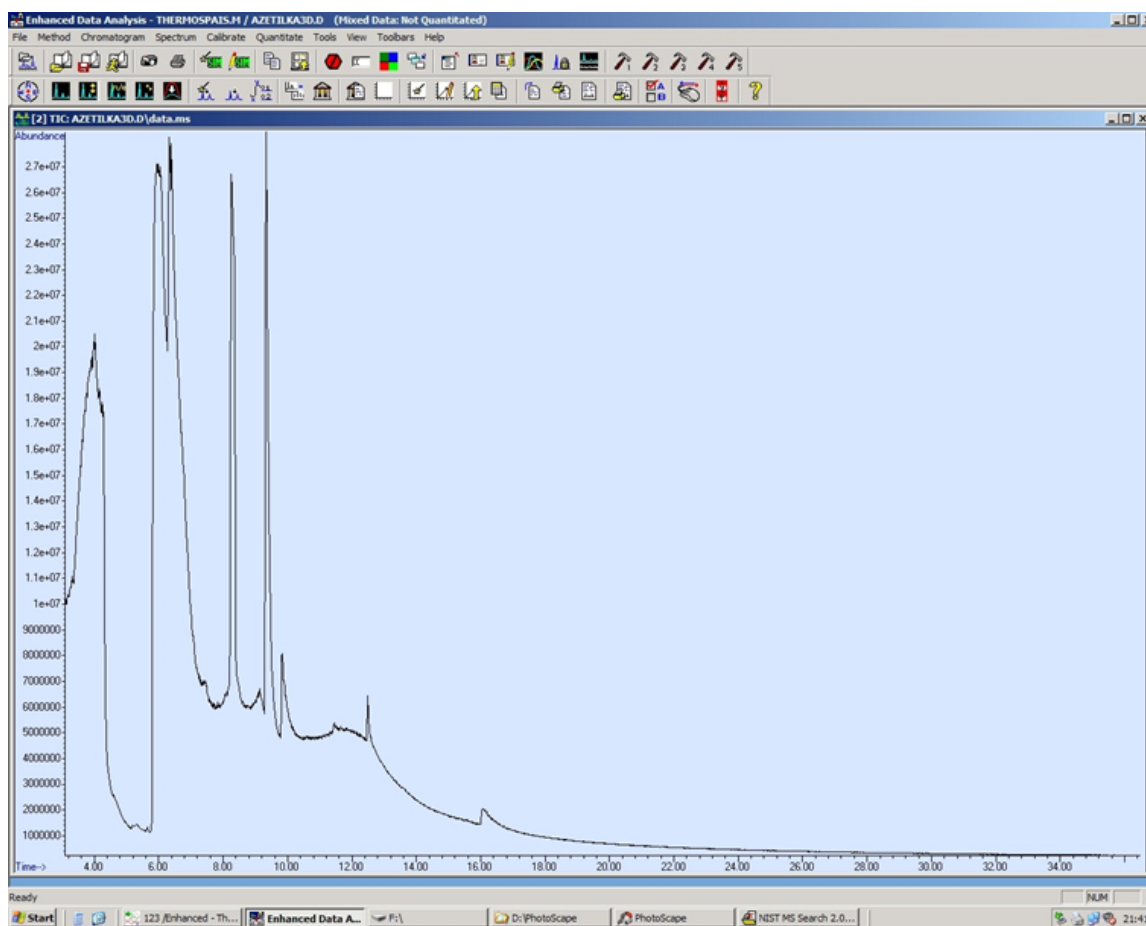


Рисунок 13 – Вид хроматограммы

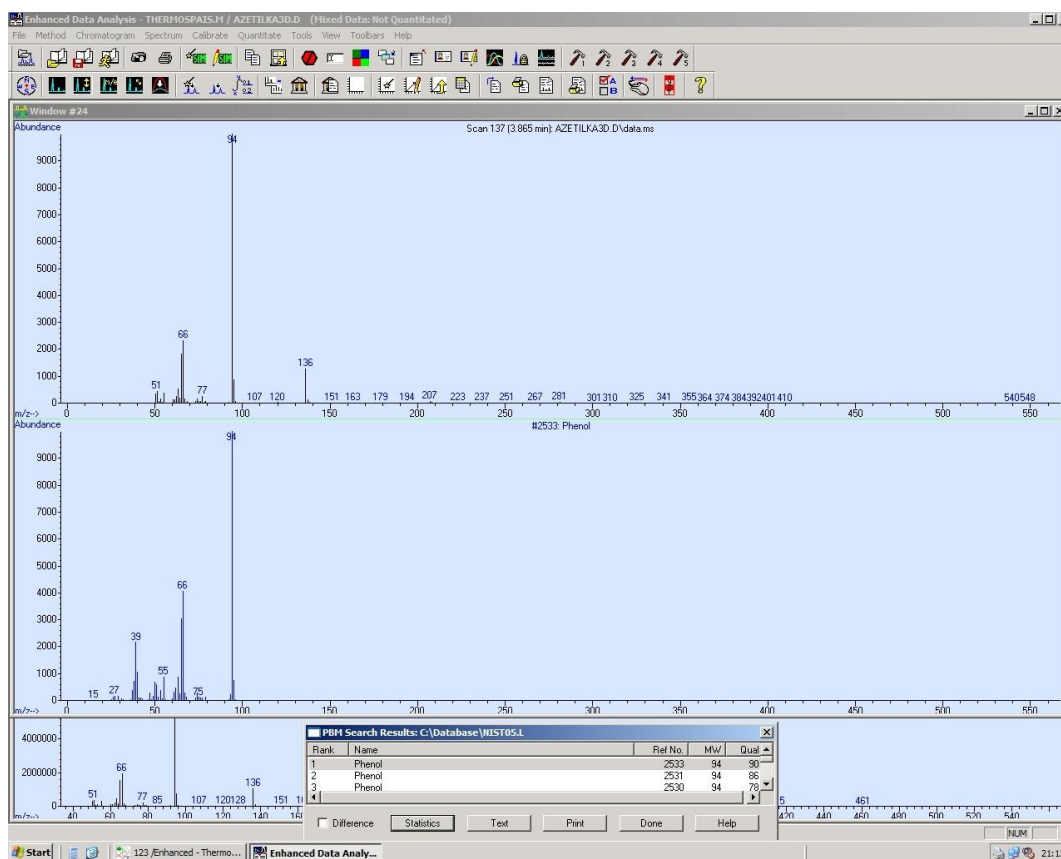


Рисунок 14 – Вид сопоставленных масс-спектров (вверху – масс-спектр анализируемого вещества; внизу – масс-спектр фенола из программного обеспечения прибора)

Таким образом, в результате качественного анализа методами ИК-спектроскопии, хромато-масс спектрометрии и анализа органических примесей установлено наличие фенола в исследуемых таблетках «Ацетилсалициловая кислота».

7.2. Количественный анализ

7.2.1 Количественный анализ методом окислительно-восстановительного титрования

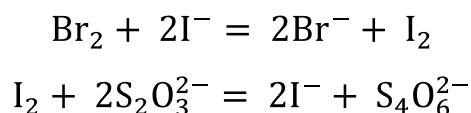
Определение фенола методом окислительно-восстановительного титрования основано на том, что в анализируемый раствор вводится избыток бромат-бромидной смеси, которая в кислой среде выделяет свободный бром:



Бром, который образуется в результате реакции, реагирует с фенолом:



После прибавлении к этому раствору избытка иодида калия, бром, который не прореагировал в ходе реакции, окисляет иодид до йода. После чего йод титруют стандартным раствором тиосульфата натрия:



Реактивы. Тиосульфат натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 0,2 М раствор. Бромат-бромидная смесь (в колбе на 500 мл растворяют 0,334 г KBrO_3 и 1,2 г KBr в дистиллированной воде и доводят до метки). Соляная кислота концентрированная HCl . Крахмал, 0,5%-й раствор. Иодид калия KI (к).

Посуда. Колба мерная на 500 мл. Колба коническая на 250-300 мл. Цилиндр мерный на 20 мл. Пипетки на 10 и 20 мл. Бюретка на 25 мл.

Выполнение работы.

Для приготовления рабочего раствора 10 таблеток, массой 6,00 г растерли в ступке, взяли навеску, массой 4,190 г и прилили дистиллированной воды,

объемом 50 мл (Приложение Д). Раствор нагрели на плите в течение 3 минут, после остудили до комнатной температуры; экстракт профильтровали в колбу на 200 мл, довели объем до метки дистиллированной водой (Приложение Е).

