

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАЗОВЫХ ДИАГРАММ СОСТОЯНИЯ «ЖИДКОСТЬ – ПАР» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА СПИРТОВЫХ НАСТОЕК И ЭКСТРАКТОВ

Миняева О.А., Яруллина Э.А., Трифонова О.В., Ворожейкина А.Р.

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Россия (454092 Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: kanc@chelsma.ru

Показана возможность экспрессного определения содержания этилового спирта в настойках и экстрактах по температуре кипения смеси с использованием фазовой диаграммы состояния «этиловый спирт – вода» в координатах «состав – температура кипения» при содержании этилового спирта в смеси не выше 90 %. Для настоек и экстрактов, изготовленных на водно-спиртовых смесях, в которых содержание этилового спирта выше 90 %, использование диаграммы состояния «этиловый спирт – вода» для определения содержания этанола нецелесообразно вследствие пологого участка на диаграмме вблизи азеотропной точки. Анализ содержания этилового спирта в настойках и экстрактах одного и того же производителя, но различных годов выпуска позволяет сделать вывод о соблюдении технологии изготовления препаратов и об использовании качественных таро-укупорочных материалов.

Ключевые слова: спиртовые настойки и экстракты, фазовая диаграмма состояния бинарной смеси «этиловый спирт – вода», температура кипения.

USING PHASE DIAGRAM OF THE "LIQUID - VAPOR" FOR DETERMINING THE QUALITY OF ALCOHOLIC TINCTURES AND EXTRACTS

Minyaeva O.A., Yarullina E.A., Trifonova O.V., Vorozheykina A.R.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, street Vorovskiy, 64), e-mail: kanc@chelsma.ru

Possibility of fast determining the content of ethanol in tinctures and extracts at boiling temperature the mixture is demonstrated using the phase state diagram "ethyl alcohol - water" in the coordinates of "composition - boiling temperature" when the content of ethanol in the mixture is not higher than 90 %. For tinctures and extracts manufactured on water-alcohol mixtures, where ethanol content above 90 %, the use of the state diagram "ethyl alcohol - water" for determining the content of ethanol is inexpedient due to the gently sloping part in the diagram near the azeotropic point. Analysis of the content of ethanol in tinctures and extracts of the same manufacturer, but different years of manufacture allows to conclude observance of technology manufacturing preparations and the use qualitative packaging and wrapping materials.

Keywords: alcohol tinctures and extracts, phase diagram of the binary mixture of "ethyl alcohol – water", boiling point.

Все настойки, за исключением эфирно-валериановой, приготавливаются на этиловом спирте. В связи с этим вопрос о концентрации этанола, применяемого для извлечения, – это вопрос о качестве настоек. Концентрация этилового спирта для изготовления настоек и экстрактов должна быть подобрана с учетом растворимости действующих веществ. Наряду с этим следует учитывать количество и характер сопутствующих веществ, которые могут параллельно с основными действующими веществами извлекаться из лекарственного растительного сырья. Если в спиртовую вытяжку переходит слишком много сопутствующих веществ, то они могут обуславливать нестойкость препарата при хранении (выпадение осадка) и частичную потерю действующих веществ (адсорбция на поверхности осадка).

Вопросу оптимальной концентрации этилового спирта в настоящее время уделяется

большое внимание. Наряду с двумя устоявшимися концентрациями этилового спирта 70 % и 90 %, которыми чаще всего пользовались в практической работе, был осуществлен перевод производства ряда настоек на 40 %-ный этанол. Очевидно, что нельзя ограничиваться некоторыми «стандартными» концентрациями этанола, а необходимо для каждого вида сырья устанавливать его оптимальную концентрацию. Наряду с качеством получаемых настоек и экстрактов каждые пять или десять сэкономленных процентов концентрации этанола ведут к удешевлению продукции и высвобождению значительных количеств ценного экстрагента [3].

Вопросы оптимизации технологии производства настоек и экстрактов с точки зрения концентрации водно-спиртовых растворов, применяемых для извлечения активных веществ, ведут за собой проблему контроля содержания спирта в настойках и экстрактах.

