

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2007

О. Ю. Васильева, М. С. Гойзман, Г. Б. Тихомирова, А. С. Берлянд,
А. С. Алиханян, А. В. Шевяков

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НОВОГО ПРИРОДНОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА ШУНЛИТА

Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет

Были разработаны новые методы количественного определения химических элементов, входящих в состав биологически активного вещества шунлит, имеющие высокую точность и воспроизводимость.

Биологически активное вещество шунлит получают из природного минерала шунгита, месторождение которого находится в Карелии. Проведенные нами исследования показали, что шунлит обладает ярко выраженной антиоксидантной активностью [1]. Установление минерального состава шунлита проводилось методом рентгенофазового анализа. Съемку дифрактограмм проводили в интервале углов 2θ (от 7 до 90°) непрерывно ($I_{\text{раб}} = 20 \text{ мА}$, $U_{\text{раб}} = 32 \text{ кВ}$, 500 имп./с). При расчете дифрактограмм были использованы соответствующие компьютерные программы и базы данных по минералогии и рентгенофазовому анализу (JC PDS). По результатам рентгеновского анализа шунлит представляет собой минеральный микст, основной составляющей которого является группа алюмосиликатов: кианит Al_2SiO_5 , микроклин упорядоченный KAlSi_3O_8 , шамозит $(\text{Fe}, \text{Al}, \text{Mg})(\text{SiAl})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_8$. Кроме того, в его состав в значительных количествах входят углерод (C) и кварц (SiO_2).

Целью настоящей работы являлась разработка методов анализа шунлита, предназначенных для включения в раздел "Количественное определение" Фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на этот препарат.

Шунлит получают размолом минерального сырья, предварительно подвернутого очистке от посторонних включений, с последующим просеиванием полученного порошка.

В работе использован порошок препарата с диаметром частиц не более 0,310 нм, определение размера частиц проводили согласно Государственной фармакопеи XI издания (ГФ XI) (вып. 2, с. 17) из 25 г препарата.

Шунлит практически не растворим в воде, кислоте хлористоводородной, спирте этиловом 95 % и ацетоне. С целью перевода основных минералов, составляющих препарат, в растворимую форму навеску шунлита сплавляют со щелочной смесью. В расплаве проходят химические реакции, при которых образуются растворимые в воде продукты. Щелочная смесь состоит из 2 частей натрия углекислого безводного и 1 части натрия тетраборнокислого безводного. При сплавлении химически несвязанный углерод выгорает. Для

ускорения выгорания углерода при плавлении используют добавку калия нитрата. Все применяемые растворы и реагенты описаны в ГФ XI.

1. Методика перевода шунлита в водорастворимое соединение

Около 0,15 г препарата (точная навеска), 0,7 г смеси для сплавления и 0,05 г калия нитрата помещают в платиновую чашку вместимостью 100 мл, тщательно перемешивают сухим металлическим шпателем и помещают в холодную муфельную печь. Включают нагрев печи и в течение приблизительно 60 мин доводят температуру до 900°C . Сплавляемую смесь выдерживают при этой температуре в течение 30 мин, после чего чашку с расплавом извлекают из печи и погружают ее дно на 10 с в баню с холодной водой. При этом плав в чашке затвердевает и растрескивается. В чашку вносят 50 мл горячей воды и в течение 60 мин периодически перемешивают ее содержимое. Затем в чашку добавляют 10 мл раствора натра едкого, перемешивают и оставляют в покое на 30 мин. При помощи стеклянной палочки плав в чашке размельчают и отделяют от стенок и дна. Фрагменты плава вместе с жидкостью переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл. Чашку дважды промывают кислотой хлористоводородной, разведенной порциями по 5 мл, окончательно очищая стенки и дно чашки от плава. Промывную жидкость при интенсивном перемешивании добавляют в ту же мерную колбу. Затем промывку чашки продолжают водой (3 раза по 10 мл), собирая промывные воды в ту же мерную колбу при перемешивании ее содержимого. После полного растворения кусочков плава объем раствора в колбе доводят водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Параллельно готовят контрольный испытуемый раствор по вышеописанной методике с использованием тех же реагентов и растворов, что и приготовлении испытуемого раствора препарата.

Примечание. 1. **Приготовление смеси для сплавления.** 10 г натрия углекислого безводного и 5 г натрия тетраборнокислого обезвоженного тщательно растирают и перемешивают в агатовой или фарфоро-

вой ступке. Полученную смесь хранят в хорошо укупоренной таре не более 60 сут.

2. Приготовление натрия тетраборнокислого обезвоженного. Помещают 10 г натрия тетраборнокислого десятиводного в муфельную печь в фарфоровой чашке. В течение 2 ч повышают температуру в печи до 400° С при периодическом перемешивании вещества сухим шпателем. Выдерживают чашку при этой температуре 4 ч. Обезвоженный натрий тетраборнокислый хранят в хорошо укупоренной таре не более 30 сут.

2. Качественное определение (элементный анализ шунлита)

Кремний. Для количественного определения содержания кремния в препарате предложен спектрофотометрический метод. Метод основан на реакции образования желтого кремнемолибденового комплекса, последующего его восстановления в синий кремнемолибденовый комплекс и измерении оптической плотности раствора последнего. Желтый комплекс образуется при взаимодействии анионов кремниевой кислоты с аммония молибдатом в кислой среде. С учетом этого к аликовтной части испытуемого раствора, взятой для проведения анализа, добавляют кислоту хлористоводородную разведенную. Определению кремния мешают фосфор, мышьяк, титан и германий, встречающиеся в силикатных минералах. Мешающее влияние этих элементов устраняют введением в раствор винной кислоты.

Желтый кремнемолибденовый комплекс (гетерополикислота) устойчив в течение приблизительно 15 мин. В связи с этим раствор для анализа должен иметь состав, способствующий быстрому завершению реакции образования желтого кремнемолибденового комплекса. Через 10 мин после добавления раствора аммония молибдата желтый кремнемолибденовый комплекс восстанавливают метолсульфитным реагентом в синий кремнемолибденовый комплекс. Последний отличается от предшественника меньшей чувствительностью оптической плотности его растворов к температуре, стабильностью и более высоким удельным показателем поглощения. Реакция восстановления завершается в течение 1 ч. Окраска полученного раствора устойчива 24 ч. Максимум поглощения раствора синего комплекса наблюдается при 817 нм (рисунок). При этой длине волн следует измерять оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения, полученного параллельно из испытуемого контрольного раствора.

Измерения оптических плотностей растворов синего кремнемолибденового комплекса, приготовленных из реактива "Аэросил" (ГОСТ 14922–77, А-380), как указано в примечании к табл. 1, показали, что до максимальной концентрации комплекса, равной в пересчете на кремния диоксид $3 \cdot 10^{-4}$ %, соблюдается закон Бугера-Ламберта-Бера в максимуме поглощения при 817 нм. Значения углового коэффициента (E) и свободного члена (a) уравнения линейной зависимости оптической плотности (D) от концентрации (c)

($D = Ec + a$) были рассчитаны по экспериментальным данным с использованием метода наименьших квадратов (ГФ XI, вып.2, с. 199). Величина E , по физическому смыслу являющаяся удельным показателем поглощения диоксида кремния в аналитической форме синего кремнемолибденового комплекса, была при 817 нм найдена равной $3464 (\text{см} \cdot \%)^{-1}$, при этом свободный член a , как оказалось, статистически достоверно не отличался от нуля (табл. 1).

Найденная величина удельного показателя поглощения раствора диоксида кремния в аналитической форме синего кремнемолибденового комплекса использована при расчете концентрации кремния диоксида в рабочих растворах, приготовленных в процессе определения содержания кремния в шунлите.

Методика определения содержания кремния в шунлите в пересчете на кремния диоксид

В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1 мл испытуемого раствора препарата, прибавляют 100 мл воды, 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 3 мл раствора аммония молибдата, перемешивают и оставляют на 10 мин для образования кремнемолибденовой гетерополикислоты. Раствор желтеет, к нему прибавляют 2 мл раствора винной кислоты, перемешивают и через 2 мин (не более) прибавляют 20 мл восстанавливающего раствора и вновь перемешивают. Объем полученного синего раствора доводят водой до метки и перемешивают. Через 60 мин измеряют оптическую плотность синего раствора в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме поглощения при 817 нм. Измерение проводят относительно раствора сравнения, получаемого, как указано выше, с использованием 1 мл контрольного испытуемого раствора при добавлении всех необходимых для определения реагентов.

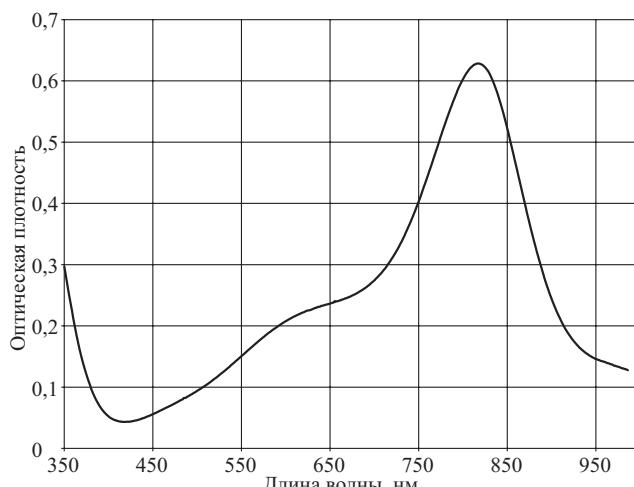
Примечание. Приготовление восстанавливающего раствора. 20 г метола (ГОСТ 24–60) помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, добавляют 13 г безводного натрия сернистокислого (ГОСТ 195–77), перемешивают до полного растворения соли, доводят объем полученного раствора до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через складчатый фильтр "белая лента".

Содержание кремния в пересчете на кремния диоксид (SiO_2) и на сухой препарат в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 250 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{3464 \cdot 100 \cdot 1 \cdot a \cdot (100 - \omega)} = \frac{D \cdot 1807,4}{a \cdot (100 - \omega)}$$

где D — оптическая плотность раствора препарата; a — навеска препарата, г; ω — потеря в массе при высыпывании (%); 3464 — удельный показатель поглощения кремния диоксида в аналитической форме синего кремнемолибденового комплекса в максимуме поглощения его растворов при 817 нм, $(\text{см} \cdot \%)^{-1}$.

Предложенный метод количественного определения кремния в препарате был проверен на модельных смесях, имитирующих состав испытуемых растворов. Результаты опытов приведены в табл. 2, из которой



Электронный спектр раствора с концентрацией $\approx 0,0003\%$ в пересчете на шунлит, приготовленного для количественного определения кремния

видно, что относительная ошибка результата определения в шунлиите кремния в пересчете на SiO_2 не превышает 4 отн. %.

По разработанной методике проанализированы образцы 5 серий препарата. Установлено, что содержание кремния в них в пересчете на SiO_2 и на сухой препарат колеблется в пределах от 56,6 до 62,2 %. На основании полученных данных в проекте ФСП на шунлит содержание кремния в пересчете на SiO_2 и на сухой препарат нормировано в пределах от 55 до 65 %.

Железо. Для определения железа используют тот же испытуемый раствор, что и для определения кремния. Железо в этом растворе предложено определять комплексонометрически. Метод основан на способности ионов Fe^{3+} образовывать с трилоном Б в растворе хлористоводородной кислоты при $\text{pH} \approx 1$ прочный растворимый комплексонат желтого цвета. В качестве металлоиндикатора применяется сульфосалициловая

кислота, образующая в этих условиях с ионом Fe^{3+} комплексное соединение темно-синего цвета, менее прочное, чем комплексонат железа.

Методика определения содержания железа в шунлиите

Помещают 100 мл испытуемого раствора в коническую колбу емкостью 250 мл и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин, прибавляют 0,5 мл раствора кислоты сульфосалициловой и медленно титруют горячий испытуемый раствор, первоначально окрашенный в синий цвет, 0,005 М раствором трилона Б до обесцвечивания. Параллельно по этой же методике проводят титрование 100 мл испытуемого контрольного раствора. Оттитрованные растворы сохраняют для определения в них алюминия.

1 мл 0,005 М раствора трилона Б соответствует 0,00027925 г железа (Fe).

