

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВОДЫ В БИСОПРОЛОЛА ФУМАРАТЕ

с использованием кулонометрического титратора по Карлу Фишеру SKF SILab

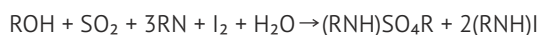
## Введение

Бисопролола фумарат – β-адреноблокирующее средство, широко применяющееся в кардиологической практике. Показаниями для назначения бисопролола являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма. Бисопролол входит в «Перечень важнейших лекарств ВОЗ», необходимых для базовой системы здравоохранения. Бисопролола фумарат представляет собой белый или почти белый, слегка гигроскопичный порошок с температурой плавления 39 °С.

Для фармацевтических субстанций (ФС) и лекарственных средств (ЛС) остро стоит вопрос контроля содержания воды. Это связано с тем, что повышенная влажность может вызывать побочные реакции на протяжении срока хранения ФС и ЛС.

## Метод

При титровании по методу Карла Фишера определение воды происходит достаточно быстро и селективно, летучие соединения не участвуют в реакции. Причем определяется как свободная, так и химически связанная вода, которая участвует в обобщенной реакции:



Таким образом, использование титрования по Карлу Фишеру для определения содержания воды позволяет значительно сократить время, затрачиваемое на анализ, а также повысить его точность и правильность. Трудоемкость выполнения кулонометрического титрования по сравнению с высушиванием можно частично нивелировать, используя кулонометрический титратор SKF торговой марки SILab. Титратор SKF предельно прост в управлении за счет элементарной конструкции и отсутствия побочных функций, не обязательных для внимания пользователя. В то же время титратор SKF SILab имеет возможность вариации электрических параметров генерирующего электрода, что позволяет адаптировать метод для получения более точных и воспроизводимых результатов. Съемная мембрана генерирующего электрода позволяет мгновенно адаптировать прибор под разные задачи.

## Подготовка пробы

- Анализ производился на кулонометрическом титраторе Фишера SKF марки SILab, оборудованном генерирующим электродом с мембраной. В качестве реактивов использовали анодный раствор производства Акваметрии АКВА М-КУЛОН АГ кат. № 836 и катодный раствор АКВА М-КУЛОН СГ АГ кат. № 840.
- Предварительно путем титрования по Карлу Фишеру определяли содержание

К таким реакциям можно отнести разложение, гидролиз и окисление. Все вышеперечисленное приводит к образованию нежелательных примесей, способных как снизить эффективность ЛС, так и оказать токсическое действие на организм.

Согласно европейской фармакопее при производстве бисопролола фумарата необходим контроль содержания воды. Классическим способом определения влажности ФС является гравиметрическое определение потери в массе при высушивании.

Однако данный метод обладает рядом недостатков и ограничений:

- Времязатратность;
- Возможность определения только свободной воды и лишь частично – химически связанной;

воды в метаноле, используемом в качестве растворителя пробы. Далее точная навеска образца бисопролола фумарата быстро взвешивалась на аналитических весах, перемещалась в парофазную виалу, виалу герметично закручивали крышкой с мембраной. С помощью шприца протыкали мембрану виалы и вводили известное количество метанола. Аккуратно перемешивали раствор до полного растворения образца. Для измерения готовилось две пробы анализируемого образца.

**SILAB**  
Simply Intelligent



## Оборудование

Кулонометрический титратор Фишера SKF марки SILab, оборудованный генерирующим электродом с мембраной.

- Потеря летучих соединений, а для испытуемых с низкой температурой плавления (ниже температуры при высушивании), как у бисопролола фумарата, будут наблюдаться дополнительные потери в результате неминуемого частичного испарения самого образца.

## Примеры задач

- титрование без мембраны для анализа простых проб с анодным реактивом Фишера (низкая себестоимость анализа);
- титрование с мембраной с применением анодного и катодного реактива Фишера для повышения чувствительности при низком содержании воды;
- титрование с мембраной с применением модифицированных анодных и катодных реактивов Фишера для титрования проб, содержащих карбонильные соединения (не совместимы с классическим реактивом Фишера).



## Проведение анализа

Отбирали аликвоты метанола и испытуемого образца, приготовленного согласно разделу «подготовка пробы», с помощью шприца, далее вводили их в ячейку кулонометрического титрования, перемешивали в течение не менее 15 с и запускали титрование. Массы введенных аликвот определяли методом обратного взвешивания на аналитических весах. Каждая проба испытуемого образца измерялась дважды.

№ аликвоты	Масса аликвоты, г	Масса воды в аликвоте, мкг	Концентрация воды в метаноле, %
1	0.8323	301.2	0.0307
2	1.2584	464.0	0.0313
Среднее			0.0310
ОСКО			1.29

## Результаты

В Таблице 1 представлены результаты определения воды в метаноле. Далее полученные значения будут учитываться при определении воды в испытуемых образцах.

Таблица 1 – Результаты определения воды в метаноле

В Таблице 2 представлены результаты определения воды в испытуемом образце. Относительное стандартное отклонение между измерениями аликвот, отобранных из одной виалы, составило 1,10 % и 0,70 %. Относительное стандартное отклонение между результатами анализа двух проб испытуемого образца составило 1,15 %.

№ аликвоты	$M_x$ , г	$M_m$ , г	$M_a$ , г	$M_{H_2O}$ , мкг	$M_{H_2O}$ , %	$M_{H_2O}$ , ppm	ОСКО между аликвотами
1_1	0.5852	4.5210	1.0233	383.7	0.088	875.204	1.10
1_2			1.1401	429.3	0.089	888.980	
2_1	0.5635	4.9190	0.8243	305.7	0.090	899.892	0.70
2_2			1.1555	427.4	0.089	890.982	
Среднее					0.089	888.765	
ОСКО					1.15	1.15	

Таблица 2 – Результаты определения воды в испытуемом образце биспролола фумарата

$M_x$ , г – Масса испытуемого;       $M_a$ , г – Масса аликвоты;       $M_{H_2O}$ , % – Концентрация воды в аликвоте;  
 $M_m$ , г – Масса метанола;       $M_{H_2O}$ , мкг – Масса воды в аликвоте;       $M_{H_2O}$ , ppm – Концентрация воды в пробе.

## Заключение

Результаты показывают, что титратор Карла Фишера SKF марки SIlab обеспечивает высокую воспроизводимость анализа. Время титрования аликвот, содержание воды в которых варьировалось в пределах от 305.7 до 429.3 мкг, не превышало 3-х минут. Титратор SKF способен определять воду от 10 мкг, что актуально при работе с небольшими аликвотами и образцами, ограниченно растворимыми в растворителе. По стоимости кулонометрический титратор по Карлу Фишера SIlab вполне может конкурировать с гравиметрическими влагомерами, при этом имея колоссальные преимущества в селективности и точности определения воды, особенно применительно к низким содержаниям влаги.