Современные подходы к анализу и контролю качества лекарственных форм, регламентируемые Государственной Фармакопеей РФ (XII издание), не включают методы фазового анализа. Например, отсутствует детальный фазовый анализ смесей компонентов, составляющих основу суппозиторий [4, 5], и для контроля определяется только температура размягчения суппозиторий [1]. Диаграммы фазовых равновесий в системе «жидкость – пар» использовались в методе контроля содержания этилового спирта в настойках, основанном на определении температуры кипения, который был регламентирован в ГФ более ранних изданий [2]. В настоящее время в соответствии с рекомендациями ГФ XII определение содержания спирта в настойках следует проводить либо методом газовой хроматографии, либо методом дистилляции с последующим пикнометрическим определением плотности отгона и пересчетом на содержание спирта в препарате [1]. Метод определения содержания спирта в настойках по температуре кипения является экспрессным, требует минимального оборудования и является достаточно точным (точность метода в данном случае определяется точностью отсчета по шкале термометра, поскольку температура кипения смеси при постоянном соотношении компонентов есть величина постоянная), тогда как метод газовой хроматографии при его универсальности требует наличия дорогостоящего поверенного оборудования, реагентов для очистки колонок и т.д., а метод дистилляции недостаточно экспрессный.

Целью данного исследования являлось определение содержания этилового спирта в аптечных настойках и экстрактах с использованием фазовых диаграмм состояния бинарной жидкостной системы «этиловый спирт – вода».

Материалы и методы исследования

Для исследований были выбраны следующие аптечные настойки и экстракты различных

производителей и различных серий выпуска:

- 1) настойка мяты перечной; 50 мл; производитель ООО «Гульская фармацевтическая фабрика», Россия, 300004, г. Тула, Торховский проезд, д.10; серия 30913; годен до 09 16; заявленное содержание этилового спирта – 90 %;
- 2) настойка мяты перечной; 50 мл; производитель ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика», Россия, 153007, г. Иваново, ул. Генерала Горбатова, д. 19-а; серия 051013; годен до 10 2016; заявленное содержание этилового спирта – 90 %;
- 3) настойка прополиса; 50 мл; производитель ОАО «Татхимфармпрепараты»; Россия, 420091, г. Казань, ул. Беломорская, 260; серия 221013; годен до 11 16; заявленное содержание этилового спирта – 80 %;
- 4) настойка прополиса; 50 мл; производитель ООО «Гиппократ», Россия, 443012, г. Самара, ул. Охтинская, 10-13; серия 04 10 2012; годен до 11 2015; заявленное содержание этилового спирта – 80 %;
- 5) настойка эвкалипта; 50 мл; производитель ООО «Аптека Фармикон», Россия, 454010, г. Челябинск, ул.Гагарина, 2; серия 21113; годен до 11 2016; заявленное содержание этилового спирта – 70 %;
- 6) настойка эвкалипта; 50 мл; производитель ООО «Гиппократ», Россия, 443012, г. Самара, ул. Охтинская, 10-13; серия 05 12 2012; годен до 01 2018; заявленное содержание этилового спирта – 70 %;
- 7) элеутерококка экстракт жидкий; 50 мл; производитель ЗАО «Вифитех», Россия, 142279, Московская обл., Серпуховский р-н, п. Оболенск, ГНЦ ПМ; серия 09 09 10; годен до 10 14; заявленное содержание этилового спирта – 40 %;
- 8) элеутерококка экстракт жидкий; 50 мл; производитель ЗАО «Вифитех», Россия, 142279, Московская обл., Серпуховский р-н, п. Оболенск, ГНЦ ПМ; серия 02 01 14; годен до 02 18; заявленное содержание этилового спирта – 40 %;
- 9) элеутерококка экстракт жидкий; 50 мл; производитель ООО «Камелия НПП», Россия, 141055, Московская обл., г. Лобня, Научный городок, корп. 8.; серия 11 10 13; годен до 11 17; заявленное содержание этилового спирта – 40 %;
- 10) элеутерококка экстракт жидкий; 50 мл; производитель ООО «ВАТХЭМ-ФАРМАЦИЯ», Россия, 390029, г. Рязань, ул. Строителей, д.39; серия 05 11 10; годен до 12 2014; заявленное содержание этилового спирта – 40 %;
- 11) настойка календулы; 40 мл; производитель ООО «Камелия НПП», Россия, 141055,

