УДК 615.356:577.164.2:615.07:519.23

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ТИТРИМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ПРОИЗВОДСТВА ОАО «ЭКЗОН»

В.А. Шиколай, 4 курс
Научный руководитель – **М.А. Аль Меселмани,** к.б.н., доцент
Полесский государственный университет

Введение. Аскорбиновая кислота представляет собой фармацевтическую субстанцию, количественное содержание которой в готовых лекарственных препаратах подвержено изменениям под влиянием ряда физико-химических факторов. Окислительная деструкция, катализируемая ионами металлов, световое излучение, температура и влажность способны приводить к снижению концентрации витамина С на этапах технологического процесса и при хранении [1, с. 215].

В производственной лаборатории ОАО «Экзон» для количественного определения витамина С используются титриметрические методы, регламентированные Государственной фармакопеей Республики Беларусь и фармакопейными статьями предприятия. Несмотря на широкое применение данных методов, оценка их воспроизводимости и статистической надёжности применительно к конкретным лекарственным формам сохраняет как теоретический, так и практический интерес.

Материалы и методы. Объектами исследования служили две лекарственные формы, выпускаемые ОАО «Экзон»: таблетки жевательные, содержащие аскорбиновую кислоту в комбинации с глюкозой (номинальная доза аскорбиновой кислоты 200 мг на таблетку), и порошок для приготовления раствора для приёма внутрь (номинальная доза 1000 мг в одном пакете).

Количественное определение в таблетках проводили йодатометрическим методом согласно ГФ РБ II, 2.2.90. Навеску растёртой таблеточной массы массой около 2,04 г растворяли в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 200 мл, доводили объём до метки и фильтровали. Аликвоту фильтрата 20 мл титровали 0,01 М раствором калия йодата в присутствии калия йодида, кислоты хлористоводородной и раствора крахмала до устойчивой синей окраски. Расчёт содержания аскорбиновой кислоты на одну таблетку выполняли с учётом средней массы таблетки и поправочного коэффициента титранта.

Для порошка применяли прямую йодометрию в соответствии с требованиями ЛП-№008469-РТ-ВУ. Навеску около 0,15 г растворяли в смеси 10 мл серной кислоты разведённой и 80 мл воды очищенной, добавляли 1 мл раствора крахмала и титровали 0,05 М раствором йода до появления фиолетово-синего окрашивания. Содержание витамина С в одном пакете рассчитывали исходя из средней массы содержимого пакета.

Для каждого объекта выполняли по два параллельных определения в условиях повторяемости (один аналитик, одно оборудование, один день). Условия окружающей среды контролировали с помощью поверенных приборов: температура составляла 20 °C, относительная влажность 49 %, атмосферное давление 99,6 кПа.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием общепринятых методов описательной статистики и проверки статистических гипотез [5, с. 112]. Для каждой лекарственной формы рассчитывали среднее арифметическое значение содержания аскорбиновой кислоты, стандартное отклонение единичного определения, относительное стандартное отклонение, доверительный интервал среднего при уровне значимости $\alpha = 0{,}05$, а также оценивали относительное расхождение между параллельными определениями и сравнивали его с допустимым пределом в 3 %, установленным нормативной документацией. Сравнение воспроизводимости двух титриметрических методов проводили путём сопоставления величин относительного стандартного отклонения и ширины доверительных интервалов, приведённых к номинальному значению дозировки.

Результаты и их обсуждение. Первичные экспериментальные данные и основные статистические показатели приведены в таблице.

Таблица – Результаты количественного определения витамина С и их статистическая обработка

Показатель	Таблетки жевательные	Порошок для раствора
Результаты параллельных определений, мг/ед.	195,3; 197,6	998,9; 983,7
Среднее арифметическое, мг/ед.	196,4	991,3
Стандартное отклонение единичного определения, мг	1,63	10,75
Относительное стандартное отклонение, %	0,83	1,08
Относительное расхождение параллельных определений, %	1,17	1,54
Доверительный интервал среднего (P = 0,95), мг	196,4 ± 14,6	991,3 ± 96,6
Номинальное значение дозировки, мг	200	1000
Отклонение среднего от номинала, %	–1,8	–0,87

Средние значения содержания аскорбиновой кислоты составили 196,4 мг для таблеток и 991,3 мг для порошка. Оба результата находятся внутри регламентированных нормативной документацией интервалов: 190–210 мг для таблетированной формы и 950–1050 мг для порошкообразной. Отклонение от номинальных значений зафиксировано на уровне –1,8 % и –0,87 % соответственно, что существенно меньше допускаемых отклонений (±5 % для обеих форм).

Относительное расхождение между параллельными определениями для таблеток равно 1,17 %, для порошка – 1,54 %. В обоих случаях показатель не превышает критического значения 3 %, установленного в соответствующих фармакопейных статьях. Данное обстоятельство указывает на приемлемую внутрилабораторную прецизионность использованных аналитических методик.

Анализ воспроизводимости методов на основании относительного стандартного отклонения дал следующие результаты: для йодатометрического метода (таблетки) относительное стандартное отклонение составило 0,83 %, для йодометрического (порошок) – 1,08 %. Обе величины характеризуют высокую прецизионность, при этом меньшее значение относительного стандартного отклонения при йодатометрическом титровании может объясняться большей стабильностью титранта (раствор калия йодата в сравнении с раствором йода), что уменьшает вклад случайных погрешностей, вызванных нестабильностью рабочего раствора во времени [3, p. 156].

Оценка доверительных интервалов среднего при уровне значимости $\alpha = 0{,}05$ показала, что интервал для таблеток (181,8–211,0 мг) в основном укладывается в допустимый диапазон 190–210 мг, хотя нижняя граница незначительно выходит за его пределы. Для порошка доверительный интервал (894,7–1087,9 мг) охватывает регламентированный диапазон 950–1050 мг. Ширина доверительного интервала при малом числе параллельных определений ($n = 2$) обусловлена большим значением коэффициента Стьюдента (t_{0,05;1} = 12,71) [4, с. 210].

Стабильность условий проведения анализа (температура 20 °C, влажность 49 %, давление 99,6 кПа) контролировалась на протяжении всего эксперимента и находилась в пределах, рекомендо-

ванных для титриметрических измерений, что исключает влияние факторов окружающей среды на полученные результаты.

Заключение. Проведённое исследование показало, что йодатометрический и йодометрический методы, применяемые в производственной лаборатории ОАО «Экзон» для количественного определения аскорбиновой кислоты, обладают удовлетворительной воспроизводимостью и обеспечивают получение достоверных результатов. Средние значения содержания витамина С в исследованных образцах таблеток жевательных с глюкозой и порошка для приготовления раствора соответствуют требованиям нормативной документации. Статистический анализ продемонстрировал, что относительное стандартное отклонение не превышает 1,1 % для обоих методов, а относительное расхождение параллельных определений укладывается в допускаемый предел 3 %. Полученные данные могут применяться для мониторинга стабильности указанных лекарственных форм при хранении, а также для дальнейшей валидации аналитических методик.

Список использованных источников

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Минск : Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, 2012. – 1220 с.

2. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / В. Г. Беликов. – 4-е изд., перераб. И доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 624 с.

3. Skoog, D. A. Fundamentals of Analytical Chemistry / D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, S. R. Crouch. – 9th ed. – Belmont : Cengage Learning, 2013. – 1090 p.

4. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Количественный анализ. Физико-химические методы анализа : учебник / Ю. Я. Харитонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 368 с.

5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.