В коническую колбу для титрования отобрали пипеткой 10 мл полученного раствора. Прибавили 12 мл (пипеткой) бромат-бромидной смеси, 5 мл концентрированного раствора соляной кислоты, закрыли пробкой и оставили на 30 минут. Затем прибавили 1 г иодида калия, взвешенного на технических весах, и снова закрыли пробкой. Через 5 минут титровали выделившийся йод раствором тиосульфата натрия, прибавляя 2-3 мл раствора крахмала в конце титрования, в тот момент когда окраска раствора становилась светло-желтой. Титрование продолжали до исчезновения синей окраски раствора.

Определение общей массы брома, выделяющейся из бромат-бромидного раствора, выполнили следующим образом.

В коническую колбу для титрования прилили 10 мл дистиллированной воды, прибавили 12 мл бромат-бромидной смеси, 5 мл концентрированной соляной кислоты. Закрыли пробкой и выдержали 30 минут. После добавили 1 г иодида калия и через 5 минут оттитровали выделившийся йод тиосульфатом натрия.

Концентрацию фенола (мг/л) рассчитывают по формуле 7.5.

$$\frac{\quad}{\quad} \quad \text{где} \quad (7.5)$$

$m(1/6 \text{C}_6\text{H}_5\text{OH})$ – молярная масса эквивалента фенола;

$V_{\text{пр}}$ – объем пробы, взятый для анализа [35].

Анализ результатов титрования представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты количественного анализа методом окислительно-восстановительного титрования

№ пробы	Объем титранта, мл		Количество фенола, мг/л				Масса фенола в экстракте, мг	Содержание фенола в таблетке, %			
	Проба	Стандарт	Проба	Среднее значение	P < 0,05			Проба	Среднее значение	P < 0,05	
					S	$\delta_{p,t}$				S	$\delta_{p,t}$
1	11,2000	13,4000	13,8072	14,0164	0,3627	0,9005	2,7614	0,0659	0,0669	0,0017	0,0042
2	11,3000	13,5000	13,8072				2,76,14	0,0659			
3	11,1000	13,5000	14,4348				2,8870	0,0689			

В результате исследования методом окислительно-восстановительного титрования было установлено содержание фенола $14,0164 \pm 0,9005$ мг/л, что в пересчете на массовую долю составило $0,0669 \pm 0,0042$ %.

7.2.2 Количественный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием

Определение фенола методом ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Agilent Technologies 1220, оборудованном УФ-спектрофотометрическим детектором с использованием колонки ZORBAX Eclipse Plus C18 (4.6× 100 мм) (Приложение Ж). Образцы исследовали при оптимальных условиях: длина волны составила 280 нм, объем вводимой пробы составил 50 мкл, скорость потока 1 мл/мин. Обработывали данные в программе LC 1220 OpenLAB online. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил с водой в соотношении (8:2) подкисленный ортофосфорной кислотой.

Точную навеску таблеток «Ацетилсалициловая кислота», массой 1,00 г взвешивали на аналитических весах и переносили в колбу со шлифом, далее прибавляли 20 мл дистиллированной воды. Полученный раствор фильтровали при помощи вакуумного фильтра. Экстракт помещали в мерную колбу, объемом 25 мл, раствор доводили до метки. После чего производили хроматографирование [29].

Содержание фенола в лекарственном средстве находили методом абсолютной градуировки. Для этого прокалывали серию фенола различной концентрации, и по полученным данным строили градуировочный график (рисунок 15). Затем, по методу наименьших квадратов находили уравнение для расчета содержания фенола в таблетках «Ацетилсалициловая кислота».