Поскольку в расплавах все железо находится в максимальной степени окисления (Fe^{3+}), предлагаемый способ определения следует рассматривать как предназначенный для определения в шунлиите суммарного содержания железа, вне зависимости от исходной степени его окисления.

Методика была проверена на модельных смесях, результаты представлены в табл. 2. Относительная ошибка результата отдельного определения железа оказалась равной 6 %.

Во всех исследуемых образцах шунлита содержание железа находилось в пределах от 0,54 до 0,83 % в пересчете на сухой препарат. На основании фактических данных в проекте ФСП на шунлит содержание железа рекомендуется нормировать на уровне, не превышающем 1 % в пересчете на сухой препарат.

Алюминий. Содержание алюминия в препарате определяют в пересчете на Al_2O_3 методом обратного комплексонометрического титрования, несколько видоизмененным в сравнении с рекомендованным в ГФ XI (вып. 1, с. 186). Так как железо мешает проведению

Таблица 1
Результаты статистической обработки данных, полученных при изучении линейной зависимости $D = Ec + a$ для растворов синего кремнемолибденового комплекса при 817 нм.

Концентрация кремния диоксида, % (c)	Оптическая плотность раствора (D)	Число степеней свободы (f)	Средняя концентрация раствора	Средняя оптическая плотность раствора (E)	Удельный показатель поглощения (% см) ⁻¹ (a)	t (p, f) при P = 95 % и f = 5	ΔE	Δa	S ₀ ²	r	S _c при n _j = 1 D _j = D	Для центра графика Δc, ΔC · 100/C %
0	0											
$7,46 \cdot 10^{-5}$	0,2958											
$10,54 \cdot 10^{-5}$	0,3652											
$15,12 \cdot 10^{-5}$	0,5224	5	$14,93 \cdot 10^{-5}$	0,5180	3464	0,0009	2,57	64,71	0,0113	$3,60 \cdot 10^{-6}$	0,99987	$1,35 \cdot 10^{-6}$
$19,76 \cdot 10^{-5}$	0,6968											
$23,14 \cdot 10^{-5}$	0,7960											
$28,46 \cdot 10^{-5}$	0,9858											

Примечание. Приготовление растворов. Точную навеску аэросила (ГОСТ 14922–77, Ф-380), прокаленного при 300 °C до постоянной массы, с известным содержанием SiO_2 , помещают в полиэтиленовый стакан емкостью 50 мл, прибавляют 10 мл раствора натра едкого и 20 мл воды. Аэросил растворяют при нагревании на кипящей водяной бане при перемешивании содержимого стакана стеклянной палочкой. Раствор аэросила количественно переносят в мерную колбу емкостью 250 мл, прибавляют 10 мл раствора кислоты хлористоводородной разведенной и доводят объем раствора в колбе водой до метки. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу емкостью 250 мл и прибавляют 1 мл раствора плава, полученного при выполнении контрольного опыта. Далее поступают как указано в “Методике определения содержания кремния в шунлиите в пересчете на кремний диоксид”, начиная со слов: “прибавляют 100 мл воды, 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 3 мл аммония молибдата раствора, перемешивают и оставляют на 10 мин для образования кремнемолибденовой гетерополикислоты...”

анализа, то определение алюминия проводят из раствора, полученного после титрования железа 0,005 М раствором трилона Б. Для этого к этому раствору добавляют 0,05 М раствор трилона Б в количестве, превышающем необходимое для связывания ионов алюминия. Избыток трилона Б затем титруют обратно 0,05 М раствором свинца нитрата.

Контрольный опыт проводят, как указано выше, с контрольным раствором, полученным при определении железа. По разности расходов титранта в контрольном и основном опытах рассчитывают содержание алюминия в препарате.

Методика определения в шунлите содержания алюминия в пересчете на оксид алюминия и на сухой препарат

К оттитрованному и охлажденному раствору, полученному при определении железа, прибавляют 10 мл 0,05 М раствора трилона Б, перемешивают и нейтрализуют полученный раствор 1 н. раствором натра едкого по индикатору метиловому красному. Прибавляют 0,05 г индикаторной смеси ксиленолового оранжевого, 0,5 г гексаметилентетрамина и титруют избыток трилона Б 0,05 М раствором свинца нитрата до перехода окраски титруемого раствора от желтовато-оранжевой в розово-фиолетовую. Параллельно проводят контрольный опыт с контрольным раствором, оттитрованным при определении железа.

Содержание алюминия в процентах (X) в пересчете на алюминия оксид (Al_2O_3) и на сухой препарат рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_0 - V_1) \cdot K \cdot 0,002549 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{100 \cdot a \cdot (100 - \omega)} = \\ = \frac{63,725 \cdot (V_0 - V_1) \cdot K}{a \cdot (100 - \omega)};$$

где a — навеска препарата в граммах; V_0 — объем 0,05 М раствора свинца нитрата, израсходованного на титрование трилона Б в контрольном опыте в мл; V_1 — объем 0,05 М раствора свинца нитрата, израсходованного на титрование избытка трилона Б в основном опыте в мл; ω — потеря в массе при высушивании в %; 0,002549 — титр 0,05 М раствора свинца нитрата по алюминию оксиду (Al_2O_3) в г/мл; K — поправка к молярности 0,05 М раствора свинца нитрата.

Предложенная методика проверена на модельных смесях. Результаты представлены в табл. 2. Относительная ошибка результата отдельного определения оказалась равной 1,5 %.

По разработанной методике проанализированы образцы 5 серий препарата. Установлено, что содержание алюминия в них в пересчете на Al_2O_3 и на сухой препарат колеблется в пределах от 3,6 до 4,9 %. На основании полученных данных в проекте ФСП на шунлите содержание алюминия в пересчете на Al_2O_3 и на сухой препарат нормировано в пределах от 3 до 6 %.

Углерод. Препарат в значительном количестве содержит углерод, который при температуре 500 °C в присутствии кислорода сгорает [2]. Кроме того, помимо воды, которую можно определять при сушке, пре-

Результаты анализа модельных растворов и их метрологические характеристики

Взято на анализ, μ		Получено в результате анализа, X		$X, \%$	Число степеней свободы, f	S^2	S	$t_{(p, f)}$ при $P = 95\%, f = 3$	$\Delta X, \%$	ε	$t_{\text{выч}}$
г	%	г	%								
1. Определение кремния в пересчете на кремния диоксид											
0,1001	100	0,1020	101,90								
0,1001	100	0,0992	99,09								
0,0825	100	0,0820	99,39	100,17	3	1,596	1,2632	3,18	4,02	4,01	0,273
0,0975	100	0,0978	100,31								
2. Определение алюминия в пересчете на алюминия оксид											
0,00464	100	0,00461	99,35								
0,00691	100	0,00692	100,14								
0,09680	100	0,00962	99,38	99,78	3	0,2349	0,4847	3,18	1,54	1,544	0,286
0,00767	100	0,07690	100,26								
3. Определение железа											
0,00153	100	0,00150	98,04								
0,00155	100	0,00153	98,71								
0,00157	100	0,00160	101,91	99,995	3	3,6320	1,9057	3,18	6,06	6,06	0,005
0,00151	100	0,00153	101,32								

Примечание. Приготовление модельных растворов. Точные навески аэросила (ГОСТ 14922–77, А-380), прокаленного до 300 °C до постоянной массы, помещали в платиновую чашку вместимостью 100 мл, прибавляли 20 мл воды и 10 мл раствора натра едкого, выдерживали на кипящей водяной бане до растворения. В раствор прибавляли точные навески солей с известным содержанием основных веществ: алюминия хлористого шестиводного $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 3759–75), железа сернокислого семиводного $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4148–78), кальция хлористого плавленого CaCl_2 (ГОСТ 4460–66), магния сернокислого семиводного $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4523–77) и около 0,7 г смеси для сплавления, перемешивали стеклянной палочкой, которую затем тщательно смывали водой в ту же чашку. Полученную смесь упаривали на водяной бане досуха, после чего сушили в муфельной печи, постепенно поднимая температуру до 300 °C в течение 1 ч, и выдерживали при этой температуре еще 1 ч. Полученный сухой остаток переводили в расплав, поднимая температуру в муфельной печи до 900 °C и выдерживая при этой температуре 15 мин. Далее плав обрабатывали так, как описано в разделе “Количественное определение” в проекте ФСП.

Результаты количественного анализа шунлита

№ серии	Потеря в массе (%) при		Найдено в пересчете на сухой препарат, в %:), ,		
	высушивании	прокаливании	кремния (SiO_2)	железа (Fe)	алюминия (Al_2O_3)
010502	1,2	32,5	58,11	0,54	4,43
020502	0,6	28,9	56,6	0,83	3,57
030502	1,4	33,8	61,2	0,56	4,67
040502	1,8	31,6	59,8	0,69	4,88
050502	1,1	32,7	62,18	0,57	4,89

Таблица 4

Результаты анализа образца шунлита

Определяемый показатель	Нативно, %	В пересчете на сухой препарат, %
Потери в массе при высушивании	1,40	—
Потери в массе при прокаливании	33,80	34,28
Содержание углерода*	31,09	31,53
Содержание водорода в пересчете на H_2O^*	3,24	1,87

* Данные элементного микроанализа

образец содержит дегидратирующиеся минералы, теряющие воду только при нагревании не менее чем до 800 °C и выше. Таким образом, показатель “Потери в массе при прокаливании”, определяемый при температуре от 800 до 1000 °C, следует рассматривать как важную количественную характеристику препарата. Рассмотрим конкретный пример. При анализе одного из образцов шунлита были получены следующие результаты (табл. 4).

Из приведенных данных следует, что величина потери при прокаливании может рассматриваться как приближенная оценка содержания в шунлите углерода, ибо потеря в массе за счет дегидратирования препарата при прокаливании не превышает 2 % даже в пересчете на сухой препарат. При этом потеря в массе при высушивании нормируется на уровне, не превышающем 2 %. Таким образом, величина потери в массе при прокаливании, пересчитанная на сухой препарат, максимально на 2 % может превысить содержание в нем углерода. По этой причине в проект ФСП на шунлит определение содержания углерода нами не введено, а предложено определять показатель “Потеря в массе при прокаливании”.

Методика определения для шунлита “Потери в массе при прокаливании”

Около 1 г препарата (точная навеска) помещают в предварительно прокаленный и взвешенный платиновый тигель. Тигель с препаратом помещают в муфельную печь и включают обогрев, доводя температуру в печи до 1000 °C за 90 мин. При этой температуре тигель выдерживают 30 мин, затем его помещают в эксикатор над плавленым кальция хлоридом и после охлаждения до комнатной температуры взвешивают.

Предлагаемый режим нагрева позволяет быстро достигать постоянной массы прокаленного образца и избегать его всучивания и спекания, приводящих к нестабильности результатов определения. Образцы препарата, прокаленные в указанных условиях, обнаружили потери в массе от 28,9 до 33,8 %. На основании фактических данных в проекте ФСП рекомендуется нормировать “Потери в массе при прокаливании” в пределах от 28 до 34 % без пересчета на сухой препарат. При этих условиях содержание углерода в шунлите не может быть ниже 24 %.

Результаты количественного элементного анализа серийных образцов шунлита представлены в табл. 3.

Таким образом, разработаны специфические и хорошо воспроизводимые методики, позволяющие количественно оценить содержание основных компонентов в природном биологически активном веществе шунлит.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Ю. Васильева, А. А. Прокопов, А. С. Берлянд, К. А. Дубинская, в сб.: “Естествознание и гуманизм”, Сибирский Государственный Медицинский Университет, Томск (2005), т. 2, № 3, с. 63.
2. В. Ф. Гиллебранд, Г. Э. Лендель, Г. А. Брайт, Д. И. Гофман, *Практическое руководство по неорганическому анализу*, Химия, Москва (1966), с. 850.

Поступила 13.02.07

QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE NEW BIOLOGICALLY ACTIVE NATURAL SUBSTANCE SHUNLITE

O. Yu. Vasil'eva, M. S. Goizman, G. B. Tikhomirova, A. S. Berlyand, A. S. Alikhanyan, and A. V. Shevyakov

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

New methods for the quantitative determination of chemical elements entering into shunlite – the new biologically active natural substance – have been developed. The proposed methods are characterized by high accuracy and reproducibility.