Московская обл., г. Лобня, Научный городок, корп. 8; серия 451113; годен до 12.2017; заявленное содержание этилового спирта – 70 %;

12) настойка календулы; 40 мл; производитель ОАО «Кировская фармацевтическая фабрика», Россия, 610000, г. Киров, ул. Московская, 27-а; серия 010114; годен до 02.2017; заявленное содержание этилового спирта – 70 %;

13) настойка календулы; 40 мл; производитель ООО «Гиппократ» Россия, 443012, г. Самара, ул. Охтинская 10-13; серия 03 03 2013; годен до 04.2017; заявленное содержание этилового спирта – 70 %;

14) настойка семян лимонника; 25 мл; производитель ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика», Россия, 170024, г. Тверь, Старицкое шоссе, д.2; серия 10113; годен до 02 2017; заявленное содержание этилового спирта – 95 %;

15) настойка семян лимонника; 25 мл; производитель ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» Россия, 300004, г. Тула, Торховский проезд, д.10; серия 10513; годен до 05 2017; заявленное содержание этилового спирта – 95 %;

16) настойка семян лимонника; 25 мл; производитель ООО «Камелия НПП» Россия, 141055, Московская обл., г. Лобня, Научный городок, корп. 8; серия 031113; годен до 12 2015; заявленное содержание этилового спирта – 95 %;

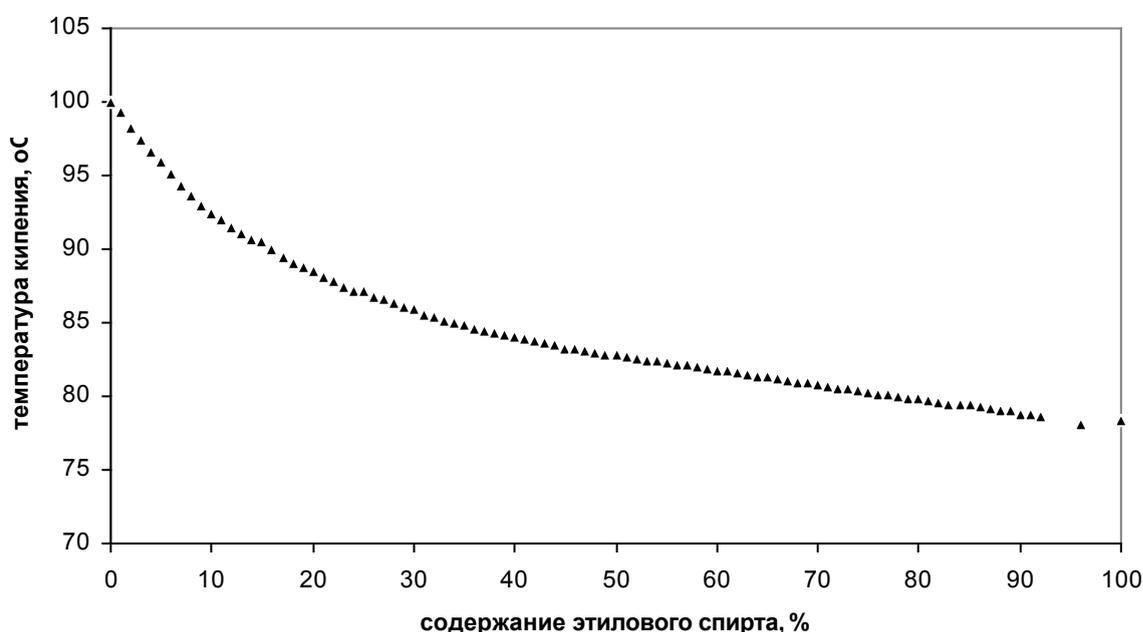
17) настойка семян лимонника; 25 мл; производитель ЗАО «ВИФИТЕХ» Россия, 142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, ГНЦ ПМ; серия 010413; годен до 05 2017; заявленное содержание этилового спирта – 95 %;