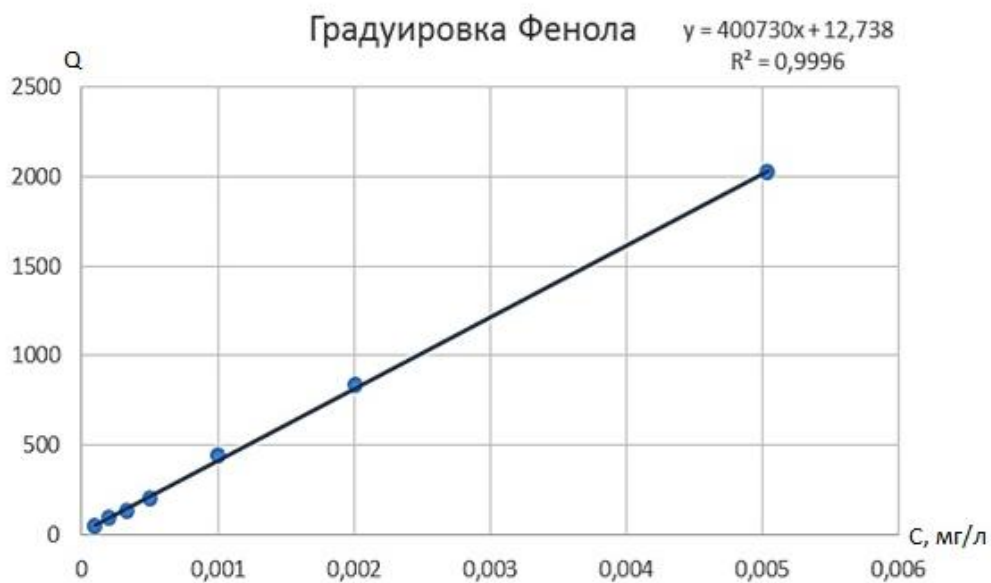


Рисунок 15 – Градуировочная зависимость площади пика от концентрации фенола

Уравнение, которое описывает эту зависимость, имеет вид:

$$Q = 400730 \cdot C + 12,738, \quad \text{где} \quad (6.2)$$

Q – площадь пика (мм^2);

C – массовая концентрация фенола (мг/л).

Результаты анализа представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты количественного анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

№ пробы	Площадь пика, мм ²	Количество фенола, мг/л				Масса фенола в экстракте, мг	Содержание фенола в таблетке, %			
		Проба	Среднее значение	P < 0,05			Проба	Среднее значение	P < 0,05	
				S	δ _{p,t}				S	δ _{p,t}
1	3660	9,1015	9,2203	0,1025	0,2545	0,2275	0,0228	0,0230	0,0163	0,0405
2	3721	9,2538				0,2314	0,0231			
3	3738	9,2962				0,2324	0,0232			

В результате исследования методом ВЭЖХ было установлено содержание фенола $9,2203 \pm 0,2545$ мг/л, что в пересчете на массовую долю составило $0,0230 \pm 0,0405$ %.

8 Обсуждение результатов

Известно, что лекарственные препараты ацетилсалициловой кислоты внесены в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год». К продаже они разрешены без рецепта. Чаще всего таблетки «Ацетилсалициловая кислота» приобретаются без инструкции, так как препарат обычно выпускается в блистерах поштучно. Наблюдаются случаи употребления препарата бесконтрольно.

В результате исследований таблеток «Ацетилсалициловая кислота» количественный анализ показал содержание в них фенола $0,0669 \pm 0,0042$ %, методом окислительно-восстановительного титрования, $0,0230 \pm 0,0405$ % методом ВЭЖХ.

Фенол – это старейшее из известных дезинфекционных средств. Допустимые концентрации фенолов в водоемах чрезвычайно малы – 0,001 мг/л. Он токсичен, весьма едок, является сильным ирритантом, под его воздействием сворачиваются белковые вещества. Кроме того, действие фенола канцерогенно, он легко образует соединения с другими веществами, присутствующими в организме человека, проявляя негативное действие спустя много лет после попадания в организм [36]. Первым на воздействие фенола реагирует головной мозг, затем нервная система, кожные покровы и органы дыхания.

Для здорового человека смертельная доза фенола составляет 14 мг/кг [37], токсическая доза – 0,6 мг/кг. [38] Если считать, что нормальная масса взрослого человека в среднем 70 кг, то летальная доза фенола для здорового человека 980 мг, токсическая – 42 мг.

Таким образом, на примере исследования таблеток «Ацетилсалициловая кислота», можно предположить, что в результате употребления препаратов ацетилсалициловой кислоты взрослым здоровым человеком, содержащийся в них фенол не повлияет ни летально, ни токсично на организм. Но может вызвать токсический эффект у людей, имеющих ослабленный иммунитет,

заболевания центральной нервной системы и бесконтрольно употребляющих таблетки. Кроме того, существует вероятность токсического действия таблеток на плод беременных женщин, принимающих препараты ацетилсалициловой кислоты и на новорождённых, вскармливаемых грудным молоком.

Таким образом, для получения максимально комфортных для потребителя препаратов ацетилсалициловой кислоты рекомендуем изменить техническую документацию на входной контроль сырья по показателю «Массовая доля фенола менее 0,05 %» на «Массовая доля фенола менее 0,0050%».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате качественного анализа таблеток «Ацетилсалициловая кислота» методами ИК-спектроскопии, хромато-масс спектрометрии и методом анализа органических примесей обнаружено присутствие фенола.

2. В результате количественного анализа таблеток «Ацетилсалициловая кислота» методами окислительно-восстановительного титрования и высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что содержание фенола составило $0,0669 \pm 0,0042$ % и $0,0230 \pm 0,0405$ % соответственно.

3. Полученные результаты являются основанием для разработки практических рекомендаций для входного контроля качества сырья препаратов ацетилсалициловой кислоты по показателю «Массовая доля фенола менее 0,05 %» на «Массовая доля фенола менее 0,0050%».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 N 1662-р (ред. от 28.09.2018) «О Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года»
2. Самара онлайн. <https://63.ru/text/health/65852661/> (дата обращения 25.04.2019)
3. Парк Гагарина. Электронное периодическое издание. <http://www.parkgagarina.info/index.php/novosti/29438-v-samarskoj-oblasti-vyrosla-smertnost-ot-boleznej-serdtsa-i-sosudov.html> (дата обращения 25.04.2019)
4. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 27.12.2018) "Об обращении лекарственных средств"
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 томах. Том 1: учебное пособие/ М.Д. Машковский. - М.: Новая волна, 2005. - 540с.
6. World Heritage Encyclopedia. http://www.worldheritage.org/articles/Anatomical_Therapeutic_Chemical_Classification_System (дата обращения 25.01.2019)
7. Справочников кодов общероссийских классификаторов. <https://classinform.ru/atc-classifikacija/kod-atc-b01ac06-atcetilsalitsilovaia-kislota.html> (дата обращения 25.04.2019)
8. Champion G.D, Feng P.H., Azuma T. et al. NSAID-induced gastrointestinal damage // *Drugs*, 1997, 53: 6-19.
9. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
10. Insel P.A. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. McGraw-Hill, 1996, 617-657.

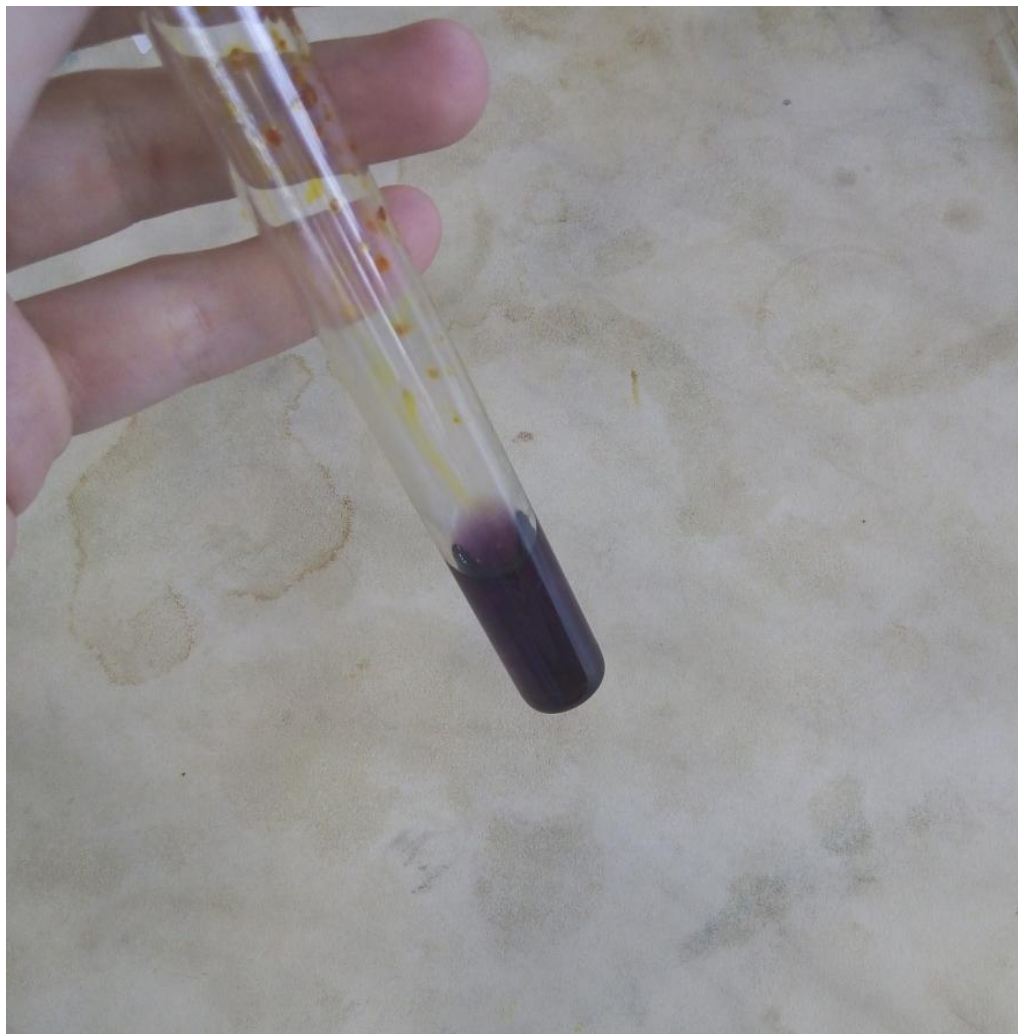
11. Laurence D.R., Bennett P.N. Clinical Pharmacology. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.
12. Приказ Минздрава РФ от 16.07.1997 N 214 "О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)"
13. StudFiles. Файловый архив студентов.
https://studfiles.net/preview/6886665/?hide_navigation=1 (дата обращения 20.01.2019)
14. Елизаров Т.Е. Современные методы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. – М.: МИА, 2008. – 384с.
15. Цитович И.К. Курс аналитической химии. – СПб.: Лань, 2004.-.496 с.
16. Торопов Л.И., Денисова С.А. Аналитическая химия: учебно- методическое пособие / Перм. ун-т; сост. - Пермь, 2007. – 160 с.
17. Сычев К.С. Практический курс жидкостной хроматографии. – КОКОРО, 2013. – 272 с
18. МегаОбучалка. Классификация титриметрических методов.
<https://megaobuchalka.ru/8/813.html> (дата обращения 13.02.2019)
19. Большая Российская энциклопедия. <https://bigenc.ru/chemistry/text/2686690>
(дата обращения 30.03.2019)
20. Сыроватский И.П. Использование окислительно-восстановительных методов для количественного анализа лекарственных средств: учебное пособие/ И.П. Сыроватский, Ю.А. Гончикова; ФГБОУ ВОИГМУ Минздрава России, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск: ИГМУ,2017. –35с.
21. Дмитриевич И.Н., Пругло Г.Ф., Фёдорова О. В., Комиссаренков А.А. Физико-химические методы анализа. Ч.II. Оптические методы анализа: учебное пособие для студентов заочной формы обучения/ СПбГТУРП. - СПб., 2014. – 39 с.
22. Физико-химические методы исследования и анализа: учебное пособие / Е.И. Короткова, Т.М. Гиндуллина, Н.М. Дубова, О.А. Воронова; Томский

- политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. – 168 с.
23. StudFiles. Файловый архив студентов.
<https://studfiles.net/preview/6469675/page:5/> (дата обращения 15.02.2019)
24. StudFiles. Файловый архив студентов.
<https://studfiles.net/preview/2164757/page:13/>(дата обращения 17.02.2019)
25. MedTeory. Медицинская теория. <http://www.medteory.ru/mters-1298-1.html>
(дата обращения 25.02.2019)
26. Майофис Л.С. Технология химико-фармацевтических препаратов — Л.: МЕДГИЗ, 1968. — 539 с.
27. ГОСТ 624-70 Кислота салициловая (2-оксибензойная) техническая. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3)
28. ГОСТ 21039-75 (СТ СЭВ 2962-81) Ангидрид уксусный технический. Технические условия (с Изменениями N 1, 2)
29. ФС.2.1.0006.15 Ацетилсалициловая кислота
30. Medi.ru Подробно о лекарствах. https://medi.ru/instrukciya/atsetilsalitsilovaya-kislota_6738/ (дата обращения 17.02.2019)
31. Felter, H. and Lloyd, J. King's American Dispensatory. 1898.
32. Исследования. Ацетилсалициловая кислота. <http://zodorov.ru/issledovaniya-v2.html?page=13> (дата обращения 20.02.2019)
33. ФС.2.1.0042.15 Фенол
34. Сайдов Г.В., Свердлова О.В., Боярская И.А. Практические задачи и упражнения по молекулярной спектроскопии. Учебное пособие. – СПб.: ВВМ, 2009. – 94с.
35. Васильев В.П. Аналитическая химия. Лабораторный практикум: Пособие для вузов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Дрофа, 2004. – 416с.
36. A Toxicological Profile for Phenol, Draft for Public Comment was released in October 2006. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine/Applied Toxicology Branch 1600 Clifton Road NE Mailstop F-32 Atlanta, Georgia 30333

37. Кузнецов А.Е., Градова Н.Б. Научные основы экобиотехнологии / Учебное пособие для студентов. – М.: Мир, 2006. – 504 с.: ил.
38. Агентство по охране окружающей среды США. <https://www.epa.gov> (дата обращения (30.04.2019))

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Вид качественного функционального анализа таблеток «Ацетилсалициловая кислота» на содержание фенола.



ПРИЛОЖЕНИЕ Б
Вид фурье-спектрометра ФСМ 1201.



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Вид вакуумного пресса для изготовления таблеток для качественного анализа методом ИК-спектроскопии.



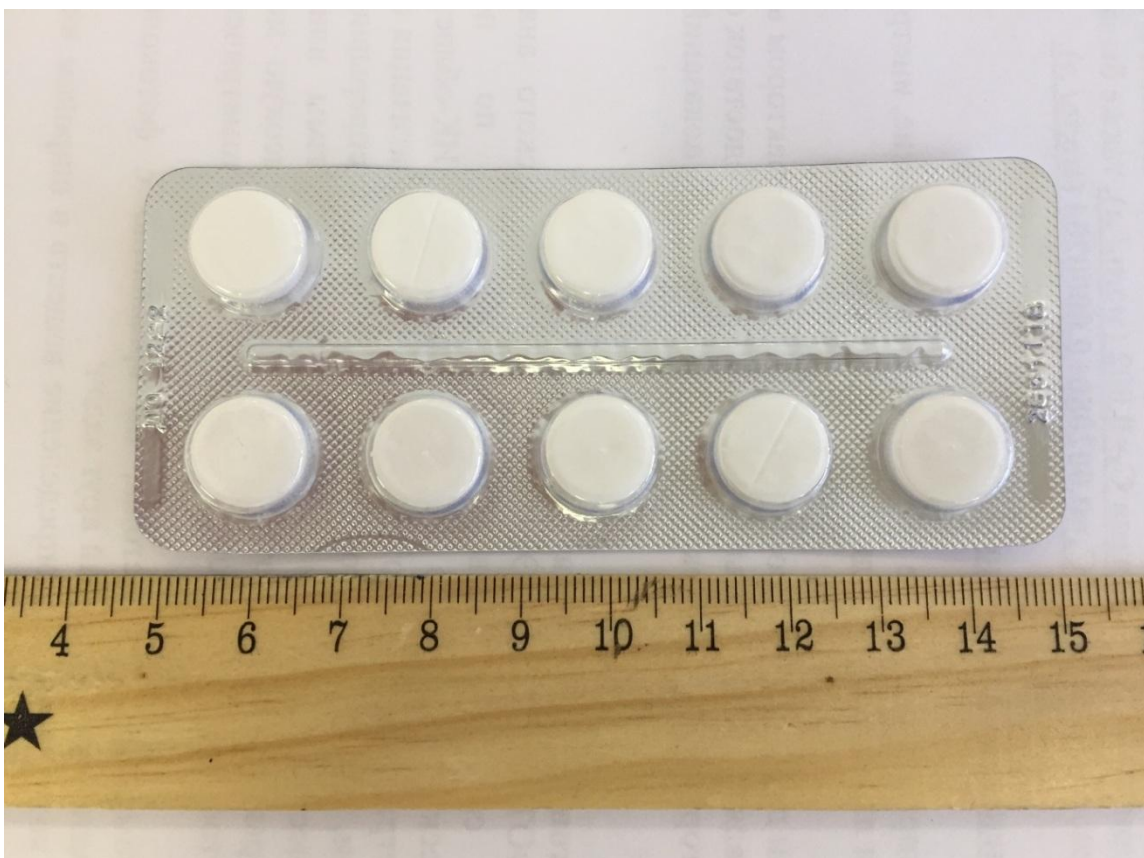
ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Вид газового хроматографа «Agilent 6890N» с масс-селективным детектором «MSD 5975».



ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Вид таблеток «Ацетилсалициловая кислота», взятых для анализа.



ПРИЛОЖЕНИЕ Е
Вид вакуумного фильтра.



ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Вид жидкостного хроматографа Agilent Technologies 1220.