В круглодонную трехгорлую колбу для кипячения наливали исследуемую настойку или экстракт, в два боковых отверстия колбы помещали термометр и дефлегматор. Для равномерного кипения в сосуд помещали кусочки пробки (возможно использование капилляров, пемзы или кусочков фарфора). Третье отверстие, предназначенное для залива испытуемых жидкостей, закрывали пробкой. Производили подогрев трехгорлой колбы с настойкой или экстрактом на плитке с асбестовой сеткой. При первых признаках закипания следили за показаниями термометра. Показания становятся постоянными через несколько минут после начала кипения и соответствуют температуре кипения спиртового раствора. Полученный результат приводили к нормальному давлению ($P = 1 \text{ атм} = 101325 \text{ Па} = 760 \text{ мм рт. ст.}$). Для этого вносили поправку на разность между наблюдаемым и нормальным давлением, которая составляет $0,04^\circ$ на 1 мм рт. ст. При давлении ниже нормального поправку прибавляли к измеренной температуре кипения; при давлении выше нормального – вычитали из измеренного значения температуры кипения.

Результаты и их обсуждение

Двухкомпонентная система «этиловый спирт – вода» относится к смесям, имеющим положительные отклонения от закона Рауля и имеющим экстремум на кривых зависимости давления пара от состава смеси. Положительные отклонения от закона Рауля означают, что испарение компонентов из смеси этилового спирта и воды идет легче, чем испарение компонентов идеальной смеси, описываемой законом Рауля [5]. Азеотропная смесь данных компонентов образуется при содержании этилового спирта 96 % и воды 4 % и имеет температуру кипения 78,15 °С.

В ГФ XI издания приведена таблица с температурами кипения водно-спиртовых смесей различного состава. Табличные данные формируют линию испарения жидкостей на диаграмме состояния (рис. 1).



На упаковке настоек и экстрактов указывается содержание этилового спирта в экстрагенте. Содержание этилового спирта в готовой настойке (или в готовом экстракте) может отличаться от заявленного на упаковке в большую сторону, так как лекарственное растительное сырье при экстракции набухает преимущественно за счет воды, в результате чего содержание этанола в смеси увеличивается. Соответственно при анализе на содержание этилового спирта для образцов настоек и экстрактов, изготовленных с соблюдением технологии и с применением качественных таро-укупорочных средств, должны получаться результаты выше заявленных на упаковке. В таблице 1 представлены экспериментальные результаты по определению содержания спирта в настойках и экстрактах по температуре

кипения с помощью диаграммы состояния системы «этиловый спирт – вода».

Таблица 1

разцы настоек и экстрактов	Температура кипения измеренная, °С	Температура кипения, приведенная к нормальному атмосферному давлению, °С	Найденное содержание спирта в настойке или экстракте, %	Содержание спирта, заявленное на упаковке, %
Настойка мяты перечной				
Образец 1	77,0	77,96	Более 92	90
Образец 2	77,0	77,96	Более 92	90
Настойка прополиса				
Образец 3	79,0	79,96	78	80
Образец 4	77,5	78,46	Более 92	80
Настойка эвкалипта				
Образец 5	78,5	79,46	84	70
Образец 6	79,0	79,96	78	70
Элеутерококка экстракт жидкий				
Образец 7	80,0	80,96	69	40
Образец 8	80,5	81,46	63	40
Образец 9	81,5	82,46	53	40
Образец 10	81,5	82,46	53	40
Настойка календулы				
Образец 11	79,5	80,66	71	70
Образец 12	80,0	81,16	66	70
Образец 13	80,0	81,16	66	70
Настойка семян лимонника				
Образец 14	77,5	78,66	93	95
Образец 15	77,0	78,16	96	95
Образец 16	77,5	78,66	93	95
Образец 17	78,0	79,16	87	95

Результаты определения позволяют говорить о следующих закономерностях. Определение содержания этилового спирта в настойках рационально проводить по диаграмме

состояния или по табличным данным, если заявленное содержание этанола на упаковке не превышает 90 %, то есть температура кипения настойки или экстракта превышает 79 °С. Причина в том, что участок линии испарения жидкости на диаграмме состояния от 90 % до 100 %, на котором находится азеотропная точка, очень пологий, а это затрудняет определение. Таким образом, определение содержания этанола в настойках, приготовленных на 95 %-ном этиловом спирте (настойка семян лимонника, образцы №14, №15, №16, №17) действительно целесообразно проводить методом дистилляции с последующим пикнометрическим определением.

Содержание этилового спирта во всех образцах настоек и экстрактов, кроме образцов №3, №12, и №13, соответствует заявленному на упаковке. Отклонение в содержании этилового спирта ниже заявленного, выявленное для образцов №3, №12, и №13, составляет 2 %, 4 % и 4 % соответственно, что может быть объяснено либо нарушением технологии при производстве настойки, либо нарушением герметичности упаковки (поскольку этиловый спирт легко испаряется).

Контроль времени при проведении анализа образцов настоек показал, что анализ 10 образцов занимает менее 3-х часов, то есть на полный анализ одного образца уходит 15–18 минут. Данное время анализа одного образца количественно характеризует экспрессность метода, так как после получения и корректировки результата (отсчет температуры кипения по термометру и приведение полученных показаний температуры к нормальному атмосферному давлению) можно сразу же определить содержание этилового спирта по диаграмме состояния и сделать вывод о качестве настойки или экстракта. Метод дистилляции, являющийся фармакопейным [1] по показателю экспрессности существенно проигрывает методу определения содержания этилового спирта по температуре кипения.

Все анализируемые образцы настоек и экстрактов на момент проведения эксперимента были пригодны к употреблению, т.е. срок годности не истек. Образцы жидкого экстракта элеутерококка № 7 и № 8 одного производителя (ЗАО «Вифитех», Россия, Московская обл., Серпуховский р-н, п. Оболенск) сильно различаются по срокам изготовления, а значит, и по срокам годности. Так, образец №7 произведен 09.2010, годен до 10.2014, а образец №8 произведен 01.2014, годен до 02.2018. Образец №7 изготовлен четырьмя годами ранее образца №8, при этом содержание этилового спирта в образцах 69% и 63% соответственно при заявленном содержании на упаковке 40 %. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о соблюдении технологии изготовления настоек и экстрактов на предприятии данного производителя и об использовании качественных таро-укупорочных

материалов.

Аналогичные выводы можно сделать по результатам анализа образца №10. Жидкий экстракт элеутерококка был изготовлен 11. 2010 ООО «ВАТХЭМ-ФАРМАЦИЯ», Россия, г. Рязань и годен до 12. 2014. Содержание этилового спирта в данном экстракте на момент анализа (апрель 2014) составляет 53 % при заявленном содержании этанола 40 %.

Выводы

1. Экспериментально показана возможность экспрессного определения содержания этилового спирта в настойках и экстрактах по температуре кипения смеси с использованием фазовой диаграммы состояния «этиловый спирт – вода» в координатах «состав – температура кипения» при содержании этилового спирта в смеси не выше 90 %.
2. Для настоек и экстрактов, изготовленных на водно-спиртовых смесях, в которых содержание этилового спирта выше 90 % (настойка семян лимонника), использование диаграммы состояния «этиловый спирт – вода» для определения содержания этанола нецелесообразно.
3. Анализ содержания этилового спирта в настойках и экстрактах одного и того же производителя, но различных годов выпуска позволяет сделать вывод о соблюдении технологии изготовления препаратов и об использовании качественных таро-укупорочных материалов.

Список литературы

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XII издание. Часть I / Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
2. Государственная Фармакопея СССР XI изд. Вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т.1 / Меньшуткина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. и др. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2013. – 328 с.
4. Миняева О.А., Ворожейкина А.Р., Куприянова Н.П., Яруллина Э.А., Трифонова О.В. Фазовый анализ бинарных смесей компонентов, составляющих основу мягких лекарственных форм. // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 8-1. – С. 119-123.
5. Физическая и коллоидная химия: учеб. для фармац. вузов и факультетов / под ред. проф. Беяева А.П. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с.

Рецензенты:

Смолко В.А., д.т.н., профессор, заведующий кафедрой неорганической химии, ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск.

Колесников О.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии, ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск.