

Різак Г.В.

**ЗБІРНИК ЗАДАЧ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

Ужгород 2022

УДК 615:54](076.1)

Р 49 Різак, Галина Вікторівна.

Збірник задач з фармацевтичної хімії : навч.-метод. посіб. для студентів спец. «Фармація» мед. ф-ту / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2022.- 168 с.

Укладачка висловлює щиру вдячність за допомогу у виданні
«Збірника задач з фармацевтичної хімії»

**Немировському Олегу Анатолійовичу та
Іванову Петру Олександровичу**

Укладачка:

Різак Галина Вікторівна, доцентка кафедри органічної хімії
Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ,
кандидатка фармацевтичних наук

Рецензенти:

Торохтін Олександр Михайлович, професор,
доктор медичних наук

Бисага Єлизавета Іванівна,
доцентка, доцент кафедри фармацевтичних дисциплін УжНУ,
кандидатка фармацевтичних наук

ISBN 978-617-7798-84-1

© Різак Галина Вікторівна

Зміст

1. Визначення летких речовин і води	7
2. Визначення золи, втрати маси при прожарюванні, залишку після прожарювання	12
3. Гравіметричний аналіз	17
4. Титриметричні (об'ємні) методи аналізу	21
4.1. Аргентометрія	29
4.2. Комплексонометрія	34
4.3. Кислотно-основне титрування	37
4.4. Методи окиснення-відновлення	44
4.4.1. Перманганатометрія	45
4.4.2. Йодометрія	46
4.4.3. Броматометрія	49
4.4.4. Йодатометрія	51
4.4.5. Нітритометрія	52
4.4.6. Цериметрія	55
4.5. Аналіз готових лікарських форм	57
4.6. Аналіз лікарських форм аптечного виготовлення	62
5. Фізичні та фізико-хімічні методи дослідження лікарських речовин	67
5.1. Визначення температури плавлення	67
5.2. Визначення температурних меж перегонки	68
5.3. Визначення відносної густини	68
5.4. Визначення рН	70
5.5. Потенціометричне титрування	71
5.6. Полярографія	72
5.7. Рефрактометрія	76
5.8. Визначення оптичного обертання (поляриметрія)	82

5.9. Методи, які ґрунтуються на вимірюванні поглинання електромагнітного випромінювання (фотометричні методи)	86
5.10. Спектрофотометрія	97
5.10.1. Спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра	97
5.10.2. Спектрофотометрія в інфрачервоній ділянці спектра	100
5.11. Фотокolorиметрія	102
5.12. Флуориметрія	103
6. Методи, які ґрунтуються на використанні магнітного поля	106
6.1. Спектроскопія ядерного магнітного резонансу	106
6.2. Спектроскопія протонного магнітного резонансу	109
7. Хроматографія	121
7.1. Іонообмінна хроматографія	124
7.2. Адсорбційна хроматографія	125
7.3. Розподільча хроматографія	126
7.4. Хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ)	126
7.5. Застосування ТШХ для ідентифікації лікарських засобів	130
7.6. Застосування ТШХ для контролю домішок у лікарських засобах	132
7.7. Хроматографія на папері. Спеціальні прийоми хроматографії в тонкому шарі сорбенту і на папері	135
7.8. Рідинна хроматографія; високоефективна рідинна хроматографія	136
7.9. Критерії, що характеризують хроматографічний процес	139
7.10. Коректування хроматографічних умов	144
7.11. Газова хроматографія	147
8. Додатки	155

Вступ

Навчально-методичний посібник «Збірник задач з фармацевтичної хімії» для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація», розроблений та упорядкований у повній відповідності до навчальної програми.

Посібник включає в себе список теоретичних питань і задач, що охоплюють основні теми основ хімічного та фізико-хімічного аналізу і дозволяють студентам глибоко засвоїти матеріал дисципліни, більш чітко представляти зв'язок між теоретичним і прикладним рівнем даної дисципліни.

Методичний рівень матеріалу адаптований до сучасних технологій з урахуванням підвищеної ролі самостійної роботи студентів.

У «Збірнику задач з фармацевтичної хімії» даються приклади задач різного типу, щоб студент міг використати їх алгоритми для розв'язку. Алгоритм кожного варіанту задач подано в логічній послідовності, так, що у студента має створитися повне уявлення про хід розв'язання задачі. Для перевірки засвоєння матеріалу даються задачі для самостійного розв'язання.

Багато завдань можна використати для розрахунків, які необхідні для рішення окремих фармацевтичних проблем. Наведені в цьому навчально-методичному посібнику типові задачі та їх розв'язки допоможуть студентам теоретично і практично оволодіти матеріалом, викладеним в лекціях та лабораторному практикумі. В навчально-методичному збірнику наводяться задачі по визначенню летких речовин, втрати маси при прожарюванні, титруванням розчинам. Є багато задач з фізико-хімічного аналізу лікарських речовин, готових і виготовлених в аптеках, задачі з рефрактометрії, поляриметрії, фотометрії. В навчально-методичному збірнику викладено коротко теоретичний матеріал і задачі по визначенню структури лікарських речовин сучасними фізико-хімічними методами: протонної резонансної, інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії, ультрафіолетової (УФ) спектроскопії, а також теоретичний матеріал і задачі з практичного застосування хроматографічних методів в фармацевтичному аналізі: тонкошарової хроматографії (ТШХ), газової та вискоефективної рідинної (ВЕРХ) хроматографії.

Теоретичний матеріал та приклади розв'язування задач допоможуть студентам у самостійній роботі.

Укладачка висловлює подяку професору, доктору медичних наук Торохтіну О.М. та доцентці, кандидатці фармацевтичних наук Бисазі Є.І. за рецензування навчально-методичного посібника.

1. Визначення летких речовин і води

Визначення летких речовин і води проводиться такими методами:

1. *Термічний метод* — метод висушування. Точну наважку речовини вміщують у бюкс і висушують до постійної маси (умови висушування вказані у відповідній монографії).

Постійна маса вважається досягнутою, якщо два послідовних зважування після 1 год висушування дають різницю, яка не перевищує 0,0005 г. Визначення вологи, якщо температуру не зазначено, проводиться при 100—105 °С

2. *Об'ємний метод (метод дистиляції)* — метод Діна—Старка (ДФУ). Відгонку води здійснюють за допомогою органічних розчинників (толуол, ксилол, бензол, тетрахлорметан), з якими вода дає азеотропні суміші. Потім вимірюють об'єм води у відгоні та обчислюють її відсотковий вміст у речовині за формулою:

$$x, \% = \frac{100 (n_2 - n_1)}{m}$$

де m — маса випробуваної речовини, г;

n_1 — об'єм води, одержаної при першому відгоні, мл;

n_2 — загальний об'єм води, одержаний у двох відгонах, мл.

3. *Метод титрування реактивом К. Фішера*. Реактив К. Фішера — це розчин сульфуру діоксиду, йоду та піридину в метиловому спирті. Взаємодія реактиву з водою проходить у два етапи:

ня в основному досліді, мл;

V_K — об'єм реактиву К. Фішера, витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;

m — наважка лікарського засобу, г;

T — титр реактиву К. Фішера.

Приклади розв'язку задач.

Задача 1. Чи відповідає втрата маси при висушуванні кальцію лактату вимогам фармакопеї (не більше 30%), якщо маса бюкса – 21,3782 г, маса бюкса з речовиною до висушування – 21,9772 г, маса бюкса з наважкою після висушування: 1-е зважування -21,8115 г, 2-е зважування – 21,8105, 3-е зважування – 21,8102 г.

Дано:



$$m_0 = 21,3782 \text{ г}$$

$$m_1 = 21,9772 \text{ г}$$

$$m_2 = 21,8102 \text{ г}$$

Знайти:

$$x, \% - ?$$

Розв'язок:

1. Різниця маси бюксу з наважкою після висушування при 2-му та 3-ому зважуванні не перевищує 0,0005 г.

$$21,8105 - 21,8102 = 0,0003 \text{ (г)}$$

2. Втрата маси при висушуванні:

$$x, \% = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 100}{m_1 - m_0}$$

$$x, \% = \frac{(21,9772 - 21,8102) \cdot 100}{21,9772 - 21,3782} = .$$
$$= 27,88 \text{ (\%)}$$

Відповідь: відповідає вимогам фармакопеї.

Задача 2. При визначенні води в етилморфіні гідрохлориді за методом К.Фішера на титрування наважки масою 0,5012 г витратили 11,80 мл реактиву. Обчисліть вміст води в досліджу-

ваному зразку, якщо при встановленні титру реактиву Фішера на титрування точної наважки води масою 0,04085 г витратили 10,4 мл вказаного реактиву, на титрування контрольного дослідку витратили 0,2 мл. Чи відповідає вміст води в етилморфіні гідрохлориді вимогам фармакопеї (не більше 9,5 %)?

Дано:

етилморфін

гідрохлорид

$$m = 0,5012 \text{ г}$$

$$V_0 = 11,80 \text{ мл}$$

$$m(\text{H}_2\text{O}) = 0,04085 \text{ г}$$

$$V_1 = 10,4 \text{ мл}$$

$$V_K = 0,2 \text{ мл}$$

Знайти:

$x, \% - ?$

Розв'язок:

1. Розраховуємо титр реактиву Фішера за результатами титрування води:

$$T = \frac{m(\text{H}_2\text{O})}{(V_1 - V_K)} = \frac{0,04085}{10,4 - 0,2} = 0,004005 \text{ (г/мл)}$$

2. Розраховуємо вміст води в етилморфіні гідрохлориді:

$$x, \% = \frac{(V_0 - V_K) \cdot T \cdot 100}{m} = \frac{(11,80 - 0,2) \cdot 0,004005 \cdot 100}{0,5012} = 9,3 (\%)$$

Відповідь: відповідає вимогам фармакопеї.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. При визначенні втрати маси при висушуванні магнію пероксиду маса бюкса – 18,3176 г, маса бюкса з наважкою речовини до висушування – 18,8342 г, після висушування – 1-е зважування – 18,8086, 2-е зважування – 18,8084 г. Розрахуйте втрату маси при висушуванні магнію пероксиду (y %). Чи відповідає вона вимогам фармакопеї (не більше 4,5%)?

2. Розрахуйте вміст кристалізаційної води в натрію цитраті для ін'єкцій, якщо на титрування наважки речовини масою 0,1252 г, витратили 7,7 мл реактиву Фішера, в контрольному

досліді – 0,2 мл. Титр реактиву Фішера – 0,00400 г/мл. Чи відповідає вологість натрію цитрату для ін'єкцій вимогам фармакопеї (не менше 25% і не більше 28 %)?

3. При визначенні втрати маси при висушуванні дибазолу маса бюкса – 15,8176 г. Маса бюкса з наважкою до висушування 16,3576 г, після досягнення постійної маси – 16,3496 г. Чи відповідає вологість дибазолу вимогам фармакопеї (не більше 1,5 %).

4. Розрахуйте вміст води в субстанції (%) з точністю до 0,01, якщо на титрування за Фішером зразка масою 0,5868 г було витрачено 2,2 мл титранту, об'єм реактиву в контрольному досліді склав 0,53 мл. Титр води за реактивом Фішера дорівнює 0,004012 г/мл.

5. Розрахуйте вміст води в субстанції (%) з точністю до 0,01, якщо на титрування за Фішером зразку масою 0,7009 г було витрачено 4,7 мл титранту, об'єм реактиву в контрольному досліді склав 0,4 мл. Титр води за реактивом Фішера дорівнює 0,004006 г/мл.

2. Визначення золи, втрати маси при прожарюванні, залишку після прожарювання

У фармакопейному аналізі зола – це залишок неорганічних речовин, який одержується в результаті спалювання ЛР (або лікарської рослинної сировини) і наступного прожарювання до постійної маси. Величина зольного залишку дозволяє робити висновок про забрудненість домішками, які дають при спалюванні мінеральний (зольний) залишок.

Визначення ґрунтується на тому, що деякі аналізовані об'єкти не містять елементів, здатних давати зольний залишок. Інші містять у своїй структурі елементи, здатні мінералізуватися (озолюватися). Такі об'єкти згорають, залишаючи мінеральний залишок, який має більш-менш певне значення. Відхилення у величині зольного залишку в порівнянні з природною зольністю вказують на забрудненість аналізованого об'єкту мінералізованими домішками. Причиною може бути недостатнє очищення лікарської речовини в процесі отримання, несвоєчасний збір лікарської рослинної сировини, порушення умов сушки, зберігання, наявність підмішування та інше. Тому в окремих монографіях (фармакопейних статтях) і нормативній документації наводяться граничні значення зольного залишку. Згідно фармакопеї визначають наступні види золи:

- 1) Загальна зола;
- 2) Сульфатна зола.

Вміст загальної золи дозволяє робити висновок про мінеральний залишок, зв'язаний з наявністю неорганічних речовин в рослинному об'єкті, а також з вмістом в ньому домішок, що потрапили в сировину при збиранні та сушінні. При визначенні в лікарських формах, наприклад, у таблетках, загальна зола відображає вміст тальку, аеросилу або діоксиду титану, що використовуються в якості наповнювачів і допоміжних речовин. Кількість загальної золи залежить від специфіки досліджуваної сировини, фази вегетації, часу і способу збору, умов сушіння. Найбільш часто до складу загальної золи входять K, Na, Mg, Ca, Fe, C, Si, P, S, O, Cl у вигляді солей або оксидів, рідше і в менших

кількостях - Al, Cu, Mn та ін.

Визначення сульфатної золи виявляє забрудненість органічних лікарських речовин катіонами металів (Fe, Cu, Zn, Pb, Mn, As, Cr та ін.). Попередня мінералізація підвищує чутливість виявлення домішок катіонів за рахунок відносного збільшення вмісту домішки в одиниці маси. Залежно від умов прожарювання одні й ті ж речовини можуть утворювати різні за хімічним складом залишки. Так, солі органічних кислот перетворюються в карбонати або оксиди. Галогеніди, зокрема хлориди, можуть частково випаровуватися. Оксиди деяких металів в присутності органічних сполук можуть відновлюватися до вільних елементів. Одночасно при мінералізації руйнуються можливі зв'язки катіонів домішок з аналізовуваних сполук, що виникли внаслідок соле-і комплексоутворення тому, що вони часто утворюють набагато більш міцні зв'язки, ніж з реактивами, застосовуваними для виявлення домішок.

Органічні лікарські речовини мінералізують за допомогою концентрованої сірчаної кислоти, яка переводить домішки металів в іонний стан. Крім того, солі сірчаної кислоти (сульфати) значно менше леткі, ніж солі інших кислот і відрізняються високою термічною стійкістю.

Для певних лікарських речовин регламентується не тільки загальний вміст катіонів металів (сульфатна зола), але і важких металів в ній. Це викликано необхідністю диференціювати вміст солей заліза та інших важких металів, оскільки для певних лікарських речовин допускається вміст домішки заліза в значно більших кількостях, ніж солей інших важких металів (Cu, Pb, Zn та ін.). Солі інших важких металів в присутності солей заліза визначають за допомогою сульфїду натрію в кислому середовищі. Слід зазначити, що озолення в присутності концентрованої сірчаної кислоти проводять і перед визначенням важких металів у настоянках.

Вміст сульфатної золи в лікарських речовинах (%) в перерахунку на повітряно суху масу і в лікарській рослинній сировині (%) в перерахунку на абсолютно суху масу розраховують за формулою:

$$x, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{(m_1 - m_0) \cdot (100 - B)} = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{a (100 - B)}$$

де m_0 – маса тигля, попередньо прожареного до постійного значення, г;

m_1 – маса тигля з наважкою аналізованого об'єкту, г;

m_2 – маса тигля із золою після прожарювання до постійної маси, г;

a – наважка аналізованого об'єкту, г;

B – вологість аналізованого об'єкту, %.

Приклади розв'язку задач.

Задача 1. Маса тигля з наважкою ЛР до прожарювання становить 18,0663 г, маса тигля – 17,0551 г, відповідно, маса лікарської речовини до прожарювання – 1,0112 г.

Дано:

$$m_1 = 18,0663 \text{ г}$$

$$m_0 = 17,0551 \text{ г}$$

$$a = 1,0112 \text{ г}$$

Знайти:

$$x, \% - ?$$

Розв'язок:

	1-е зважування	2-е зважування	3-є зважування
Маса тигля з золою	17,0572	17,0565	17,0561
Маса тигля, г	17,0551	17,0551	17,0551
Зола, г	0,0021	0,0014	0,001

Сульфатна зола із 1 г речовини (точна наважка) не повинна перевищувати 0,1% і здатна витримувати дослідження на важкі метали (не більше 0,001% в ЛР)

$$x, \% = \frac{0,001 \cdot 100}{1,0112} = 0,099 (\%)$$

Відповідь: лікарська речовина відповідає вимогам фармакопеї за розділом «сульфатна зола».

Задача 2. Розрахуйте вміст загальної золи в траві пустирника, якщо маса тигля після озолення та прожарювання до постійного значення склала: перше зважування – 18,0634 г, друге зважування – 18,0631 г. Маса тигля, попередньо прожареного до постійного значення – 17,8432 г. Наважка трави пустирника – 2,1084 г. Вологість трави пустирника - 13%. Чи відповідає вміст загальної золи вимогам фармакопеї (не більше 12,0%)?

Дано:

$$m_0 = 17,8432 \text{ г}$$

$$a = 2,1084 \text{ г}$$

$$B = 13 \%$$

$$m_2 = 18,0631 \text{ г}$$

Знайти:

$$x, \% - ?$$

Розв'язок:

$$x, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{a (100 - B)} =$$

$$= \frac{(18,0631 - 17,8432) \cdot 100 \cdot 100}{2,1084 \cdot (100 - 13)} = 11,99 (\%)$$

Відповідь: вміст загальної золи відповідає вимогам фармакопеї.

Втрату маси при прожарюванні (%) розраховують за формулою:

$$x, \% = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 100}{m_1 - m_0}$$

де m_1, m_2 – маса тигля з наважкою ЛР до та після прожарювання в г, відповідно;

m_0 – маса тигля попередньо прожареного до постійного значення в г.

Залишок після прожарювання (%) за формулою:

$$x, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100}{m_1 - m_0}$$

де m_1, m_2 – маса тигля з наважкою ЛР до та після прожарювання в г, відповідно;

m_0 – маса тигля попередньо прожарено до постійного значення в г.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Чи відповідає вимогам фармакопеї вміст загальної золи в траві звіробою (не більше 8,0%), якщо маса тигля – 15,0621 г, маса трави, взятої для аналізу, – 3,0110 г, маса тигля із золою після прожарювання до постійної маси – 15,2253 г, вологість трави звіробою – 10,0 % ?

2. При визначенні загальної золи в плодах глоду маса тигля – 10,1731 г, маса тигля з наважкою плодів – 13,4264 г. Після прожарювання до постійного значення маса тигля із золою склала: 1-е зважування – 10,4608 г, 2-е зважування – 10,4606 г. Чи відповідає загальна зола плодів глоду вимогам фармакопеї (не більше 11,0 %), якщо вологість сировини – 14,0 %?

3. При визначенні загальної золи в кореневищі женьшеню маса тигля – 13,3576 г, маса тигля з наважкою – 16,7382 г. Маса тигля після озолення та прожарювання до постійної маси – 13,9686 г. Чи відповідає зольність кореневища женьшеня вимогам фармакопеї (не більше 5%), якщо вологість сировини – 12,5%?

4. При визначенні сульфатної золи у фтивазиді маса тигля склала 11,2874 г, маса тигля з наважкою – 11,8432 г. Розрахуйте вміст сульфатної золи у фтивазиді, якщо маса тигля із золою після прожарювання до постійної маси склала 11,2879 г. Чи відповідає фтивазид вимогам фармакопеї за вмістом сульфатної золи (не більше 0,1%)?

5. Чи відповідає магнію сульфат вимогам фармакопеї за величиною втрати маси при прожарюванні (не менше 48,0% і не більше 52,0%), якщо маса тигля з наважкою препарату до прожарювання рівна 28,7684 г, після прожарювання – 28,2242 г? Маса тигля – 27,697 г.

6. Чи відповідає втрата маси при прожарюванні магнію оксиду вимогам фармакопеї (не більше 5%), якщо маса тигля з наважкою до прожарювання склала 24,7692 г, після прожарювання – 24,7442 г, маса тигля – 24,2588 г.

7. Маса тигля з сульфатною золою при озоленні фурациліну склала 26,4781 г, маса тигля з наважкою речовини до озолення – 26,9309 г. Маса порожнього тигля – 26,4774 г. Чи відповідає фурацилін вимогам фармакопеї, якщо вміст сульфатної золи не більше 0,1% ?

3. Гравіметричний аналіз

Гравіметричний аналіз базується на вимірюванні маси речовини відомого складу, утвореної з досліджуваної речовини або вилученої з препарату, який визначають.

Для кількісного визначення лікарських речовин найчастіше застосовують метод преципітації (рідше — методи відгонки або екстракції), який ґрунтується на осадженні речовини, що визначається, у вигляді малорозчинної сполуки відомого складу з подальшим фільтруванням, прожарюванням (або висушуванням) та зважуванням отриманого продукту.

Гравіметричне визначення складається з двох експериментальних вимірювань: 1) зважування наважки; 2) зважування продукту відомого складу, отриманого з цієї наважки (треба пам'ятати, що висушування або прожарювання і зважування продукту необхідно проводити до отримання постійної маси).

На базі цих даних можна розрахувати вміст речовини, що визначається, %:

$$x, \% = \frac{\text{маса речовини, що визначається} \cdot 100}{\text{маса наважки}}$$

Частіше маса речовини, що визначається, безпосередньо не вимірюється. Замість цього виділяють і зважують продукт її взаємодії з реагентом. Щоб знайти масу речовини, необхідно масу продукту помножити на гравіметричний фактор (F), який є відношенням еквівалентної маси речовини, що визначається, до еквівалентної маси зваженого продукту:

$$x, \% = \frac{a \cdot \text{молекулярна маса речовини, що визначається}}{b \cdot \text{молекулярна маса зваженого продукту}}$$

де a та b — коефіцієнти, на які треба помножити молекулярні маси, щоб числа молей у діленому та дільнику були хімічно еквівалентні.

Таким чином, у загальному вигляді формула розрахунку

відсоткового вмісту лікарської речовини буде мати вигляд:

$$x, \% = \frac{\text{маса речовини, що визначається} \cdot F \cdot 100}{\text{маса наважки}}$$

Головною перевагою гравіметричного методу аналізу є його висока точність, хоча в кожному окремому випадку ступінь точності залежить від багатьох чинників — розчинності осаду, спільного осадження та ін. Найвища точність гравіметричного методу у випадку, коли вміст речовини, що визначається, перевищує 1 %.

Помилка в цьому випадку в межах 0,2-0,4 %.

До недоліків методу треба віднести велику клопітність і тривалість проведення аналізу (що пов'язано з необхідністю виконання таких операцій, як фільтрування, промивання осаду, висушування або доведення до постійної маси), а також досить низьку селективність у випадку аналізу багатокомпонентних сумішей, що погіршує точність визначення.

Гравіметрія застосовується при аналізі таких лікарських речовин, як натрію сульфат, солі хініну, солі бензилпеніциліну, метиландростендіол у таблетках, прогестерон, тіаміну гідробромід. У сучасній аналітичній НТД гравіметрія використовується дуже рідко.

Приклади розв'язку задач.

Задача 1. Розрахуйте гравіметричний фактор та вміст в зразку, що аналізується, (%) хініну дигідрохлориду [$M_{\text{м}}(\text{хінін} \cdot 2\text{HCl}) = 397,35$ г/моль; $M_{\text{м}}(\text{HCl}) = 36,46$ г/моль], якщо для кількісного визначення методом гравіметрії взяли наважку масою 0,5042 г. Маса хінін-основи, що доведена до постійного значення, склала 0,4096 г.

Дано:

$$M_M(\text{хінін} \cdot 2\text{HCl}) = 397,35 \text{ г}$$

$$m(\text{хінін} \cdot 2\text{HCl}) = 0,5042 \text{ г}$$

$$M_M(\text{HCl}) = 36,46 \text{ г/моль}$$

$$m(\text{хінін-осн.}) = 0,4096 \text{ г}$$

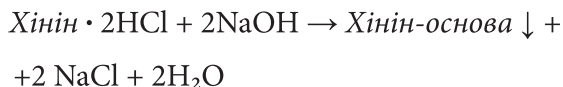
Знайти:

F – ?

x , % – ?

Розв'язок:

1. Записуємо рівняння хімічної реакції та урівнюємо:



2. Знаходимо гравіметричний фактор:

$$F = \frac{M_M(\text{хінін} \cdot 2\text{HCl})}{M_M(\text{хінін-осн.})} =$$

$$= \frac{M_M(\text{хінін} \cdot 2\text{HCl})}{M_M(\text{хінін} \cdot 2\text{HCl}) - 2M_M(\text{HCl})} =$$

$$= \frac{397,35}{397,35 - 2 \cdot 36,46} = 1,22473 = 1,225$$

3. Обчислюємо вміст хініну дигідрохлориду:

$$x, \% = \frac{\text{маса речовини, що визначається} \cdot F \cdot 100}{\text{маса наважки}} =$$
$$= \frac{0,4096 \cdot 1,225 \cdot 100}{0,5042} = 99,5 (\%)$$

Відповідь: гравіметричний фактор дорівнює 1,225; а відсотковий вміст хініну дигідрохлориду в зразку, що аналізується складає 99,5%.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакції кількісного аналізу методом гравіметрії хініну сульфату ($M_M = 763,0$ г/моль). Розрахуйте гравіметричний фактор хініну-основи на хініну сульфат (безводний) та вміст хініну сульфату у зразку, що аналізується, в перерахунку на суху речовину (%), якщо при використанні наважки масою 0,5176 г маса залишку наважки (гравіметрична форма), доведена до постійного значення, склала 0,4295 г. Втрата маси при висушуванні хініну сульфату – 4,5%. $M_M(\text{H}_2\text{O}) = 18,0$ г/моль; $M_M(\text{H}_2\text{SO}_4) = 98,0$ г/моль.

2. Наведіть рівняння реакції гравіметричного кількісного

визначення хініну дигідрохлориду ($M_M = 397,35$ г/моль). Розрахуйте гравіметричний фактор і вміст хініну дигідрохлориду у зразку, що аналізується, в перерахунку на суху речовину (%), якщо при використанні наважки масою 0,4962 г маса залишку (гравіметрична форма), доведена до постійного значення, склала 0,393 г. Втрата маси при висушуванні хініну дигідрохлориду – 3,0 %. $M_M(\text{HCl}) = 36,46$ г/моль.

3. Наведіть методику та рівняння реакцій кількісного визначення хініну гідрохлориду ($M_M = 396,92$ г/моль) методом гравіметрії. Розрахуйте гравіметричний фактор хініну основи на хініну гідрохлорид (безводний) та вміст хініну гідрохлориду у зразку, що аналізується, в перерахунку на суху речовину (%), якщо при використанні наважки масою 0,5158 г маса залишку (гравіметрична форма), що доведена до постійного значення, склала 0,4168 г. Втрата маси при висушуванні хініну гідрохлориду – 10%. $M_M(\text{H}_2\text{O}) = 18,0$ г/моль; $M_M(\text{HCl}) = 36,46$ г/моль.

4. Наведіть методику та рівняння реакцій кількісного визначення папаверину гідрохлориду ($M_M = 375,86$ г/моль) методом гравіметрії. Розрахуйте гравіметричний фактор папаверину-основи на папаверину гідрохлорид і вміст папаверину гідрохлориду у зразку, що аналізується, якщо при використанні наважки масою 0,5243 г маса гравіметричної форми, що доведена до постійного значення, дорівнює 0,4735 г. $M_M(\text{HCl}) = 36,46$ г/моль.

5. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення бензилпеніциліну та бензилпеніциліну натрієвої солі ($M_M = 356,38$ г/моль) методом гравіметрії у відповідності до методики. Розрахуйте вміст бензилпеніциліну у досліджуваному зразку, якщо маса наважки бензилпеніциліну натрієвої солі – 0,06738 г, маса гравіметричної форми – 0,07515 г, гравіметричний фактор – 0,7962. Втрата маси при висушуванні – 0,8%. Чи відповідає вміст бензилпеніциліну вимогам ДФУ (повинно бути не менше 90%)?

4. Титриметричні (об'ємні) методи аналізу

Титриметричний (або об'ємний) аналіз базується на визначенні кількісного вмісту речовини за кількістю використаного стандартного розчину. Титриметричні методи застосовуються у фармацевтичному аналізі найбільш широко, оскільки вони не потребують великих затрат часу, зручні й забезпечують достатній ступінь точності.

Стандартні розчини, які застосовують для титрування, мають назву титрованих або титрантів. Згідно з ДФУ концентрацію титрованих розчинів виражають через молярність і титр.

Молярність (M) — кількість молів розчиненої речовини, що міститься в 1 л розчину. Молярність розраховують, як відношення кількості розчиненої речовини до об'єму розчину (розмірність — моль/л).

За одиницю молярності приймають моль так званих «умовних часток» речовини. Під «умовною часткою» (УЧ) розуміють частку молекули, яка відповідає за передачу електрона або перенос однієї одиниці заряду в перебігу окисно-відновних або об'ємних реакцій відповідно. Тобто фактично термін «умовна частка» збігається з поняттям «еквівалент».

Слід зазначити, що в Європейській фармакопеї за одиницю молярності титрованих розчинів прийнято моль молекул розчиненої речовини.

Для порівняння: 1 л розчину йоду 0,01 моль/л містить 1,269 г йоду (УЧ = $1/2 I_2$), а за Європейською фармакопеєю в 1 л розчину йоду 0,01 моль/л міститься 2,54 г йоду.

Титр розчину — маса розчиненої речовини у грамах, яка міститься в 1 мл розчину. Титр розраховують, як відношення маси розчиненої речовини до об'єму розчину (розмірність — г/мл).

Титр титранту за речовиною, що визначається, — це маса досліджуваної речовини в грамах або міліграмах, яка реагує з 1 мл титрованого розчину теоретичної молярності (розмірність — г/мл, мг/мл). Титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, розраховують за формулою:

$$T = \frac{C_M \cdot M_M \cdot s}{1000}$$

де C_M – молярна концентрація титрованого розчину, моль/л;
 M_M – молекулярна маса досліджуваної речовини, г/моль;
 s – визначене з рівняння реакції стехіометричне співвідношення – кількість молей досліджуваної речовини, що реагує з одним молем титранту.

Титровані розчини виготовляють із хімічно чистих речовин. Від точності концентрації титрованого розчину залежить точність визначення.

У випадках, коли концентрація виготовленого розчину відрізняється від теоретичної (внаслідок складності виготовлення або змін у результаті зберігання), розраховують коефіцієнт поправки до молярності.

Коефіцієнт поправки (K) показує, наскільки практична концентрація виготовленого розчину відрізняється від теоретичної:

$$K = \frac{M_{\Pi}}{M_T}$$

де M_{Π} – практична молярність приготованого титрованого розчину;

M_T – теоретична молярність титрованого розчину.

Допускається коефіцієнт поправки в межах від 0,98 до 1,02.

Титровані розчини зручно виготовляти розчиненням у необхідному об'ємі фіксаналів — запаяних ампул, у яких містяться речовини в точно визначеній кількості.

Головною умовою точності титриметричного визначення є додавання титрованого розчину в кількості, хімічно еквівалентній кількості досліджуваної речовини. Момент титрування, в який досягається ця умова, називається *точкою еквівалентності*.

Щоб на практиці визначити точку еквівалентності, необхідно зафіксувати зміну якої-небудь фізичної властивості (забар-

влення розчину, електродний потенціал, електропровідність та ін.) системи в цій точці або поблизу неї. Точка, у якій ці зміни стають помітними, має назву **кінцевої точки титрування**.

Між кінцевою точкою титрування та точкою еквівалентності завжди є деяка різниця, зумовлена неадекватністю зміни фізичної властивості та здатністю дослідника фіксувати цю зміну.

Найчастіше кінцеву точку титрування (КТТ) фіксують за зміною забарвлення розчину або індикатора.

За способом проведення розрізняють методи прямого, зворотного і непрямого (за замісником) титрування.

Пряме титрування базується на безпосередньому вимірюванні об'єму титрованого розчину, витраченого на взаємодію з речовиною, що визначається. Розрахунок вмісту речовини проводять за формулою, %:

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m}$$

де V — об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K — коефіцієнт поправки;

T — титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

m — маса наважки речовини, що визначається, г.

За вимогами ДФУ величина титру наведена у мг/мл, тому розрахунок вмісту речовини проводять за формулою:

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m \cdot 1000}$$

де 1000 – перерахунок маси наважки у міліграми.

Зворотне титрування застосовують у випадках, коли реакція між досліджуваною речовиною та титрованим розчином проходить повільно, при визначенні летких речовин, у випадку застосування титрованих розчинів, концентрація яких може змінюватися при зберіганні та ін. При зворотному титруванні вимірюють два об'єми: об'єм титрованого розчину I , який ре-

агує з речовиною, що визначається, і додається в двократному надлишку, та об'єм титрованого розчину II, яким надлишок розчину I відтитровують.

Розрахунок вмісту речовини, %, проводять за формулою:

$$x, \% = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{m}$$

де V_1 — об'єм титрованого розчину I, мл;

V_2 — об'єм титрованого розчину II, мл;

K_1, K_2 — коефіцієнти поправки відповідно;

T — титр розчину I за речовиною, що визначається, г/мл;

m — маса наважки речовини, що визначається, г.

За вимогами ДФУ розрахунок проводять за формулою:

$$x, \% = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{m \cdot 1000}$$

де 1000 — перерахунок маси наважки у міліграми.

Непрямі методи титрування (або титрування за замісником) застосовують для речовин, які не можуть кількісно прореагувати з титрованим розчином. При непрямих методах титрування відтитровують продукт, який виділяється в еквівалентній кількості при взаємодії досліджуваної речовини з будь-яким реактивом. Результат непрямого титрування так само, як і прямого, розраховують за формулою:

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m}$$

У випадку, коли методика кількісного визначення вимагає розведення наважки лікарської речовини (метод розведення або піпетування), кількісний вміст речовини розраховують за формулою:

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot V_{\text{м.к.}}}{m \cdot V_{\text{п}}}$$

де V – об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K – коефіцієнт поправки;

T – титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

m – маса наважки речовини, що визначається, г;

$V_{\text{м.к.}}$ – об'єм мірної колби, мл;

$V_{\text{п}}$ – об'єм піпетки, мл.

За вимогами ДФУ розрахунок проводять за формулою:

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot V_{\text{м.к.}}}{m \cdot V_{\text{п}} \cdot 1000}$$

де 1000 – перерахунок маси наважки у міліграми.

В окремих випадках при виконанні титриметричного визначення необхідне проведення контрольного дослідження. Якщо в методиці немає особливих вказівок, контрольний дослід полягає в точному відтворенні методики, але без додавання досліджуваної речовини. Контрольний дослід необхідний для одержання більш точних результатів при визначеннях, коли перехід забарвлення індикатора відбувається не від однієї краплі титранту (тобто при великій індикаторній похибці), при визначенні методами зворотнього редокс титрування тощо.

Об'єм титрованого розчину, який прореагував з досліджуваною речовиною при використанні *контрольного дослідження*, розраховують:

а) при прямому титруванні за різницею ($V - V_{\text{к}}$);

б) при зворотному титруванні за різницею ($V_{\text{к}} - V$), де V – об'єм титрованого розчину, витраченого в основному досліді; $V_{\text{к}}$ – об'єм титрованого розчину, витраченого в контрольному досліді.

Кожна арифметична дія у формулі розрахунку має своє значення:

$V \cdot K$ – приводимо об'єм до теоретичної молярності;
 $V(\text{мл}) \cdot K \cdot T$ (г/мл) – знаходимо кількість грамів речовини, що визначається, у пробі;

$\frac{V \cdot K \cdot T}{m}$ – знаходимо кількість грамів речовини, що визначається, в одному грамі пробі;

$\frac{V \cdot K \cdot T}{m} \cdot A$ – розраховуємо вміст діючої речовини у % чи г, коли A у випадку аналізу субстанцій 100%; у випадку аналізу лікарських препаратів – середній масі таблетки, супозиторію, середній масі вмісту капсули, масі порошку за прописом та ін.

Приклади розв'язку задач.

Задача 1. Розрахуйте наважку натрій гідроксиду ($M_M = 40,0$ г/моль) для приготування 2 л (V) 0,1 моль/л титрованого розчину.

<p>Дано: NaOH $M_M = 40,0$ г/моль $V = 2$ л $C_M = 0,1$ моль/л</p>	<p>Розв'язок:</p> $m = \frac{C_M \cdot M_M \cdot V}{1000} = \frac{0,1 \cdot 40,0 \cdot 2000}{1000} = 8 \text{ (г)}$
<p>Знайти: $m - ?$</p>	

Відповідь: для приготування титрованого розчину необхідно взяти наважку 8 г натрію гідроксиду.

Задача 2. Обчисліть титр 0.1 моль/л розчину срібла нітрату за натрію бромідом ($M_M = 102,90$ г/моль).

Дано:

NaBr

$M_M(\text{NaBr}) = 102,90 \text{ г/моль}$

AgNO_3

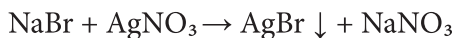
$C_M(\text{AgNO}_3) = 0,1 \text{ моль/л}$

Знайти:

$T_{\text{AgNO}_3 / \text{NaBr}} - ?$

Розв'язок:

1. Записуємо рівняння хімічної реакції:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

2. Метод аргентометрія, пряме титрування, $s = 1$.

3. Обчислюємо титр титранту за речовиною, що визначається:

$$T = \frac{C_M \cdot M_M \cdot s}{1000} = \frac{0,1 \cdot 102,90 \cdot 1}{1000} = 0,01029 \text{ (г/мл)}$$

Відповідь: титр аргентуму нітрату за натрію бромідом дорівнює 0,01029 (г/мл).

Задача 3. Обчисліть титр 0,1 моль/л розчину кислоти перхлоратної за морфіном гідрохлоридом в перерахунку на суху речовину, якщо $M_M(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}) = 375,85 \text{ г/моль}$; $M_M(\text{H}_2\text{O}) = 18,0 \text{ г/моль}$.

Дано:

$$M_M(C_{17}H_{39}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O) = 375,85 \text{ г/моль}$$

$$M_M(H_2O) = 18,0 \text{ г/моль}$$

$HClO_4$ – титрант

$$C_M(HClO_4) =$$

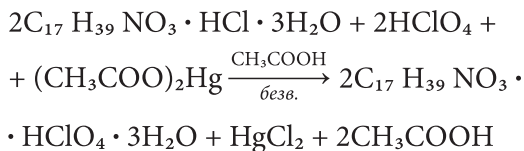
$$= 0,1 \text{ моль/л}$$

Знайти:

T_{HClO_4} / морфіну
гідрохлоридом – ?

Розв'язок:

1. Записуємо рівняння хімічної реакції та урівнюємо:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

2. Метод ацидиметрія в неводному середовищі; пряме титрування, $s=1$.

3. Знаходимо молекулярну масу морфіну гідрохлориду безводного:

$$M_M(C_{17}H_{39}NO_3 \cdot HCl) =$$

$$M_M(C_{17}H_{39}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O) - 3 M_M(H_2O) = \\ 375,85 - 3 \cdot 18,0 = 321,85 \text{ (г/моль)}$$

4. Обчислюємо титр титранту за речовиною, що визначається :

$$T = \frac{C_M \cdot M_M \cdot s}{1000} = \frac{0,1 \cdot 321,85 \cdot 1}{1000} =$$

$$= 0,032185 \text{ (г/мл)}$$

Відповідь: титр кислоти перхлоратної за морфіну гідрохлориду безводним дорівнює 0,032185 г/мл.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Розрахуйте титр (0,1 моль/л) розчину кислоти хлористоводневої за натрію бензоатом ($M_M = 144,11$ г/моль); за сульфацил-натрієм ($M_M = 254,24$ г/моль).

2. Розрахуйте титр (0,1 моль/л) калію бромату за саліциловою кислотою ($M_M = 133,12$ г/моль), за фенілсаліцилатом ($M_M = 214,22$ г/моль); за резорцином ($M_M = 110,11$ г/моль); за тимолом ($M_M = 150,22$ г/моль).

3. Розрахуйте титр розчину йодомонохлориду (0,2 моль/л)

за етакридину лактатом ($M_M = 361,40$ г/моль).

4. Яку наважку калію перманганату ($M_M = 158,0$ г/моль) необхідно взяти, щоб приготувати 2 л титрованого розчину (0,1 моль/л)?

5. Розрахуйте титр 0,5 моль/л розчину кислоти перхлоратної (хлорної) за кодеїну фосфатом $M_M (C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1,5H_2O) = 424,4$ г/моль; $M_M (H_2O) = 18,0$ г/моль; за апоморфінном гідрохлоридом $M_M (C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 3/4 H_2O) = 317,30$ г/моль; за атропіну сульфатом $M_M [(C_{17}H_{23}O_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O] = 694,3$ г/моль; в перахунку на безводну речовину.

6. Розрахуйте титр 0,1 моль/л розчину кислоти перхлоратної за морфіну гідрохлоридом ($M_M (C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O) = 375,85$ г/моль), $M_M (H_2O) = 18,0$ г/моль) в перерахунку на безводну речовину.

7. Коефіцієнт поправки 0,01 моль/л розчину натрій гідроксиду приготованого в кількості 500 мл дорівнює 1,1. Як довести значення K до норми? Відповідь підтвердіть розрахунками.

8. Для приготування 2 л 0,2 моль/л розчину натрію гідроксиду ($M_M = 40,0$ г/моль) була зважена наважка 8,0 г. Коефіцієнт поправки одержаного розчину рівний 0,95. Як довести значення K до норми?

4.1. Аргентометрія

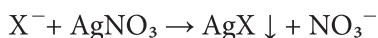
Аргентометрія — титриметричний метод кількісного аналізу, заснований на реакції осадження галогенід-іонів, CN^- , NCS^- та ін. -іонами срібла. Аргентометрія передбачає чотири методи.



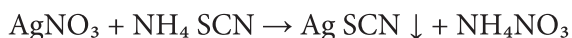
Метод Мора. Пряме титрування галогенід-іонів (Cl^- , Br^-). Титранти 0,1 М, 0,05 М або 0,01 М розчини $AgNO_3$, індикатор — розчин K_2CrO_4 . Умови титрування — слабкокисло середовище, яке відтворюють за допомогою розведеної HNO_3 , відсутність іонів Pb^{2+} , Ba^{2+} , Hg_2^{2+} , Bi^{3+} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , $C_2O_4^{2-}$, AsO_4^{3-} та інших, які реагують з K_2CrO_4 або $AgNO_3$. Кінцеву точку титрування

встановлюють за появою червоно-оранжевого осаду, а також за допомогою потенціометричного, кондуктометричного та амперометричного методів. Титрант (розчин AgNO_3) стандартизують за стандартними речовинами NaCl , KCl або за стандартними розчинами цих солей. Метод не використовують для визначення I^- та NCS^- -іонів, тому що при титруванні відбувається співосадження хромату калію з осадами AgI і AgSCN .

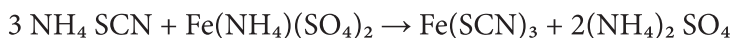
Метод Фольгарда (роданометрія, тіоціанатометрія). Зворотне титрування галогенід-іонів, CN^- , NCS^- , S^{2-} , CO_3^{2-} , CrO_4^{2-} та ін. Титранти 0,1 М, 0,05 М або 0,01 М розчини AgNO_3 і 0,1 М, 0,05 М, 0,01 М розчини NH_4SCN або KSCN . Індикатор — насичений розчин $\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2$. До речовини, що визначають, додають надлишок титрованого розчину AgNO_3 :



Надлишок AgNO_3 відтитровують титрованим розчином NH_4SCN або KSCN :



Кінцеву точку титрування визначають за появою рожевого або червоного (залежно від концентрації $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$) забарвлення розчину:



Умови титрування: цей метод дозволяє здійснювати визначення у сильноокислому середовищі. Розчини NH_4SCN або KSCN стандартизують за стандартним розчином AgNO_3 .

Метод Фаянса — Ходакова. Пряме титрування галогенід-іонів. Титрант 0,1 М або 0,05 М розчин AgNO_3 , індикатор — еозин, флуоресцеїн або інші адсорбційні індикатори. Умови титрування: іони, що досліджуються, повинні адсорбувати іони індикатора з більшою силою, ніж молекули осаду; до розчину, що титрують, додають колоїдні розчини крохмалю або декстрину, з метою збільшення площі поверхні осаду; рН середовища, де відбувається визначення, залежить від індикатора, який використовують при титруванні. Напр. визначення

з еозином виконують при $pH \approx 2$, а визначення з флуоресцеїном — при $pH 7-10$. Кінцеву точку титрування встановлюють за різкою зміною забарвлення осаду з білого чи світло-жовтого до рожево-червоного, якщо використовують флуоресцеїн, або рожевого, якщо використовують еозин, а також за допомогою потенціометричного, кондуктометричного та амперометричного методів. Метод використовують для визначення Cl^- , Br^- , I^- , CN^- , NCS^- -іонів.

Метод Гей-Люссака. Безіндикаторний метод. Титрант 0,1 М або 0,05 М розчин $AgNO_3$. Умови титрування див. Метод Мора. Кінцеву точку титрування визначають візуально за припиненням утворення осаду солі срібла та освітленням розчину. У фармації метод аргентометрії використовують для визначення галогенідів лужних металів, галогенопохідних органічних сполук (після переведення галогенідів у іоногенний стан), речовини, які містять срібло, Ag^+ та Hg^{2+} -іони. Можна визначати барбітурати прямим титруванням, які з Ag^+ утворюють одно- та дво-заміщені солі (останні — нерозчинні у воді). Кінцеву точку титрування визначають за появою каламуті у розчині (моментом утворення двозаміщеної солі барбітурату).

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Розрахуйте відсотковий вміст калію хлориду ($M_M = 74,56$ г/моль) в субстанції, якщо на титрування наважки 0,9850 г витрачено 13,02 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,0100$). Об'єм мірної колби - 50 мл, об'єм піпетки - 25,0 мл; індикатор – калію хромат.

2. Розрахуйте масу наважки натрію броміду ($M_M = 102,90$ г/моль), якщо на її титрування витрачено 19,23 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 0,9870$); його відсотковий вміст у субстанції - 99,4%. Індикатор - калію хромат.

3. Розрахуйте масу наважки калію хлориду ($M_M = 74,56$ г/моль), якщо на його титрування за методом Фольгарда було взято 40 мл розчину 0,1 моль/л срібла нітрату ($K = 0,9898$), а на титрування його надлишку витрачено 19,23 мл 0,1 моль/л розчину амонію тіоціанату ($K = 0,9870$); його відсотковий вміст

у субстанції – 99,4%, з урахуванням мірної колби на 100 мл і піпетки 10 мл.

4. Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,0008$), який буде витрачений на титрування 0,3145 г калію йодиду ($M_M = 166,01$ г/моль), якщо його відсотковий вміст у субстанції - 99,7 %; оцтовокисле середовище, індикатор – 0,1% розчин натрію еозинагу.

5. Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,0012$), який буде витрачений на титрування 0,2013 г кальцію хлориду ($M_M = 219,08$ г/моль), якщо його відсотковий вміст у препараті – 100,90 %.

6. Розрахуйте вміст натрію хлориду ($M_M = 58,44$ г/моль) в розчині для ін'єкцій, якщо на титрування 10 мл витрачено 15,13 мл 0,1моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,0010$).

7. Розрахуйте вміст димедролу в порошок ($M_M = 291,8$ г/моль), якщо на титрування наважки 0,10 г витрачено 1,25 мл 0,02 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,0030$), маса порошку за прописом – 0,11г.

8. Розрахуйте вміст натрію хлориду ($M_M = 58,4$ г/моль) в розчині для ін'єкцій, якщо на титрування 10 мл витрачено 15,3 мл 0,1моль/л розчину срібла нітрату ($K=1,0010$).

9. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення натрію броміду ($M_M = 102,90$ г/моль) за методом Фольгарда. Вкажіть індикатор (назву, формулу, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте молярну масу еквіваленту, титр титранту за речовиною, що визначається, наважку натрію броміду, щоб на титрування витратили 20,0 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 0,98$), а його відсотковий вміст складає 99,2 %.

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину амонію роданіду ($K = 1,02$), який витратять на титрування надлишку 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 0,99$), який додали в кількості 30,0 мл до наважки натрію броміду масою 0,2046 г, а його відсотковий вміст – 99,7 %.

10. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення калію хлориду ($M_M = 74,56$ г/моль) методом аргентометрії за Фаянсом.

Вкажіть індикатор (назву, формулу, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте молярну масу еквіваленту, титр титранту за речовиною, що визначається, об'єм 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 0,98$), який витратять на титрування 5,0 мл (точної аліквоти), якщо наважку калію хлориду масою 0,9976 г розчинили і довели водою до мітки у мірній колбі місткістю 50,0 мл, а його відсотковий вміст – 99,5 %.

11. Наведіть рівняння кількісного визначення натрію хлориду ($M_M = 58,44$ г/моль) методом аргентометрії за Мором. Вкажіть індикатор (назву, формулу, перехід забарвлення у кінцевій точці титрування), умови титрування. Розрахуйте молярну масу еквіваленту, титр за речовиною, що визначається, вміст натрію хлориду в досліджуваному зразку, якщо наважку масою 0,9024г розчинили і довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 25,0 мл. На титрування 2,5 мл аліквоти витрачено 15,2 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,01$).

11. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення срібла нітрату ($M_M = 169,87$ г/моль) методом тіоціанометрії. Вкажіть індикатор (назву, формулу, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте молярну масу еквіваленту, титр за досліджуваною речовиною, об'єм 0,1 моль/л розчину амонію роданіду ($K = 0,99$), який витратять на титрування наважки срібла нітрату масою 0,3264 г, якщо його відсотковий вміст – 99,8 %.

12. Наведіть приклади реакцій кількісного визначення йодоформу ($M_M = 393,73$ г/моль) аргентометричним методом за Фольгардом. Вкажіть індикатор (назву, формулу, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте молярну масу еквіваленту, титр за речовиною, що визначається, вміст йодоформу (%), якщо до наважки масою 0,2056 г додано 25,0 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 0,99$). На титрування надлишку срібла нітрату в основному досліді витратили 9,25 мл 0,1 моль/л розчину амонію роданіду ($K = 1,01$), а в контрольному досліді – 24,75 мл такого ж титранту.

4.2. Комплексонометрія

Комплексонометрія (трилонометрія, хелатометрія) — титриметричний метод кількісного аналізу, що базується на реакціях утворення розчинних, дуже міцних комплексів полідентатних лігандів-комплексонів із катіонами лужноземельних та важких металів. Як титранти застосовують амінодіоцтову, нітрилодіоцтову (комплексон I, трилон А), етилендіамінтетраоцтову кислоти (комплексон II) і динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (комплексон III, трилон Б, ЕДТА), який використовують найчастіше. Титранти утворюють з катіонами ряду металів (Ca, Sr, Ba, Mg, Al, Cu, Zn та ін.) комплексні сполуки у співвідношенні 1:1 незалежно від валентності іона металу. Кінцеву точку титрування визначають візуально з використанням металохромних індикаторів, а також потенціометрично, фотометрично та іншими методами. Металохромні індикатори утворюють у водних розчинах з іонами металу забарвлені комплекси, менш міцні, ніж комплекс металу з трилоном Б. Стійкість комплексів катіонів металів з трилоном Б значною мірою залежить від рН-середовища. Більшість катіонів у кислому середовищі не утворює стійких комплексів, тому визначення проводять у присутності аміачного буферного розчину (рН 8–9). Різноманіття прийомів комплексонометрії дає можливість визначати велику кількість катіонів та аніонів.

За методом *прямого титрування* досліджувані іони у присутності металохромного індикатора та буферного розчину титрують розчином трилону Б. Цим способом визначають іони Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} та ін. У разі *зворотного титрування* до розчину з іоном, що визначають, додають точний надлишковий об'єм розчину трилону Б, буферний розчин, індикатор, нагрівають суміш до завершення реакції, охолоджують, а надлишок комплексону відтитрують стандартним розчином магнію сульфату або цинку сульфату. Для визначення іонів металу, які не взаємодіють з металоіндикатором, застосовують *метод титрування за замісником*: до розчину, що аналізують, додають надлишок комплексонату іона металу, який утворює

менш стійку комплексну сполуку, ніж іон металу, який визначають. Іони металу, що виділились в еквівалентній кількості до іона, що визначають, відтитровують стандартним розчином комплексону в присутності металохромного індикатора.

Метод комплексонометрії широко використовують з метою аналітичних визначень фармацевтичних препаратів, природних та промислових об'єктів. Метод дозволяє визначати речовини з концентрацією 10^{-1} – 10^{-4} М.

Пряме титрування застосовують для визначення іонів Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Bi^{3+} та ін.

Методом зворотнього титрування визначають іони Al^{3+} , As^{3+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} та ін.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Розрахуйте об'єм 0,05 моль/л розчину натрію едетату ($K = 1,0005$), який буде витрачений на титрування 0,2230 г магнію оксиду ($M_M = 40,31$ г/моль), якщо його відсотковий вміст у препараті - 98,90 %.

2. Розрахуйте масу наважки магнію сульфату ($M_M = 246,48$ г/моль), якщо на її титрування витрачено 10,36 мл 0,05 моль/л розчину натрію едетату ($K = 1,0007$), а його відсотковий вміст у препараті – 99,8%.

3. Розрахуйте відсотковий вміст кальцію хлориду ($M_M = 219,08$ г/моль), якщо на титрування наважки 0,6580 г за фармакопейною методикою витрачено 16,08 мл 0,1 моль/л розчину натрію едетату ($K = 1,0010$).

4. Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію едетату ($K = 1,0000$), який буде витрачений на титрування 0,2230 г вісмуту нітрату основного ($M_M (\text{Bi}_2\text{O}_3) = 465,66$ г/моль), якщо його відсотковий вміст у препараті – 80,0%.

5. Розрахуйте масу наважки цинку сульфату ($M_M = 287,54$ г/моль), якщо на її титрування витрачено 10,36 мл 0,05 моль/л розчину натрію едетату ($K = 1,0000$), а його відсотковий вміст у препараті – 99,8%.

6. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення цинку оксиду ($M_M = 81,37$ г/моль) методом комплексонометрії.

Вкажіть індикатор (назву, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте титр титранту за речовиною, що визначається, наважку цинку оксиду, щоб на титрування витратили 25,0 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 0,98$), якщо його відсотковий вміст – 99,8 %.

б) Розрахуйте об'єм 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 0,99$), який витратять на титрування 10,0 мл розчину, одержаного після розчинення в мірній колбі місткістю 100 мл в 50 мл розведеної хлористоводневої кислоти і доведеної водою до мітки наважки цинку оксиду масою 0,3564 г, якщо його відсотковий вміст – 99,6 %.

в) Розрахуйте вміст цинку оксиду (%), якщо наважку масою 0,7028 г розчинили в розведеній хлористоводневій кислоті і довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 200 мл. На титрування аліквоти об'ємом 20,0 мл витрачено 16,95 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 1,02$).

7. Наведіть реакції кількісного визначення цинку сульфату ($M_M = 287,54$ г/моль) методом комплексометрії. Вкажіть індикатор (назву, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте титр титранту за речовиною, що визначається, наважку цинку сульфату, якщо на титрування потрібно 25,0 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 1,02$), якщо його відсотковий вміст – 99,5 %.

б) Розрахуйте об'єм 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 0,98$), який витратять на титрування наважки цинку сульфату масою 0,2436 г, якщо його відсотковий вміст – 99,9 %.

в) Розрахуйте вміст цинку сульфату (%), якщо на титрування наважки масою 0,3002 г витратили 21,5 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 1,01$). Чи відповідає вимогам фармакопеї (не менше 99,5 і не більше 101,0%)?

8. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення магнію сульфату ($M_M = 246,48$ г/моль) методом комплексометрії. Вкажіть індикатор (назву, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування). Поясніть роль аміачного буферного розчину в комплексометрії.

а) Розрахуйте титр трилону Б за магнію сульфатом, наважку магнію сульфату, щоб на титрування витратили 20,0 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 0,99$), якщо його відсотковий вміст – 99,3 %.

б) Розрахуйте об'єм 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 1,00$), який витратять на титрування наважки магнію сульфату масою 0,1176 г, якщо його відсотковий вміст – 99,7 %.

в) Розрахуйте вміст магнію сульфату (%), якщо на титрування наважки масою 0,1542 г витратили 14,7 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K=1,02$). Чи відповідає магній сульфат вимогам фармакопеї за вмістом діючої речовини (не менше 99,0 % і не більше 102,0%)?

9. Наведіть рівняння реакцій кількісного аналізу магнію оксиду ($M_M = 40,31$ г/моль) методом комплексометрії. Вкажіть індикатор (назву, перехід забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте титр за речовиною, що визначається, наважку магнію оксиду, якщо на титрування витрачено 25,0 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 1,00$), а його відсотковий вміст – 99,2 %.

б) Розрахуйте об'єм 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K = 0,98$), який витратять на титрування аліквоти об'ємом 25,0 мл, яку взяли після розчинення наважки магнію оксиду масою 0,5024 г в мірній колбі місткістю 250 мл, якщо його відсотковий вміст – 99,5 %.

в) Розрахуйте вміст магнію оксиду (%), якщо на титрування аліквоти об'ємом 20,0 мл, яку взяли після розчинення наважки масою 0,4932 г в мірній колбі місткістю 200 мл, витрачено 24,5 мл 0,05 моль/л розчину трилону Б ($K=0,98$).

4.3. Кислотно-основне титрування

Кислотно-основне титрування (метод нейтралізації) — титриметричний метод кількісного аналізу, в основі якого (у водному середовищі) лежить реакція нейтралізації:



Стандартними розчинами методу є 0,1 М...0,001 М розчини HCl , H_2SO_4 , NaOH , KOH . Якщо як титранти використовують розчини кислот, то метод називають *ацидиметрією*, а якщо основи – *алкаліметрією*. Готують вторинні стандартні розчини; їх точну молярну концентрацію встановлюють за стандартними речовинами або при їх титруванні розчинами відомої концентрації. Стандартизацію розчинів кислот проводять за стандартними речовинами: натрію тетраборатом ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), натрію карбонатом (Na_2CO_3), трис-(оксиметил) - амінометаном або за стандартними розчинами лугів (NaOH та KOH). Стандартизацію розчинів лугів проводять за стандартними речовинами: оксалатною кислотою ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$), бурштиною кислотою ($\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$), калію гідрофталатом ($\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$), калію гідройодатом ($\text{KH}(\text{IO}_3)_2$), за стандартними розчинами HCl , H_2SO_4 .

Залежно від досліджуваного об'єкта використовують різні способи кислотно-основного титрування: пряме, зворотне, за замісником. Кінцеву точку титрування в методі нейтралізації визначають за допомогою *кислотно-основних (рН) індикаторів*, а також без індикатора — за зміною рН-середовища (потенціометрично) або електропровідності розчину (кондуктометрично). Вибір рН-індикаторів проводять двома способами: за продуктами реакції та за кривими титрування. Обираючи індикатор за продуктами реакції, враховують рН-середовища розчину в кінцевій точці титрування. Якщо рН-середовища >7 , то придатним є індикатор, інтервал переходу якого лежить у лужній області значень рН. Напр.: $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + 2\text{NaOH} \rightarrow \text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ (продукт реакції натрій оксалат гідролізує і створює лужне середовище). Для даного визначення використовують фенолфталеїн (інтервал переходу 8,2–10,0 рН). Якщо продукт реакції в кінцевій точці титрування створює кисле середовище (рН <7), то придатним є індикатор, інтервал переходу якого лежить у кислотній області значень рН. Напр.: $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$.

Для визначення кінцевої точки титрування в цьому випад-

ку можна скористатись метиловим оранжевим (інтервал переходу 3,1 – 4,0 рН). Найбільш придатним є вибір індикатора за кривими титрування. Для цього будують криву титрування, що графічно відображає зміну рН розчину в процесі титрування, для чого придатні індикатори, інтервал переходу яких повністю або частково знаходиться в межах стрибка титрування, тобто індикатори, рН яких входить в межі стрибка титрування.

Методом кислотно-основного титрування можна визначати: сильні кислоти та основи; слабкі кислоти та основи; солі, утворені слабкою основою або слабкою кислотою; органічні сполуки з кислотними або основними властивостями. Кислоти з $pK_a > 7$ та основи з $pK_b < 7$ титрують з використанням *неводних розчинників*. Цим методом можна визначити не тільки індивідуальні речовини, а й суміш різних за силою кислот (основ), суміш солей, що гідролізують, а також суміші солей і кислот (основ). Титрування багатоосновних кислот або багатокислотних основ, суміші кислот (основ), суміші солей, що гідролізують, проводять з урахуванням ступінчастої іонізації або ступінчастого постадійного гідролізу солей, багатоосновних кислот (основ), сили кислот K_a і сили основ K_b , що дає можливість диференційного титрування з фіксуванням кількох точок еквівалентності.

Багатоосновні кислоти (основи) можна розглядати як суміші кислот (основ) різної сили внаслідок їх ступінчастої іонізації. Якщо кислоти (основи) значно відрізняються за силою, а відношення констант іонізації $K_1/K_2 \geq 10^4$, то кожна з кислот (основ) буде титруватись окремо. Спочатку – найбільш сильна, потім — найбільш слабка. Таким чином, на кривій титрування спостерігають два стрибки титрування. Якщо $K_1/K_2 \leq 10^4$, то обидві кислоти (основи) будуть відтитровуватись одночасно, і крива титрування буде мати один стрибок титрування.

Метод кислотно-основного титрування застосовують для визначення неорганічних, органічних (у тому числі ЛП) та природних сполук з кислотними та основними властивостями, NO_3^- , NO_2^- та NH_4^+ -іонів, складних ефірів (естерів), гідроксилта карбонільвмісних груп в органічних сполуках. Має важливе значення визначення деяких елементів в органічних та біологічних системах (C, N, Cl, Br, F, S, P тощо) — елемент, що визна-

чають, переводять у неорганічну кислоту або основу з подальшим визначенням за методом кислотно-основного титрування (напр., метод К'ельдаля).

Приклади розв'язку задач.

Задача 1. Розрахуйте вміст кислоти саліцилової (%), якщо на титрування наважки масою 0,2518 г витратили 18,25 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 0,99$). Молярна маса кислоти саліцилової ($M_M = 138,12$ г/моль).

Дано:

саліцилова кислота

$$m = 0,2518 \text{ г}$$

$$M_M = 138,12 \text{ г/моль}$$

NaOH – титрант

$$V = 18,25 \text{ мл}$$

$$C_M = 0,1 \text{ моль/л}$$

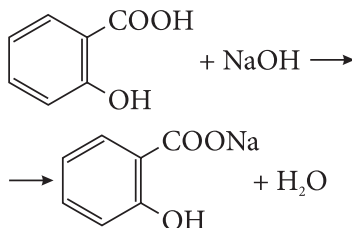
$$K = 0,99$$

Знайти:

$x, \% - ?$

Розв'язок:

1. Записуємо рівняння хімічної реакції:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

2. Метод алкаліметрії, пряме титрування в середовищі етанолу, $s=1$.

3. Обчислюємо титр натрію гідроксиду за кислотою саліциловою:

$$T = \frac{C_M \cdot M_M \cdot s}{1000} = \frac{0,1 \cdot 138,12 \cdot 1}{1000} =$$

$$= 0,013812 \text{ (г/мл)}$$

4. Розраховуємо відсотковий вміст кислоти саліцилової:

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m} =$$

$$= \frac{18,25 \cdot 0,99 \cdot 0,013812 \cdot 100}{0,2518} = 99,1 \text{ (\%)}$$

Відповідь: вміст кислоти саліцилової становить 99,9%.

Задача 2. Розрахуйте відсотковий вміст натрій гідрокарбонату, якщо на титрування наважки 0,8590 г ЛЗ "натрій гідрокарбонат" витратили 20,3 мл 0,5 моль/л розчину кислоти хлористоводневої ($K = 1,0035$). Молярна маса натрій гідрокарбонату дорівнює 84,006 г/моль.

Дано:



$$M_M = 84,006 \text{ г/моль}$$

$$m = 0,8590 \text{ г}$$

HCl – титрант

$$V = 20,3 \text{ мл}$$

$$C_M = 0,5 \text{ моль/л}$$

$$K = 1,0035$$

Знайти:

$$x, \% - ?$$

Розв'язок:

1. Записуємо рівняння хімічної реакції:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

2. Метод ацидиметрія, пряме титрування, $s=1$.

3. Обчислюємо $T_{\text{HCl} / \text{NaHCO}_3}$:

$$T = \frac{C_M \cdot M_M \cdot s}{1000} =$$

$$= \frac{0,5 \cdot 84,006 \cdot 1}{1000} = 0,042 \text{ (г/мл)}$$

4. Розраховуємо відсотковий вміст натрію гідрокарбонату в ЛЗ:

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m} =$$

$$= \frac{20,3 \cdot 1,0035 \cdot 0,042 \cdot 100}{0,859} = 99,6 \text{ (\%)}$$

Відповідь: відсотковий вміст натрію гідрокарбонату в ЛЗ дорівнює 99,6%.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення натрію бензоату ($M_M = 144,11$ г/моль) методом нейтралізації. Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, наважку натрію бензоату, щоб на її титрування витратили 20,0 мл 0,1 моль/л розчину хлористоводневої кислоти ($K = 1,0$). Вкажіть назву і зміну забарвлення в кінцевій точці титрування. Відсотковий вміст натрію бензоату — 99,4 %.

2. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення натрію тетраборату ($M_M = 381,37$ г/моль) методом нейтралізації, молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, індикатор (назва, зміну забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте наважку натрію тетраборату, щоб на її титрування витратили 20,0 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлористоводневої, якщо його відсотковий вміст – 100 %.

3. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення кислоти борної ($M_M = 61,83$ г/моль) методом нейтралізації, молярну масу еквівалента, індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 0,99$), який витратять на титрування наважки кислоти борної масою 0,2104 г, якщо її відсотковий вміст – 99,8 %.

4. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення ртуті (II) оксиду жовтого ($M_M = 216,59$ г/моль) методом ацидиметрії за замісником, молярну масу еквівалента, індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте масу наважки ртуті (II) оксиду жовтого, якщо на титрування витратили 15 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлористоводневої ($K = 0,99$), якщо його відсотковий вміст складає – 99 %.

5. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення метилсаліцилату ($M_M = 152,15$ г/моль) фармакопейним методом, молярну масу еквівалента, індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте об'єм 0,5 моль/л розчину хлористоводневої кислоти ($K = 1,0$), який витратять на титрування надлишку 0,5 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,01$), доданого до наважки метилсаліцилату масою 1,0021 г в кількості 25,0 мл. На титрування контрольного дослідження витратили 25,25 мл 0,5 моль/л розчину кислоти хлористоводневої.

6. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення кислоти саліцилової ($M_M = 138,12$ г/моль) методом нейтралізації, молярну масу еквівалента, індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте наважку кислоти саліцилової, щоб на її титрування витратили 25,0 мл 0,05 моль/л розчину натрію гідроксиду.

7. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення гексаметилентетраміну ($M_M = 140,19$ г/моль) титруванням кислотою хлористоводневою за змішаним індикатором (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте вміст гексаметилентетраміну (%), якщо на титрування наважки масою 0,405 г витратили 10,2 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлористоводневої ($K = 0,99$).

8. Наведіть рівняння реакцій гексаметилентетраміну ($M_M = 140,119$ г/моль) за методикою ДФУ. Вкажіть індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте вміст гексаметилентетраміну (%), якщо до наважки масою 0,1236 г додано 50,0 мл 0,1 моль/л розчину кислоти сірчаної ($K = 1,01$), а на титрування її надлишку витратили 15,6 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 0,99$).

9. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення калію оротату ($M_M = 194,0$ г/моль) методом неводного титрування. Вкажіть індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, вміст (%) в аналізованому зразку, якщо на титрування наважки калію оротату масою 0,1882 г витратили 9,7 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлорної ($K = 0,98$).

10. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення фторурацилу ($M_M = 130,0$ г/моль) методом нейтралізації за замісником. Вкажіть індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Розрахуйте титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, наважку фторурацилу, щоб на її титрування витратили 25,0 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,02$).

11. Зробіть висновок про якість нітразепаму, якщо на титрування наважки масою 0,250 г було витрачено 8,8 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлорної ($K = 1,00$). Втрата маси при висушуванні склала 0,4 %. Вміст нітразепаму в перерахунку на суху речовину повинен бути не менше 99,0%. M_M нітразепаму = 281,27 г/моль.

12. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення нітросоліну за методом ацидиметрії в неводному середовищі. Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л титрованого розчину кислоти

хлорної ($K = 1,00$), який витратять при кількісному визначенні наважки масою 0,2500 г. M_M нітроксоліну = 190,16 г/моль.

13. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення хініну сульфату M_M (хінін \cdot $H_2SO_4 \cdot 2H_2O$) = 783,0 г/моль; $M_M(H_2O)$ = 18 г/моль; методом ацидиметрії в неводному середовищі. Розрахуйте титр титрованого за речовиною, що визначається, вміст хініну сульфату в аналізованому зразку в перахунку на суху речовину (%), якщо на титрування наважки масою 0,5138 г витрачено 19,4 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлорної ($K = 1,01$), у контрольному досліді – 0,15 мл такого ж титранту. Втрата маси при висушуванні складала 5,0%.

4.4. Методи окиснення-відновлення

Ці методи базуються на застосуванні окисно-відновних реакцій, тобто реакцій, пов'язаних з переносом електронів. Це дуже розповсюджені методи титриметричного аналізу, що дозволяють прямо або зворотно визначати практично всі неорганічні лікарські речовини, здатні, за певних умов, стехіометрично приймати або віддавати електрони, тобто бути окисниками або відновниками. Крім того, методи окисно-відновного титрування придатні для визначення багатьох органічних лікарських речовин, які є потенційними відновниками, і тому можуть бути окиснені до речовин з меншою відновною здатністю, ніж вихідні речовини.

Кінцеву точку титрування в окисно-відновних методах визначають за допомогою редокс-індикаторів – речовин, здатних у середовищі з певним окисно-відновним потенціалом окиснюватись і змінювати своє забарвлення, а також специфічних індикаторів (наприклад, метиловий червоний у броматометрії; крохмаль у йодометрії).

Значення молярної маси еквівалента для лікарської речовини в цих методах знаходять шляхом ділення її молекулярної маси на число електронів, які приймає або віддає речовина у відповідній хімічній реакції. У фармацевтичному аналізі най-

частіше застосовуються перманганатометрія, йодометрія, броматометрія, нітритометрія та ін.

4.4.1. Перманганатометрія

Метод базується на використанні реакції окиснення лікарської речовини, що визначається, перманганат-іонами. Найчастіше в титриметричному аналізі застосовують реакції окиснення перманганат-іонами в сильно кислому середовищі. Концентрація кислоти повинна бути не менше 1 моль/л. Це зумовлено тим, що величина редокс-потенціалу системи $\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}$ дуже сильно залежить від концентрації кислоти.

Для створення кислого середовища застосовують кислоту сульфатну, а не хлористоводневу, оскільки хлорид-іони проявляють відновні властивості й можуть бути окиснені перманганат-іонами до вільного хлору.

Нітратна кислота сама є окисником і може викликати побічні реакції, тому її теж не застосовують.

Основним рівнянням перманганатометрії є:



Розчин калію перманганату інтенсивно забарвлений у червоно-фіолетовий колір. Навіть 1 крапля розчину 0,01 моль/л забарвлює розчин, що титрується, у помітно рожевий колір, тому спеціальних індикаторів у перманганатометрії не застосовують.

Методом перманганатометрії визначають кількісний вміст розчину гідрогену пероксиду, магнію пероксиду, натрію нітриту.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення натрію нітриту ($M_M = 69,0$ г/моль) методом перманганатометрії. Вкажіть індикатор, зміну його забарвлення в кінцевій точці титрування.

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, наважку натрію нітриту, щоб на її титрування було витрачено 20,0 мл 0,1 моль/л розчину калію перманганату

($K = 1,01$).

б) Розрахуйте вміст натрію нітриту (%), якщо наважку масою 0,9874 г довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл. До аліквоти об'ємом 10,0 мл додали 40,0 мл 0,1 моль/л розчину калію перманганату ($K = 1,0$), на титрування надлишку якого було витрачено 11,5 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 0,98$). На титрування контрольного досліду було витрачено 40,8 мл такого ж титранту.

в) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 0,99$), який витратять на титрування надлишку 0,1 моль/л розчину калію перманганату ($K = 1,02$), який додали в кількості 50,0 мл до 10,0 мл аліквоти. Для аналізу наважку натрію нітриту масою 1,0213 г довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл.

2. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення гідрогену пероксиду ($M_M = 34,01$ г/моль) методом перманганатометрії. Вкажіть індикатор, зміну забарвлення в кінцевій точці титрування.

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, наважку 3,0% розчину гідрогену пероксиду, щоб на титрування було витрачено 5,0 мл 0,1 моль/л розчину калію перманганату ($K = 1,02$).

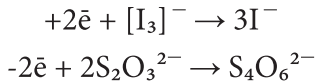
б) Розрахуйте вміст гідрогену пероксиду у препараті (%), якщо 10,0 мл зразку, що аналізується, довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл. На титрування 10,0 мл аліквоти одержаного розчину витратили 18,9 мл 0,1 моль/л розчину калію перманганату ($K = 0,98$).

в) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину калію перманганату ($K = 1,0$), який витратять на титрування 2,7 % розчину гідрогену пероксиду, якщо 10,0 мл препарату довели водою до мітки в мірній колбі на 50 мл. На титрування взяли аліквоту об'ємом 5,0 мл.

4.4.2. Йодометрія

Йодометрія — титриметричний метод кількісного визначення окисників і відновників, що базується на використанні

окисних властивостей розчину I_2 та відновних властивостей розчину $Na_2S_2O_3$.



Титранти — 0,05 М розчин I_2 в розчині KI та 0,05 М розчин $Na_2S_2O_3$, стабілізований HgI_2 . Розчини титрантів зберігають у темному місці. Для стандартизації використовують: для розчину I_2 — речовини As_2O_3 , $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ або стандартний розчин $Na_2S_2O_3$; для розчину $Na_2S_2O_3$ — речовини $K_2Cr_2O_7$, $KBrO_3$ або стандартні розчини I_2 , $KMnO_4$, $KBrO_3$. Умови титрування — слабкокисле, нейтральне або слабколужне середовище. При визначенні відновників титрують розчином I_2 .

Кінцеву точку титрування визначають за появою світло-жовтого забарвлення розчину від однієї зайвої краплі титранту; для підвищення чутливості визначення кінцевої точки титрування до розчину, що титрують, додають невелику кількість органічного розчинника, який забарвлюється у рожевий колір (безіндикаторний метод). Як індикатор використовують розчин крохмалю, який від однієї зайвої краплі титранту забарвлюється у синій колір. При визначенні окисників титрують розчином $Na_2S_2O_3$ і кінцеву точку титрування визначають за зникненням забарвлення розчину. Також для встановлення кінцевої точки титрування можна використовувати потенціометричний, амперометричний, кондуктометричний методи.

Визначення окисників виконують методом титрування за замісником, визначення відновників — методом прямого чи зворотного титрування, якщо реакція між титрантом і речовиною, яку визначають, проходить дуже повільно.

Йодометрію застосовують для визначення окисників — H_2O_2 , $KBrO_3$, $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$, Br_2 , Cl_2 та ін.; відновників — S^{2-} , As_2O_3 , $NaAsO_2$, $Sb(III)$, $Sn(II)$, антипірину, аскорбінової кислоти та ін.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення міді сульфату ($M_M = 249,68$ г/моль) методом йодометрії за замісником, вкажіть індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій

точці титрування).

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, об'єм 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 1,02$), який витратять на титрування наважки міді сульфату масою 0,5012 г.

б) Розрахуйте вміст міді сульфату в досліджуваному зразку (%), якщо на титрування наважки масою 0,5244 г витрачено 20,8 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 1,01$).

2. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення ізоніазиду ($M_M = 137,14$ г/моль) методом йодометрії.

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, об'єм 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 1,02$), який витратять на титрування надлишку 0,1 моль/л розчину йоду ($K = 1,00$), доданого до наважки ізоніазиду масою 0,1024 г в кількості 50,0 мл. У контрольному досліді витратили 49,5 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату.

б) Розрахуйте вміст ізоніазиду (%) , якщо на титрування надлишку 0,1 моль/л розчину йоду ($K = 1,01$), доданого в кількості 50,0 мл до наважки масою 0,1078 г, витратили 19,2 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 0,99$), а в контрольному досліді – 51,0 мл такого ж титранту.

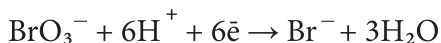
4. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення нікодину ($M_M = 152,15$ г/моль) методом йодометрії. Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, об'єм 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 1,00$), який витратять на титрування надлишку йоду, якщо до наважки нікодину масою 0,1092 г додано 20,0 мл 0,1 моль/л розчину йоду ($K = 1,01$). У контрольному досліді витрачено 20,2 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату.

6. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення ізоніазиду ($M_M = 137,14$ г/моль) методом йодометрії. Розрахуйте вміст ізоніазиду (%), якщо на титрування надлишку 0,1 моль/л розчину йоду ($K = 1,01$), доданого в кількості 50,0 мл до наважки масою 0,1078 г, витратили 19,2 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 0,99$), а в контрольному досліді 51,0 мл такого ж титранту.

7. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення фурациліну ($M_M = 194,18$ г/моль) методом йодометрії. Який об'єм 0,01 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 1,00$) потрібно для кількісного визначення наважки фурациліну масою 0,1000 г, якщо наважку розчинили у воді в мірній колбі місткістю 100 мл і на аналіз взяли 1 мл одержаного розчину, а для реакції взяли 5,00 мл 0,01 моль/л ($K = 1,00$) розчину йоду?

4.4.3. Броматометрія

Броматометрія — титриметричний метод кількісного визначення відновників, а також органічних сполук, які реагують з бромом. При титруванні робочим розчином $KBrO_3$ відбувається реакція:



надлишкова крапля титранту окиснює бромід-іони за рівнянням:



до вільного броду, який забарвлює розчин у жовтий колір (безіндикаторне титрування) або знебарвлює індикатор (метиловий червоний, метиловий оранжевий).

Кінцеву точку титрування визначають також потенціометричним або фотометричним методами. Титрування органічних сполук відбувається при додаванні до розчину титранту надлишку KBr (бромід-броматна суміш). Бром, що утворюється, взаємодіє з органічною сполукою, тому іноді бромід-броматометрію відносять до броматометрії, яка базується на використанні стандартного розчину Br_2 . При використанні як титрант водного розчину $KBrO_3$ надлишок KBr додають до розчину, що аналізують, перед титруванням. При зворотному броматометричному титруванні бром, що утворився при взаємодії бромат-іонів з бромід-іонами, окиснює доданий надлишок KI до вільного йоду, який титрують розчином $Na_2S_2O_3$ у присутності крохмалю (індикатор).

Методом прямої броматометрії визначають похідні фенолів, ароматичних амінів, а також відновники, наприклад, лікарські

речовини, які мають у своєму складі As(III).

Методом зворотної броматометрії визначають лікарські речовини, які повільно реагують з бромом наприклад, кислота саліцилова, фенол та ін.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення тимоли ($M_M = 150,22$ г/моль) методом броматометрії, молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається. Вкажіть індикатор, зміну забарвлення в кінцевій точці титрування.

а) Розрахуйте наважку тимоли, щоб на титрування витратили 20,0 мл 0,1 моль/л розчину калію бромату ($K = 0,98$).

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину калію бромату ($K = 1,02$), який витратять на титрування аліквоти об'ємом 10,0 мл розчину, одержаного після розчинення і доведення до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл наважки тимоли масою 0,5042 г.

2. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення резорцину ($M_M = 110,11$ г/моль) методом зворотної броматометрії, молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається. Вкажіть індикатор, зміну забарвлення в кінцевій точці титрування.

а) Розрахуйте вміст резорцину, якщо до наважки 0,0712 г додали 50,0 мл 0,1 моль/л розчину калію бромату ($K = 1,00$), на титрування його надлишку витрачено 11,1 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 1,01$). В контрольному досліді витратили 49,5 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату.

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 0,98$), який витратять на титрування надлишку 0,1 моль/л розчину калію бромату ($K = 1,02$), доданого в кількості 40,0 мл до аліквоти об'ємом 20,0 мл. Аліквоту взяли після розчинення і доведення водою до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл наважки резорцину масою 0,1945 г.

3. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення кислоти саліцилової ($M_M = 138,12$ г/моль) методом зворотної броматометрії. Вкажіть індикатор, зміну забарвлення в кінцевій точці титрування.

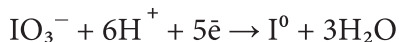
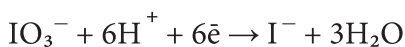
а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр титранту за речовиною, що визначається, вміст кислоти саліцилової, якщо до наважки масою 0,0576 г додано 50,0 мл 0,1 моль/л розчину калію бромату ($K = 0,98$). На титрування надлишку вказаного титранту в основному досліді витатили 23,75 мл 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 1,02$), в контрольному – 48,0 мл.

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію тіосульфату ($K = 0,99$), який витратять на титрування надлишку 0,1 моль/л розчину калію бромату ($K = 1,01$), доданого в кількості 40,0 мл до аліквоти об'ємом 20,0 мл. Аліквоту взяли після розчинення і доведення водою до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл наважки кислоти саліцилової масою 0,2134 г.

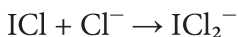
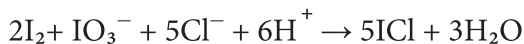
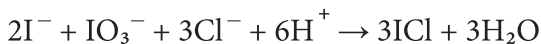
4.4.4. Йодатометрія

Розчини калію йодату в практиці фармацевтичного аналізу застосовуються для окиснювального титрування таких лікарських речовин, як фтівазид, кислота аскорбінова, апресин та ін.

Йодат-іон у кислому середовищі залежно від умов може відновлюватися до різноманітних продуктів:

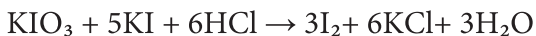


У сильно кислих розчинах йодат окиснює йодиди або йод до I^+ . Ця реакція потребує присутності таких аніонів, як хлориди, броміди, ціаніди, які стабілізують продукт, що утворюється:



Кінцеву точку титрування залежно від конкретних умов можна визначати різними способами:

а) надлишкова крапля KIO_3 у присутності калію йодиду утворює I_2 , який із крохмалем утворює комплекс, забарвлений в інтенсивно-синій колір:



б) у сильно кислому середовищі, необхідному для утворення ICl_2^- , крохмаль як індикатор не спрацьовує. В цьому випадку до реакційної суміші додають невелику кількість органічного розчинника, який не змішується з водою (CHCl_3 , C_6H_6). Після додавання чергової порції калію йодату суміш збовтують. Титрування ведуть до зникнення червоно-фіолетового забарвлення органічного шару. Чутливість такого способу визначення кінцевої точки титрування співвідносна зі способом, у якому застосовується крохмаль, однак при титруванні з крохмалем значно скорочується час титрування.

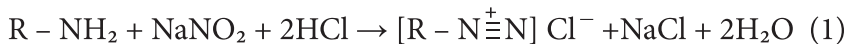
Реакція окиснення йодидів калію йодатом є зручним джерелом отримання відомих кількостей йоду (на кожний моль йодату виділяється шість еквівалентів йоду) і може бути застосована для різноманітних аналітичних цілей:



Розчини калію йодату хімічно стійкі і можуть зберігатися протягом тривалого часу.

4.4.5. Нітритометрія

Нітритометрія — титриметричний метод кількісного аналізу, що базується на діазотувальних (1) та нітрозувальних (2) властивостях азотистої кислоти:



Метод використовують для визначення первинних ароматичних амінів (нітроаніліну, 1-аміноантрохінону, аміносультфокислоти, толуїдинів, ксилідинів та ін.) згідно з (1). При визначенні сполук, які містять ацетильовану аміногрупу, проводять їх гідроліз. Вторинні ароматичні аміни (зокрема дифеніламін) аналізують згідно з (2).

Титрування проводять у кислому середовищі. Кінцеву точку титрування визначають за допомогою аміноантрахінонових барвників (тропеоліну 00, сафранілу) як індивідуально, так і в суміші з метиленовим синім. Застосовують також йодкромальний папір як зовнішній індикатор. Кінцеву точку титрування визначають також потенціометрично та амперометрично. Титрант — 0,1 М розчин NaNO_2 . Стандартизують за сульфаніловою, *n*-амінобензойною кислотою, гідразин-сульфатом, калію перманганатом.

Метод нітритометричного титрування широко застосовується для аналізу лікарських речовин, які містять первинну та вторинну аміногрупи (новокаїн, анестезин, дикаїн, стрептоцид, норсульфазол та ін.), ацильовану аміногрупу (фенацетин, парацетамол — після гідролізу), а також нітрогрупу, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи (левоміцетин, нітросолін).

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення натрію пара-аміносаліцилату ($M_M = 211,15$ г/моль) методом нітритометрії. Вкажіть індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, наважку натрію пара-аміносаліцилату, щоб її на титрування витратили 20,0 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 0,98$).

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 1,02$), який витратять на титрування наважки натрію пара-аміносаліцилату масою 0,3864 г.

в) Розрахуйте вміст натрію пара-аміносаліцилату (%), якщо на титрування наважки масою 0,4028 г витратили 19,2 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 0,99$).

2. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення новокаїнамідю ($M_M = 271,79$ г/моль) методом нітритометрії. Вкажіть індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте наважку новокаїнамідру при умові, що на її титрування необхідно 15,0 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 1,00$).

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 0,98$), який витратять на титрування наважки масою 0,2362 г.

в) Розрахуйте вміст новокаїнамідру (%), якщо на титрування наважки масою 0,3104 г витратили 11,1 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 1,02$).

3. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення анестезину ($M_M = 165,19$ г/моль) методом нітритометрії. Вкажіть зміну забарвлення індикатора тропеоліну 00 в суміші з метиленовим синім в кінцевій точці титрування.

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр титранту за речовиною, що визначається, наважку анестезину, щоб на титрування витратили 10,0 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 0,98$).

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 0,99$), який витратять на титрування наважки анестезину масою 0,1936 г.

в) Розрахуйте вміст анестезину (%), якщо на титрування наважки масою 0,2076 г витрачено 12,2 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 1,02$).

4. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення норсульфазолу-натрію ($M_M = 385,39$ г/моль; M_M води = 18,0 г/моль) методом нітритометрії. Вкажіть зміну забарвлення тропеоліну 00 в кінцевій точці титрування.

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента норсульфазолу-натрію в перерахунку на безводну речовину, титр за речовиною, що визначається, наважку норсульфазолу-натрію, якщо на титрування витратили 10,0 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 1,00$). Втрата маси при висушуванні склала 25,0%.

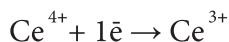
б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 1,01$), який витратять на титрування наважки норсульфазолу-натрію масою 0,2534 г, якщо втрата маси при висушуванні склала 27,6%.

в) Розрахуйте вміст норсульфазолу-натрію в перерахунку

на суху (безводну) речовину (%), якщо на титрування наважки масою 0,4078 г витратили 10,3 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту ($K = 1,02$). Втрата маси при висушуванні аналізованого зразку – 28,0%.

4.4.6. Цериметрія

Цериметрія — титриметричний метод кількісного аналізу, що базується на окисно-відновних властивостях солей церію (IV):



Титрування виконують у кислому середовищі, причому за наявності HClO_4 $E^\circ \text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ підвищується до 1,70 В. Велике значення E° системи $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ дозволяє кількісно визначати речовини, потенціали яких нижчі, ніж у церію (IV).

Цим методом можна визначати Fe(II), As(III), Sb(III), NO^{2-} -оксалат-іони, H_2O_2 , формальдегід, токоферолу ацетат та інші відновники, а також багато сполук, які неможливо визначити іншими оксеред-методами. Цериметричні визначення аналогічні перманганатометричним, але порівняно з іншими оксеред-методами мають низку переваг: титранти стійкі на холоді та при нагріванні; при титруванні солями Ce(IV), як правило, не утворюються побічні продукти, які знижують точність і продовжують процес титрування; титрування можна виконувати в середовищі HCl (на відміну від перманганатометрії).

Як титранти у методі цериметрії використовують 0,1 М і 0,01 М розчини церій (IV) сульфату ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) або церій (IV) амоній сульфату ($[\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), з яких готують вторинні стандартні розчини. Стандартизують розчини титрантів за стандартними речовинами — натрій або амоній оксалатом:



або йодометричним методом за стандартним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

У цериметрії можливе *пряме, зворотне й титрування за замісником*. Кінцеву точку титрування визначають безіндикаторним методом (Ce^{3+} -іони безбарвні, Ce^{4+} -іони мають жовте за-

барвлення); за допомогою оксред-індикаторів — дифеніламіну, фероїну; незворотних індикаторів — метилового оранжевого, метилового червоного; електрохімічними методами — потенціометричним, амперометричним.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення вікасолу ($M_M = 330,29$ г/моль) методом цериметрії. Вкажіть індикатор (назва, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр титранту за речовиною, що визначається, наважку вікасолу, щоб на титрування було витрачено 15,0 мл 0,1 моль/л розчину церію (IV) сульфату ($K = 1,00$).

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину церію (IV) сульфату ($K = 1,01$), який витратять на титрування наважки вікасолу масою 0,3024 г.

в) Розрахуйте вміст вікасолу (%), якщо на титрування наважки масою 0,2968 г витратили 17,85 мл 0,1 моль/л розчину церію (IV) сульфату ($K = 0,98$), в контрольному досліді – 0,4 мл такого ж титранту.

2. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення токоферолу ацетату ($M_M = 172,8$ г/моль) методом цериметрії, вкажіть індикатор (назва, формула, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування).

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр титранта за речовиною, що визначається, наважку токоферолу ацетату, щоб на її титрування витратили 25 мл 0,1 моль/л розчину церію (IV) сульфату ($K = 0,99$).

б) Розрахуйте об'єм 0,01 моль/л розчину церію (IV) сульфату ($K = 1,02$), який витратять на титрування аліквоти об'ємом 25,0 мл, якщо наважку токоферолу ацетату масою 0,1264 г розчинили і довели до мітки етанолом в мірній колбі місткістю 100 мл.

в) Розрахуйте вміст токоферолу ацетату (%), якщо наважку масою 0,1136 г після попереднього гідролізу довели до мітки етанолом в мірній колбі місткістю 50 мл. На титрування 20,0 мл

аліквоти одержаного розчину витратили 19,45 мл 0,01 моль/л розчину церію (IV) сульфату ($K = 0,98$), в контрольному досліді – 0,50 мл такого ж титранту.

3. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення аміназину методом цериметрії, індикатор (назву, зміна забарвлення в кінцевій точці титрування). Яку наважку хлорпромазину гідрохлориду (аміназину) необхідно взяти, щоб на її титрування витратили 10,0 мл 0,1 моль/л розчину церію (IV) сульфату ($K = 1,00$)? $M_{\text{М}}$ хлорпромазину гідрохлориду = 355,33 г/моль.

4.5. Аналіз готових лікарських форм.

Готові лікарські форми (ГЛФ) характеризуються великим різноманіттям: таблетки, мазі, супозиторії, гранули, розчини для ін'єкцій та ін. У випадку аналізу ГЛФ кількісний вміст у грамах визначається за формулою:

$$x, z = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot A}{m}$$

або

$$m = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot A}{x, z}$$

де A – маса або об'єм ГЛФ дорівнює середній масі:

1) таблеток – середній масі 1 таблетки (знаходять зважуванням на аналітичних вагах 20 таблеток та діленням одержаної маси на 20, або середня маса 1 таблетки, г);

2) розчинів для ін'єкцій – 1 мл ін'єкційного розчину, незалежно від номінального об'єму ампули;

3) супозиторіїв – середній масі супозиторію, г;

4) мазей – кількості мазі (г), прописані в одній упаковці (туб, скляна банка та ін.)

5) гранул – масовій частці 100 г маси гранул, %;

6) очних крапель – номінальному об'єму 1 флакона, мл.

У випадках, якщо масова частка ГЛФ наведена у відсотках,

тоді $A = 100$.

Приклади розв'язку задач.

Задача 1. Розрахуйте наважку таблеток кальцію глюконату по 0,5 г, щоб на титрування витратили 10 мл 0,05 моль/л розчину натрію едетату ($K = 1,0$). Середня маса 1 таблетки рівна 0,6025 г. 1 мл 0,05 моль/л розчину натрію едетату відповідає 0,02242 г кальцію глюконату.

Дано:

кальцій глюконат

$$x = 0,5 \text{ г}$$

$$m_{\text{серед}} = 0,6025 \text{ г}$$

натрій едетат

$$V = 10 \text{ мл}$$

$$C_M = 0,05 \text{ моль/л}$$

$$K = 1,0$$

$$T = 0,02242 \text{ г/мл}$$

Знайти:

$m - ?$

Розв'язок:

1. Кількісний вміст у g визначають за формулою:

$$x, g = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{серед}}}{m} \Rightarrow m = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{серед}}}{x}$$

$$m = \frac{10 \cdot 1,0 \cdot 0,02242 \cdot 0,6025}{0,5} = 0,27 \text{ (г)}$$

2. Для зменшення похибки зважування наважка розтертої маси таблеток збільшується в 10 разів, тобто

$$m_1 = m \cdot 10 = 0,27 \text{ г} \cdot 10 = 2,7 \text{ (г)}$$

Вказана наважка розчиняється в мірній колбі певної місткості, напр. 100 мл (V_{MK}), на титрування відбирається піпеткою точна аліквота співрозмірна з місткістю мірної колби і кратністю збільшення наважки, тобто 10 мл (V_{II}); тоді

$$m = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{серед}} \cdot V_{MK}}{x \cdot V_{II}} =$$
$$= \frac{10 \cdot 1,0 \cdot 0,02242 \cdot 0,6025 \cdot 100}{0,5 \cdot 10} = 2,7 \text{ (г)}$$

Відповідь: на титрування необхідно взяти наважку 2,7 г порошку розтертих таблеток кальцію глюконату по 0,5 г.

Для попереднього розрахунку об'єму титранту (мл) при даній величині наважки перетворюють формули відповідно:

$$V = \frac{m \cdot x}{K \cdot T \cdot A}; \quad V = \frac{m \cdot x \cdot V_{\Pi}}{K \cdot T \cdot A \cdot V_{\text{МК}}}$$

Задача 2. Розрахуйте об'єм 0,05 моль/л натрію едетату ($K = 1,02$), який витратять на титрування аліквоти об'ємом 50 мл, якщо 5,0 мл 20% розчину магнію сульфату для ін'єкцій довели до мітки в мірній колбі об'ємом 250 мл. 1 мл 0,05 моль/л розчину натрію едетату відповідає 0,01232 г магнію сульфату.

Дано:



$V_{\text{МК}} = 250 \text{ мл}$

$V_{\Pi} = 50 \text{ мл}$

$m = 5 \text{ мл}$

$x, \% = 20\%$

$A = 100$

натрій едетат

$C_{\text{М}} = 0,05 \text{ моль/л}$

$K = 1,02$

$T = 0,01232 \text{ г/мл}$

Знайти:

$V - ?$

Розв'язок:

1. Кількісний вміст ГЛФ у відсотках визначають за формулою ($A = 100$)

$$x, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot A \cdot V_{\text{МК}}}{m \cdot V_{\Pi}} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow V = \frac{m \cdot x \cdot V_{\Pi}}{V \cdot K \cdot T \cdot A \cdot V_{\text{МК}}}$$

$$V = \frac{5 \cdot 20 \cdot 50}{1,02 \cdot 0,01232 \cdot 100 \cdot 250} = 15,9 \text{ (мл)}$$

Відповідь: об'єм натрію едетату, який витратять на титрування розчину магнію сульфату для ін'єкцій рівний 15,9 мл.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення гексаметилентетраміну в таблетках і розчинах для ін'єкцій за фармакопейною методикою.

а) розрахуйте вміст гексаметилентетраміну ($M_{\text{М}} = 140,19 \text{ г/моль}$) в таблетках, якщо до наважки розтертих таблеток масою 0,1241 г додали 50,0 мл 0,1 моль/л розчину сірчаної кислоти

($K = 1,00$). На титрування надлишку сірчаної кислоти в основному досліді витратили 21,6 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,02$). В контрольному досліді – 49,8 мл такого ж титранту. Середня маса однієї таблетки – 0,3140 г.

б) Розрахуйте вміст гексаметилентетраміну в розчині для ін'єкцій, якщо 5,0 мл препарату довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл. До 5,0 мл аліквоти додали 50,0 мл 0,1 моль/л розчину сірчаної кислоти ($K = 0,98$). На титрування надлишку сірчаної кислоти в основному досліді витратили 21,4 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,01$), в контрольному – 49,9 мл такого ж титранту.

2. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення барбіталу ($M_M = 184,20$ г/моль) в таблетках методом алкаліметрії в неводному середовищі.

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, наважку порошку розтертих таблеток барбіталу по 0,25 г, щоб на титрування було витрачено 15,0 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 0,99$). Маса 20 таблеток – 10,2520 г.

б) Розрахуйте вміст барбіталу в таблетках, якщо на титрування наважки порошку розтертих таблеток масою 0,1523 г витратили 4,45 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,02$), в контрольному досліді – 0,5 мл такого ж титранту. Маса 20 таблеток – 10,5144 г.

3. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення фтивазиду ($M_M = 271,30$ г/моль) в таблетках методом ацидиметрії в неводному середовищі.

а) Розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, наважку порошку розтертих таблеток фтивазиду по 0,5 г, щоб на титрування було витрачено 10 мл 0,1 моль/л розчину хлорної кислоти ($K = 0,98$). Маса 20 таблеток – 10,1836 г.

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину хлорної кислоти ($K = 1,01$), який буде витрачено на титрування наважки порошку розтертих таблеток фтивазиду по 0,5 г масою 0,1496 г. Маса 20 таблеток – 12,3426 г.

в) Розрахуйте вміст фтивазиду в таблетках, якщо на титрування порошку розтертих таблеток масою, 0,1521 г було витрачено 3,9 мл 0,1 моль/л розчину хлорної кислоти ($K = 1,02$), в контрольному досліді – 0,4 мл такого ж титранту. Маса 20 таблеток – 6,2144 г.

4. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення фенобарбіталу ($M_M = 232$ г/моль) в таблетках методом алкаліметрії в неводному середовищі.

а) розрахуйте молярну масу еквівалента, титр за речовиною, що визначається, наважку порошку розтертих таблеток фенобарбіталу по 0,05 г, щоб на титрування було витрачено 5,0 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 0,98$). Маса 20 таблеток – 5,0635 г.

б) Розрахуйте об'єм 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,02$), який буде витрачено на титрування наважки порошку розтертих таблеток фенобарбіталу по 0,1 г масою 0,1496 г. Маса 20 таблеток – 3,0560 г.

в) Розрахуйте допустимі межі вмісту фенобарбіталу в таблетках по 0,05 г і 0,1 г, користуючись нормами допустимих відхилень у вмісті діючої речовини.

5. Зробіть висновок про якість таблеток промедолу по 0,025 г, якщо на титрування наважки порошку розтертих таблеток масою 0,3820 г витратили 3,0 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлорної ($K = 1,00$). Середня маса 1 таблетки – 0,098 г. У відповідності до фармакопеї в 1 таблетці повинно знаходитися від 0,0225 до 0,0275 г тримепіридину гідрохлориду (промедолу). M_M тримепіридину гідрохлориду = 318,85 г/моль.

6. Яку наважку мазі наступного складу: мазь етилморфінова 1% -10,0 потрібно взяти для визначення, щоб на титрування було витрачено 1,30 мл 0,02 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,00$)? M_M етилморфіну гідрохлориду = 385,89 г/моль.

7. Розрахуйте об'єм 0,02 моль/л розчину амонію тіоціанату ($K = 1,00$), який необхідний на титрування наважки порошку розтертих таблеток тропацину по 0,01 г масою 0,2530 г за методом Фольгарда. Об'єм титранту, що витратили в контрольному досліді – 3,0 мл. Середня маса 1 таблетки – 0,202 г. M_M тропацину = 371,91 г/моль.

8. Розрахуйте наважку порошку розтертих таблеток натрію барбіталу по 0,3 г, яку потрібно взяти, щоб на титрування було витрачено 8,0 мл 0,1 моль/л титрованого розчину кислоти хлористоводневої ($K = 1,00$). Середня маса 1 таблетки – 0,400 г. M_M натрію барбіталу = 206,18 г/моль.

9. Зробіть висновок про якість лікарської форми: розчин кофеїн-бензоату натрію 10% для ін'єкцій, якщо на титрування 2 мл розчину витратили 8,3 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлористоводневої ($K = 1,00$). Згідно вимог фармакопеї, в 1 мл розчину повинно бути від 0,058 до 0,062 г натрію бензоату. M_M натрію бензоату = 144,11 г/моль.

10. Зробіть висновок про якість таблеток амінофіліну (еуфіліну) по 0,15 г за вмістом етилендіаміну, якщо на титрування 0,1000 г порошку розтертих таблеток витратили 3,35 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлористоводневої ($K = 1,00$). У відповідності до вимог фармакопеї, в 1 таблетці повинно бути від 0,0200 до 0,0283 г етилендіаміну. Середня маса 1 таблетки – 0,201 г. M_M етилендіаміну = 60,10 г/моль.

4.6. Аналіз лікарських форм аптечного виготовлення

Лікарські форми аптечного виготовлення, як і готові лікарські форми, характеризуються великим різноманіттям (порошки для внутрішнього та зовнішнього застосування, очні краплі, мікстури, мазі та ін.).

Різним видам внутріаптечного контролю піддаються лікарські засоби, виготовлені в аптеках за індивідуальними рецептами або за вимогами лікувально-профілактичних закладів, а також внутріаптечна фасовка, концентрати, напівфабрикати.

Розглянемо методи розрахунків, з використанням для кількісного визначення лікарських форм аптечного виготовлення різних титриметричних методів.

Наважку лікарської форми для кількісного визначення розраховують за формулою:

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{b}$$

де а – наважка, г або мл;

V – об'єм титранту, мл;

K – коефіцієнт поправки титранту;

T – титр титранту за речовиною, що визначається, г/мл;

b – кількість аналізованого інгредієнту, прописаного в рецепті, г;

P – маса або об'єм лікарської форми по пропису, г або мл.

Задача 1. Обчисліть наважку лікарської форми: атропіну сульфату – 0,1; натрію хлориду – 0,08; води – до 10 мл; якщо на титрування натрію хлориду ($M_M = 58,44$ г/моль) витратили 0,5 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,02$).

Дано:

ЛФ: атропіну сульфату – 0,1

натрію хлориду – 0,08

P = 10 мл

$M_M(\text{NaCl}) = 58,44$ г/моль

V (AgNO_3) = 0,5 мл

$C_M(\text{AgNO}_3) = 0,1$ моль/л

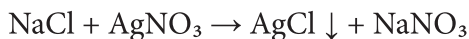
K (AgNO_3) = 1,02

Знайти:

a – ?

Розв'язок:

1. Записуємо рівняння хімічної реакції:



В КТТ – зміна забарвлення Ind

2. Метод аргентометрія, пряме титрування, s = 1.

3. Знаходимо T ($\text{AgNO}_3 / \text{NaCl}$):

$$T = \frac{C_M(\text{AgNO}_3) \cdot M_M(\text{NaCl}) \cdot s}{1000} =$$

$$= \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1}{1000} = 0,00584 (\text{г/мл})$$

4. Обчислюємо наважку лікарської форми:

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{b} = \frac{0,5 \cdot 1,02 \cdot 0,00584 \cdot 10}{0,08} = 0,369 = 0,40 (\text{мл})$$

Відповідь: для кількісного аналізу необхідно взяти 0,40 мл лікарської форми.

Задача 2. Обчисліть об'єм 0,01 моль/л розчину натрію едетату ($K = 1,01$), який витратять на титрування цинку сульфату в 1 мл ЛФ складу: розчину цинку сульфату 0,25% – 10 мл, кислоти борної – 0,2. 1 мл 0,01 моль/л розчину натрію едетату відповідає 0,002876 г цинку сульфату.

Дано:

ЛФ складу :

p -н $ZnSO_4$ 0,25% – 10 мл;

H_3BO_3 – 0,2.

$a = 1$ мл

$P = 10$ мл

натрій едетат

$C_M = 0,01$ моль/л

$K = 1,02$

$T = 0,002876$ г/мл

Знайти:

$V - ?$

Розв'язок:

1. Знаходимо кількість грамів цинку сульфату в 10 мл ЛФ за прописом:

100 розчину $ZnSO_4$ – 0,25 $ZnSO_4$
 10 – II – b $ZnSO_4$

$$b = \frac{10 \cdot 0,25}{100} = 0,025 \text{ (г)}$$

2. Знаходимо об'єм натрію едетату із формули:

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{b} \Rightarrow V = \frac{a \cdot b}{K \cdot T \cdot P} =$$

$$= \frac{1 \cdot 0,025}{1,02 \cdot 0,002876 \cdot 10} = 0,86 = 0,9 \text{ (мл)}$$

Відповідь: на титрування 1 мл ЛФ витратять 0,9 мл титранту – натрію едетату.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення інгредієнтів лікарської форми: кислоти ацетилсаліцилової – 0,3, фенобарбіталу – 0,05.

а) розрахуйте середній титр і об'єм 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,02$), який буде витрачено на сумарне титрування кислоти ацетилсаліцилової і фенобарбіталу в наважці масою 0,05 г.

б) Розрахуйте вміст діючих речовин, якщо на сумарне титрування кислоти ацетилсаліцилової та фенобарбіталу в наважці порошку масою 0,1 г було витрачено 5,9 мл 0,1 моль/л розчину

натрію гідроксиду ($K = 1,01$), а на титрування фенобарбіталу в наважці масою 0,2 г – 1,0 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 0,98$). Зробіть оцінку якості приготованої лікарської форми. M_M кислоти ацетилсаліцилової = 180,18 г/моль; M_M фенобарбіталу = 232,24 г/моль.

2. Яку наважку порошку наступного складу: фенобарбіталу – 0,001; глюкози 0,1 – потрібно взяти, щоб на титрування фенобарбіталу було витрачено 1,00 мл 0,02 моль/л титрованого розчину натрію гідроксиду ($K = 1,00$)? M_M фенобарбіталу = 232,24 г/моль.

3. Наведіть рівняння реакції кількісного визначення кофеїну методом йодометрії в лікарській формі складу: розчин кофеїн-бензоату натрію 0,5% - 100 мл; натрію броміду – 2,0. Розрахуйте об'єм 0,05 моль/л розчину йоду ($K = 1,00$), який витратять при титруванні 2 мл препарату. Вміст кофеїну в кофеїн-бензоаті натрію складає 38%, вміст натрію бензоату – 62%. M_M кофеїну безводного = 194,21 г/моль.

4. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення інгредієнтів форми: кислоти борної 2% - 10,0; димедролу – 0,02. Розрахуйте середній титр за димедролом і кислотою борною, об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K = 1,01$), який витратять на сумарне титрування в 0,1 мл лікарської форми. M_M димедролу = 291,82 г/моль. M_M кислоти борної = 61,83 г/моль.

5. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення інгредієнтів лікарської форми: тіаміну гідроброміду - 0,01; кислоти нікотинової – 0,02; глюкози – 0,1. Наважку порошку масою 0,10 г розчинили в 3 мл води і відтитрували 0,02 моль/л розчином натрію гідроксиду ($K = 1,00$) до рожевого забарвлення. До відтитрованої рідини додали 1 мл кислоти азотної розведеної, 1 мл розчину залізоамонійних квасців 0,20 мл 0,02 моль/л розчину амонію тіоціанату ($K = 1,00$) і відтитрували 0,02 моль/л розчином срібла нітрату ($K = 1,00$). Зробіть попередній розрахунок очікуваних об'ємів титрантів. M_M тіаміну гідроброміду = 435,20 г/моль. M_M кислоти нікотинової = 123,11 г/моль.

6. Наведіть рівняння реакцій кількісного визначення інгредієнтів лікарської форми: пілокарпіну гідрохлориду – 0,2;

розчину кислоти борної 2% – 10,0 мл. Розрахуйте вміст діючих речовин, якщо на титрування пілокарпіну гідрохлориду в 1 мл аналізованого розчину витратили 0,85 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,00$), а на сумарне титрування кислоти борної і пілокарпіну гідрохлориду в 0,5 мл лікарської форми витратили 2,01 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,00$). M_M пілокарпіну гідрохлориду = 244,72 г/моль; M_M кислоти борної = 63,18 г/моль.

7. В аптеці виготовлено мазь складу: кислоти борної, стрептоциду по 0,6; ланоліну, вазеліну по 10,0. Запропонуйте спосіб виділення стрептоциду із мазі та реакції, що підтверджують її тотожність. Розрахуйте, яку наважку потрібно взяти, щоб при кількісному визначенні було витрачено не більше 1 мл 0,1 М натрію нітриту ($K = 1,01$). M_M стрептоциду = 172,2 г/моль.

8. Приготовано мазь наступного складу: сульфацил-натрію - 10,0; води очищеної – 20,0 мл; ланоліну – 20,0; масла вазелінового – 15,0; вазеліну – 15,0. Розрахуйте, чи відповідає вміст натрію сульфацилу пропису на основі даних: на титрування наважки мазі 1,018 г витратили 5,2 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної ($K = 0,9901$). M_M сульфацил-натрію = 254,24 г/моль.

5. Фізичні та фізико-хімічні методи дослідження лікарських речовин

5.1. Визначення температури плавлення

Температура плавлення — це важлива фізична константа лікарських речовин. У фармакопейному аналізі визначення її дозволяє підтвердити тотожність досліджуваної лікарської речовини. Одночасно одержують інформацію і про ступінь чистоти лікарської речовини, що аналізується. Наявність у ній домішок, як правило, знижує температуру плавлення. Залежно від фізичних властивостей лікарських речовин визначення температури плавлення проводять різними методами.

Капілярний метод. Температура плавлення, визначена капілярним методом, — це температура, при якій остання тверда частка ущільненого стовпчика речовини в капілярній трубці переходить у рідку фазу.

Якщо немає інших вказівок у монографії, той самий прилад і методику застосовують для визначення інших показників, таких як діапазон плавлення або утворення меніска, що характеризують поведінку речовини при плавленні. Капілярний метод застосовують для визначення температури плавлення твердих речовин, які легко перетворюються на порошок.

Відкритий капілярний метод застосовують для речовин, які мають аморфну структуру, не розтираються в порошок і плавляться нижче температури кипіння води, таких як жири, віск, парафін, вазелін, смоли. У тих випадках, коли стовпчик речовини не підіймається в капілярі, за температуру плавлення приймають температуру, при якій стовпчик речовини в капілярі стає прозорим.

Метод миттєвого плавлення. Температуру плавлення за цим методом розраховують за формулою:

$$T = \frac{t_1 + t_2}{2}$$

де t_1 — перша температура, за якої речовина плавиться миттєво.

t_2 — друга температура, за якої речовина припиняє миттєво плавитись.

5.2. Визначення температурних меж перегонки

Під температурними межами перегонки розуміють інтервал між початковою і кінцевою температурою кипіння при нормальному тиску 101,3 кПа (760 мм рт. ст.).

Початковою температурою кипіння вважають температуру, при якій до приймача перегналися перші 5 крапель рідини, кінцевою — при якій перегналося 95 % рідини. Температурні межі перегонки приводять до нормального тиску 101,3 кПа (760 мм рт. ст.) за такою формулою:

$$t_1 = t_2 + k (101,3 - b)$$

де t_1 — виправлена температура кипіння;

t_2 — температура кипіння, що спостерігається при барометричному тиску b ;

b — барометричний тиск, визначений під час перегонки, кПа;

k — коефіцієнт поправки.

Значення k залежить від температури кипіння рідини, що переганяється.

5.3. Визначення відносної густини

Густиною називають масу одиниці об'єму речовини при певній температурі, наприклад при 20 °С:

$$\rho_{20} = \frac{m}{V}$$

де m — маса речовини;

V — об'єм речовини.

Густину виражають у кілограмах на кубічний метр (кг/м³) або у грамах на кубічний сантиметр (г/см³).

Відносна густина d_{20}^{20} — це відношення маси певного об'єму речовини до маси такого ж об'єму води, зважених при 20 °С.

Відносна густина d_4^{20} — це відношення маси певного об'єму речовини, зваженої при 20 °С, до маси такого ж об'єму води при 4 °С.

Взаємозв'язок між відносною густиною і густиною, вираженими в кг/м³, здійснюють за формулами:

$$\begin{aligned} \rho_{20} &= 0,998203 \cdot d_{20}^{20} & d_{20}^{20} &= 1,00180 \cdot 10^{-3} \cdot \rho_{20} \\ \rho_{20} &= 0,999972 \cdot d_4^{20} & d_4^{20} &= 1,00003 \cdot 10^{-3} \cdot \rho_{20} \end{aligned} \quad \text{або}$$

ВИЗНАЧЕННЯ ГУСТИНИ З ТОЧНІСТЮ ДО 0,001

Методика. Чистий сухий пікнометр зважують з точністю до 0,0002 г, заповнюють за допомогою піпетки або лійки дистильованою водою трохи вище мітки, закривають пробкою і витримують протягом 20 хв у термостаті при 20±0,1 °С. При цій температурі доводять рівень води у пікнометрі до мітки, швидко відбираючи надлишок її за допомогою піпетки або смужки фільтрувального паперу. Пікнометр знову закривають пробкою і витримують у термостаті ще 10 хв, перевіряючи положення меніска відносно мітки. Виймають пікнометр з термостата, витирають фільтрувальним папером внутрішню частину шийки і весь пікнометр зовні, залишають під склом аналітичних ваг на 10 хв і зважують з тією ж точністю.

Пікнометр звільняють від води, висушують, послідовно споліскуючи спиртом і ефіром (висушування нагріванням не допускається), видаляють залишки ефіру продуванням повітрям, заповнюють рідиною, що досліджується, і повторюють ті ж операції, що і з водою.

Густину, г/см³, розраховують за формулою:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012$$

де m — маса порожнього пікнометра, г;
 m_1 — маса пікнометра з дистильованою водою, г;
 m_2 — маса пікнометра з рідиною, що досліджується, г;
0,99703 — густина води при 20 °С (з урахуванням густини повітря);
0,0012 — густина повітря при 20 °С і тиску 101,3 кПа (760 мм рт. ст.).

5.4. Визначення рН

Кислотність або основність розчинів характеризується величиною рН. Водневим показником (pH) називають від'ємний логарифм активності іонів водню:

$$pH = - \lg a_{H^+},$$

де a_{H^+} — термодинамічна активність іонів гідрогену H^+ (моль/л).

ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ рН.

Потенціометричне визначення рН полягає у вимірюванні *електрорушійної сили (ЕРС) елемента*, що складається з двох електродів: індикаторного, потенціал якого залежить від активності іонів водню, і електрода порівняння — стандартного електрода з відомою величиною потенціалу.

Як індикаторні електроди для визначення рН застосовують скляний, хінгідронний, іноді водневий електроди. Як електроди порівняння використовують каломельний або хлоросрібний електроди.

КОЛОРИМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ рН

Колориметричний метод визначення рН ґрунтується на властивості кислотно-основних індикаторів *змінювати своє забарвлення залежно від активності іонів водню* в певному інтервалі рН. Колориметричне визначення рН проводять за допомогою індикаторів і стандартних буферних розчинів.

Спочатку визначають приблизну величину рН розчину, що

досліджується, за допомогою універсального індикатора.

Після цього вибирають 5—6 буферних розчинів, pH яких знаходиться в даній області і які відрізняються один від одного на 0,2 одиниці pH . В одну з пробірок наливають 10 мл розчину, що досліджується, а в інші — обрані буферні розчини. У всі пробірки додають по 2—3 краплі (однакову кількість) розчину індикатора і порівнюють забарвлення розчину, що досліджується, із забарвленням буферних розчинів.

Індикатор обирають таким чином, щоб очікувана величина pH попадала в центральну частину інтервалу переходу забарвлення індикатора.

Концентрація індикатора в розчині, що досліджується, і буферних розчинах має бути однаковою. pH розчину, що досліджується, вважають однаковою з pH того буферного розчину, забарвлення якого співпадає з його забарвленням.

5.5. Потенціометричне титрування

Потенціометричне титрування — об'ємно-аналітичний метод аналізу, в якому еквівалентний об'єм титранту визначають шляхом вимірювання, у процесі титрування, *ЕРС спеціально підібраної електродної пари*.

Величина ЕРС особливо різко змінюється поблизу точки еквівалентності, абсолютне значення відношення зміни ЕРС (ΔE) до приросту об'єму титранту (ΔV) у цій точці буде максимальним.

Результати титрування можуть бути представлені графічно, а отримана крива використана для визначення точки еквівалентності методом дотичних. Точка еквівалентності може бути також визначена розрахунковим шляхом за максимальним значенням і відповідно:

$$\Delta E / \Delta V = A$$

Еквівалентний об'єм титранту розраховують за формулою:

$$V_{\text{екв}} = V_1 + (V_2 - V_1) \frac{A_{V_1}}{A_{V_1} - A_{V_2}}$$

де V_1 — об'єм титранту, який відповідає останньому позитивному (негативному) значенню величини A_V , мл;

V_2 — об'єм титранту, який відповідає першому негативному (позитивному) значенню величини A_V , мл.

5.6. Полярографія

Полярографія — електрохімічний метод аналізу, який ґрунтується на вимірюванні сили струму, що виникає під час електролізу розчину речовини, що аналізується, на мікроелектроді.

За допомогою полярографічного методу, як правило, вивчають речовини, здатні до електровідновлення, рідше — речовини, що окиснюються при електролізі. Звичайна область концентрації речовин, які аналізуються, становить $10^{-2} — 10^{-4}$ моль/л. Електроліз проводять у полярографічній чарунці, що складається з посудини — електролізера і двох електродів. Мікроелектрод може бути платиновий, срібний або графітовий.

Найчастіше застосовують ртуть, що витікає краплями з тонкого скляного капіляра (ртутний краплинний електрод). Перевага такого електрода в тому, що його поверхня постійно оновлюється. Макроелектродом служить або шар ртуті на дні електролізера, або зовнішній стандартний електрод, найчастіше — насичений каломельний електрод. Характерною особливістю є співвідношення площ поверхонь електродів, близьке до 1:100.

Звичайно мікроелектрод функціонує як катод, на якому відбувається електрохімічне відновлення речовини, що аналізується.

При подачі на електроди напруги, яка поступово зростає, спочатку через електролізер протікає дуже слабкий (так званий «залишковий») струм, сила якого лінійно залежить від величини прикладеної напруги. Коли прикладена напруга перевищить різницю потенціалів анода і катода для відповідного гальванічного елемента (окиснена/відновлена форма речо-

вини), досягається потенціал виділення, характерний для даної електроактивної речовини, починається реакція електролізу і катод деполяризується за рахунок електрохімічного перетворення речовини, яку називають деполяризатором. Сила струму різко зростає, при цьому середня концентрація деполяризатора на поверхні ртутного краплинного електрода зменшується, а швидкість дифузії відповідно зростає. При подальшому збільшенні напруги концентрація деполяризатора на поверхні і електрода стає настільки малою порівняно з концентрацією в основній частині розчину, що різниця концентрацій за величиною наближається до концентрації в розчині речовини, що аналізується. Число часток, які вступають у реакцію за одиницю часу, стає рівним числу часток, які дифундують з розчину до поверхні електрода. При цьому через систему буде протікати максимально можливий струм, який називають граничним дифузійним струмом.

Залежність сили струму від напруги графічно виражається у вигляді полярографічних кривих — полярограм, де по осі абсцис відкладають напругу (у вольтах), а по осі ординат — значення відповідної сили струму (в мікроамперах). На графіку спостерігається так звана полярографічна хвиля.

Якщо в розчині присутні декілька деполяризаторів, то вольтамперна крива міститиме ряд «полярографічних хвиль», розташованих у порядку, який визначається природою деполяризаторів.

Величина дифузійного струму виражається рівнянням Ільковича:

$$i_d = 607nCD^{1/2} m^{2/3} t^{1/6}$$

де i_d — величина середнього дифузійного струму, мкА;

n — число електронів, що витрачаються на електрохімічне перетворення однієї молекули деполяризатора;

C — концентрація речовини, що визначається, ммоль/л;

D — коефіцієнт дифузії деполяризатора, см²/с;

m — маса ртуті, що витікає за 1 с з капіляра, мг/с;

t — період капання краплинного електрода, с.

Рівняння Ільковича відображає лінійну залежність величини граничного дифузійного струму від концентрації речовини в розчині, а також вказує на залежність дифузійного струму від характеристики краплинного електрода, що застосовується в експерименті, і характеру електроактивних часток ($nD^{1/2}$). У водних розчинах в інтервалі температур від 20 до 50 °С коефіцієнти дифузії з підвищенням температури зростають приблизно на 3 % на градус, а значення i_d на 1—2 % на градус підвищення температури, тому температуру полярографічної чарунки потрібно витримувати з точністю до $\pm 0,5$ °С при стандартній температурі 25 °С.

Величини m і t залежать від параметрів ртутного краплинного електрода і висоти стовпа ртуті. Полярографічний аналіз може бути проведений як у водному, так і в змішаному водно-органічному (водно-спиртовому, водно-ацетоновому, водно-диметилформамідному та ін.) або неводних середовищах (спирт, ацетон, диметилформамід, диметилсульфоксид та ін.). Потенціал півхвилі $E^{1/2}$ характеризує природу електроактивної речовини. $E^{1/2}$ сильно залежить від складу і рН розчину, але звичайно мало залежить від концентрації деполаризатора і характеристики капіляра, внаслідок чого він може служити критерієм ідентифікації речовини.

Кількісний полярографічний аналіз ґрунтується на вимірюванні граничного дифузійного струму (висоти хвилі) речовини, що визначається. Висоту хвилі визначають графічно проведенням дотичних або відніманням залишкового струму фону.

Другий спосіб придатний у випадку, якщо полярограма має недостатньо чітко виражену ділянку граничного дифузійного струму, до того ж дозволяє перевірити чистоту реактивів, що використовуються для приготування розчину, який досліджується.

Метод калібрувальних кривих. Готують кілька розчинів з різною концентрацією стандартного зразка речовини, знімають їх полярограми і визначають висоти хвиль. За отриманими даними будують калібрувальний графік, відкладаючи по осі абсцис величини концентрацій, а по осі ординат — відповідні зна-

чення дифузійного струму (висоти хвиль). Зазвичай калібрувальний графік — це пряма лінія, що проходить через початок координат. Потім знімають полярограму розчину, що досліджується, і, користуючись калібрувальним графіком, знаходять його концентрацію. Метод доцільно застосовувати при аналізі великої кількості серійних розчинів. Він найточніший.

Метод стандартних розчинів. У разі аналізу окремих проб користуються більш простим методом стандартних розчинів, який полягає в тому, що спочатку полярографують розчин, що досліджується, а потім у тих же умовах 2—3 стандартних розчини, що містять речовину, яка визначається, у відомій концентрації. Концентрацію стандартних розчинів підбирають з таким розрахунком, щоб отримана висота хвилі приблизно дорівнювала висоті хвилі невідомого розчину.

Зіставляючи висоту хвиль стандартних розчинів (H_{CT}) із висотою хвилі розчину (H_x), що досліджується, концентрацію речовини (C_x) у ньому розраховують за формулою:

$$C_x = \frac{C_{CT} \cdot H_x}{H_{CT}}$$

Метод добавок. Знімають полярограму розчину, що досліджується, потім до нього додають розчин з відомою концентрацією речовини, що визначається, і знімають другу полярограму. Для забезпечення більшої точності визначення стандартний розчин додають у такій кількості, щоб висота хвилі виходила приблизно вдвічі більшою від первинної.

Концентрацію речовини в розчині розраховують за формулою:

$$C_x = \frac{C_{CT}}{\frac{V_x + V_{CT}}{V_{CT}} \cdot \frac{H_{CT}}{H_x} - \frac{V_x}{V_{CT}}}$$

де C_{CT} — концентрація розчину стандартного зразка, що додається;

H_x — висота хвилі при визначенні розчину, що досліджується;

$H_{ст}$ — висота хвилі, отримана після додавання стандартного розчину;

V_x — об'єм розчину, що досліджується, мл;

$V_{ст}$ — об'єм доданого стандартного розчину, мл.

Метод добавок має особливе значення для аналізу розчинів, у яких невідомий точний вміст сторонніх речовин.

Серед переваг полярографічного методу слід відзначити:

– можливість ідентифікації кількох речовин в одній пробі, не вдаючись до їх розділення, а також визначення вмісту речовини в невеликій кількості проби;

– високу чутливість;

– швидкість проведення аналізу;

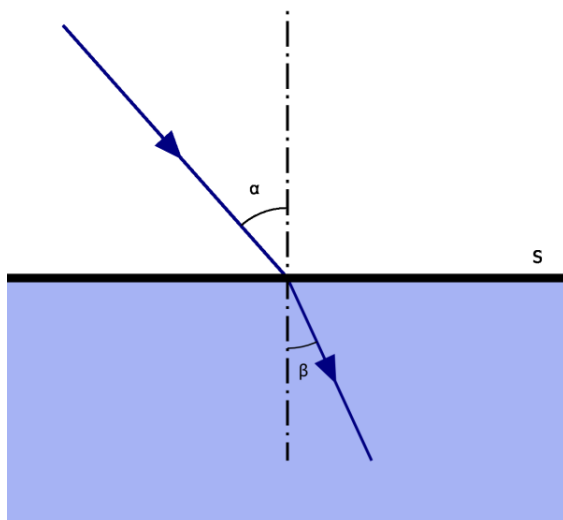
– добру відтворність результатів аналізу; відносна помилка полярографічного методу становить 2—5 %.

5.7. Рефрактометрія

Рефрактометрія — оптичний метод аналізу, який базується на визначенні показника заломлення світла досліджуваною речовиною.

Абсолютний показник заломлення — це відношення швидкості поширення світла у вакуумі до швидкості поширення світла в речовині, що досліджується. На практиці визначають так званий відносний показник заломлення — відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла в речовині.

За законом рефракції показник заломлення — величина постійна для кожної речовини. Вона також дорівнює відношенню синуса кута падіння (α) на поверхню розподілу двох середовищ до синуса кута заломлення (β):



$$n = \frac{V_1}{V} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$$

Показник заломлення залежить від температури та довжини хвилі, при якій проводять визначення, а в розчинах, крім того, — від їх концентрації та природи розчинника. Підвищення температури викликає зменшення величини показника заломлення.

Рефрактометрія застосовується для встановлення чистоти та підтвердження тотожності деяких речовин, а також для визначення концентрації речовини в розчині. Залежність показника заломлення від концентрації відображається формулою:

$$n = n_0 + CF$$

звідки

$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

де C — концентрація розчину, %;

n — показник заломлення розчину;

n_0 — показник заломлення розчинника в таких самих умовах;

F — фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1 %.

Фактор устанавлюється експериментально і наводиться в спеціальних рефрактометричних таблицях. Графік залежності показника заломлення від концентрації розчину може бути прямою лінією, тоді фактор показника заломлення розчину речовини — величина постійна (KI, глюкоза). А також може бути кривою, тоді її розбивають на невеликі проміжки (як правило, $\Delta C = 5\%$), де кривизною можна знехтувати. У рамках таких проміжків фактор показника заломлення змінюється незначно, так що не може вплинути на точність аналізу, і його вважають величиною постійною.

Користуючись методом рефрактометрії, також можна визначати кількісний вміст одного з інгредієнтів у багатокомпонентних лікарських формах, якщо відомі концентрації інших речовин у цій суміші (їх можна визначати, наприклад, хімічними методами).

Оскільки показник заломлення розчину є величиною адитивною:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i$$

то

$$n = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_iF_i$$

Тобто концентрацію однієї з речовин можна розрахувати за формулою:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2F_2 + \dots + C_iF_i)}{F_1}$$

де n — показник заломлення розчину суміші речовин;

n_0 — показник заломлення розчинника в таких самих умовах;

C_2 та C_i — відомі концентрації речовин, %;

F_1, F_2, F_i — відповідні фактори.

Рефрактометричний метод застосовують для кількісного визначення розчинів з концентрацією не менше 3 – 4 %. Аналіз розчинів з меншою концентрацією призводить до збільшення похибки.

Задача 1. Розрахуйте концентрацію калію йодиду за фактором показника заломлення (для всіх концентрацій – 0,00130), якщо показник заломлення аналізованого розчину становить 1,3462, а води – 1,333.

Дано:	Розв’язок:
КІ	$n = n_0 + CF \Rightarrow C = \frac{n - n_0}{F}$
$F = 0,00130$	$C = \frac{1,3462 - 1,333}{0,00130} = \frac{0,0132}{0,0013} = 10,15 (\%)$
$n = 1,3462$	
$n_0 = 1,333$	
Знайти:	
$C - ?$	

Відповідь: концентрація калію йодиду в розчині становить 10,15% .

Задача 2. Розрахуйте фактори показника заломлення для калію броміду з масовою концентрацією 6 і 12%, якщо початковий фактор показника заломлення розчину – 0,00122, а зміна показника заломлення фактора залежно від зміни концентрації (К) дорівнює $5,1 \cdot 10^{-6}$.

Дано:	Розв’язок:
КВr	$F_i = F_0 + K \cdot C_i$
$F_0 = 0,00122$	$F_1 = 0,00122 + 0,0000051 \cdot 6 = 0,00122 + 0,0000306 =$
$K = 0,0000051$	$= 0,00125$
$C_1 = 6 \%$	$F_2 = 0,00122 + 0,0000051 \cdot 12 = 0,00122 + 0,0000612 =$
$C_2 = 12 \%$	$= 0,00128$
Знайти:	
$F_1 - ?$	
$F_2 - ?$	

Відповідь: фактори показника заломлення для калію броміду з масовою концентрацією 6 і 12 % становить 0,00125 та 0,00128 відповідно.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Користуючись рефрактометричними таблицями, визначіть концентрацію розчинів гексаметилентетраміну, якщо показники заломлення розчинів складають відповідно 1,3452; 1,3486; 1,3713 і 1,3387.

2. Показники заломлення аналізованих розчинів кальцію хлориду склали 1,3464; 1,3582; і 1,3878. Визначіть концентрації цих розчинів, користуючись рефрактометричними таблицями.

3. Показник заломлення аналізованого зразку натрію барбіталу, приготованого масо-об'ємним методом, рівний 1,3586, а показник заломлення води - 1,333. Розрахуйте концентрацію розчину, якщо фактор показника заломлення натрію барбіталу для всіх концентрацій - 0,00182.

4. Розрахуйте концентрацію розчину кофеїн-бензоату натрію, приготованого масо-об'ємним методом, якщо показник заломлення розчину - 1,3663, води - 1,333. Фактор показника заломлення кофеїн-бензоату натрію - 0,00192.

5. При визначенні глюкози рефрактометричним методом в порошок складу: еритроміцину - 25000 ОД, глюкози - 0,2, показник заломлення розчину, приготованого розчиненням в 1,5 мл води і доведеним водою до 2,0 мл наважки порошку масою - 0,1 г, рівний 1,3397, води - 1,333. Розрахуйте вміст глюкози в перерахунку на середню масу порошку (заломленням світла еритроміцином можна знехтувати). Фактор показника заломлення глюкози - 0,00142; 1 ОД еритроміцину складає 0,001 мг.

6. При визначенні глюкози рефрактометричним методом у порошок складу: кислоти аскорбінової - 0,1, глюкози - 0,5 показник заломлення розчину, приготованого із наважки порошку масою 0,3 г розчиненням 2,0 мл води, рівний 1,3549, води 1,333. Розрахуйте вміст глюкози в перерахунку на середню масу порошку, якщо на титрування кислоти аскорбінової і наважки порошку масою 0,05 г витрачено 0,9 мл 0,1 моль/г розчину йоду($K = 1,0$). Фактор показника заломлення кислоти аскорбінової - 0,00160; глюкози - 0,00142. M_M кислоти аскорбінової = 176,13 г/моль.

7. Розрахуйте вміст глюкози в порошок складу: кислоти

нікотинової 0,005; глюкози 0,2, якщо показник заломлення розчину, що містить наважку порошку масою 0,1 г в 2,0 мл води, -1,3400; води - 1,333, а на титрування кислоти нікотинової в наважці порошку масою 0,1 г витрачено 1,0 мл 0,02 моль/л розчину натрію гідроксиду ($K = 1,02$). Фактори показників заломлення кислоти нікотинової і глюкози дорівнюють 0,00210 і 0,00142 відповідно. M_M кислоти нікотинової = 123,11 г/моль.

8. Розрахуйте вміст глюкози в лікарській формі складу: димедролу - 0,005, глюкози - 0,01, якщо показник заломлення розчину, приготованого розчиненням 0,2 г порошку в 2,0 мл води - 1,3475, води - 1,333. На титрування димедролу за методом Фаянса в наважці порошку масою 0,1 г витрачено 0,65 мл 0,02 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,02$). Фактори показників заломлення димедролу - 0,00215; глюкози - 0,00142. M_M димедролу = 291,82 г/моль.

9. Розрахуйте вміст кордіаміну (25% діетиламіду нікотинової кислоти) в лікарській формі складу: димедрол - 0,2; кордіаміну - 6,0; води до 100,0, якщо показник заломлення аналізованого розчину дорівнює 1,3364, а води - 1,333. На титрування димедролу за методом Фаянса в 5,0 мл лікарської форми витрачено 1,5 мл 0,02 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 1,01$). Фактори показників заломлення димедролу - 0,00215, діетиламіду нікотинової кислоти - 0,0020. M_M димедролу = 291,32 г/моль.

10. Розрахуйте вміст глюкози (г) в лікарській формі: розчину Рінгера - 20,0; глюкози -10,0; води до 100,0, якщо показник заломлення аналізованого розчину - 1,3492, а (n_D) - показник заломлення точно приготованого контрольного розчину Рінгера, 2,0 мл якого довели до об'єму 10,0 мл - 1,3346. Фактор показника заломлення глюкози - 0,00142.

11. Розрахуйте вміст інгредієнтів в лікарській формі складу: натрію бензоату, гексаметилентетраміну - по 0,2, якщо показники заломлення водних розчинів рівних концентрацій лікарської форми, натрію бензоату і гексаметилентетраміну дорівнюють відповідно 1,3424; 1,3435 і 1,3413.

12. Розрахуйте вміст інгредієнтів в лікарській формі: амі-

допірину – 0,15; кофеїн-бензоату натрію – 0,1; якщо показник заломлення водних розчинів лікарської форми амідопірину і кофеїн-бензоату натрію, приготованих із розрахунку 0,1 г на 2,0 мл розчину, дорівнюють 1,3436, 1,3440 і 1,3430 відповідно.

13. Розрахуйте вміст інгредієнтів лікарської форми складу: папаверину гідрохлориду – 0,02; глюкози – 0,2; якщо показники заломлення водних розчинів суміші, папаверину гідрохлориду і глюкози, приготованої розчиненням в 2,0 мл води наважок масою по 0,2 г, дорівнюють 1,3474; 1,3490 і 1,3472 відповідно.

14. Розрахуйте вміст інгредієнтів в лікарській формі складу: димедролу – 0,005; глюкози – 0,1; якщо показники заломлення розчинів суміші, димедролу і глюкози, приготовані розчиненням в 2,0 мл води наважок масою 0,2 г дорівнюють 1,3475; 1,3532 і 1,3472 відповідно.

15. Розрахуйте вміст інгредієнтів в порошку складу: бромкамфори – 0,3; глюкози – 0,5; якщо показник заломлення спиртового розчину, отриманого при обробці 3 мл 95% етанолу наважки масою 0,4 г, дорівнює 1,3626, а водного розчину, отриманого обробкою 2,0 мл води наважки масою 0,2 г – 1,3417. Показник заломлення води – 1,333, 95% етанолу – 1,3634. Фактори показника заломлення бромкамфори (в 95% етанолі) – 0,00107, глюкози безводної – 0,00142.

5.8. Визначення оптичного обертання (поляриметрія)

Оптичне обертання — це здатність речовини обертати площину поляризації при проходженні крізь неї поляризованого світла.

Кількість оптично активних лікарських речовин досить велика. До них належать вуглеводи, окси- та амінокислоти, більшість терпеноїдів, деякі гормони, антибіотики, алкалоїди та ін.

Залежно від природи оптично активної речовини обертання площини поляризації може мати різну величину та напрям. Якщо для спостерігача, до якого спрямоване світло, що проходить крізь оптично активну речовину, площина поляризації

обертається за годинниковою стрілкою, то речовину називають *правообертаючою* і поряд з її назвою ставлять знак «+», якщо ж площина поляризації обертається проти годинникової стрілки, то речовину називають *лівообертаючою* і перед її назвою ставлять знак «-».

Величину відхилення площини поляризації від початкового положення називають *кутом обертання* і позначають літерою α . Ця величина залежить від природи оптично активної речовини, довжини шляху поляризованого світла в оптично активному середовищі та довжини хвилі світла, а для розчинів — також від концентрації оптично активної речовини та від природи розчинника. Вплив температури в більшості випадків незначний.

Вимірювання кута обертання речовини проводять на приладах — поляриметрах.

Для порівняльної оцінки здатності різних речовин обертати площину поляризації розраховують величину питомого обертання.

Питоме обертання — це обертання площини поляризації, викликане шаром речовини завтовшки 1 дм при перерахунку на вміст 1 г речовини в 1 мл об'єму. Ця величина — найважливіша фізична константа, яка характеризує оптично активні речовини.

Для рідких індивідуальних речовин питоме обертання розраховують за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}$$

де α — виміряний кут обертання, град;

l — товщина шару рідини (довжина поляриметричної трубки), дм;

ρ — густина рідини, г/мл.

Для розчинів питоме обертання розраховують за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}$$

де α — вимірний кут обертання, град;

l — товщина шару рідини (довжина поляриметричної трубки), дм;

C — концентрація розчину, %.

Величину питомого обертання визначають для підтвердження чистоти й тотожності оптично активної речовини. Оскільки питоме обертання залежить від концентрації та природи розчинника, умови його визначення наводяться у відповідних монографіях на лікарські засоби.

В інтервалі концентрацій, при яких питоме обертання — постійна величина, за допомогою кута обертання можна розрахувати концентрацію речовини в розчині:

$$C = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}$$

Поляриметрія дає можливість якісно та кількісно визначати оптично активну речовину в присутності оптично неактивних.

Задача 1. Розрахуйте питоме обертання кислоти аскорбінової, якщо кут обертання 2% водного розчину в кюветі з товщиною шару 30 см дорівнює $+1,44^\circ$.

Дано:

$$\alpha = +1,44^\circ$$

$$C = 2\%$$

$$l = 30 \text{ см} = 3 \text{ дм}$$

Знайти:

$$[\alpha]_D^{20} - ?$$

Розв'язок:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+1,44^\circ \cdot 100}{2 \cdot 3} = \frac{+144^\circ}{6} = +24^\circ$$

Відповідь: питоме обертання кислоти аскорбінової дорівнює $+24^\circ$.

У певних випадках питоме обертання необхідно розраховувати в перерахунку на суху речовину, тоді використовую формулу:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100 \cdot 100}{l \cdot C \cdot (100 - B)}$$

де B – втрата маси при висушуванні, %.

Задача 2. Розрахуйте питоме обертання хініну сульфату в перерахунку на суху речовину, якщо кут обертання 3 % розчину в 0,1 моль/л розчині кислоти хлористоводневої в кюветі товщиною шару 20 см рівний - 13,74°. Втрата маси при висушуванні складає 4,5 %.

Дано:

хініну сульфат

$\alpha = -13,74^\circ$

$C = 3 \%$

$l = 20 \text{ см} = 2 \text{ дм}$

$B = 4,5 \%$

$[\alpha]_D^{20} - ?$

Розв'язок:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100 \cdot 100}{l \cdot C \cdot (100 - B)} = \frac{-13,74^\circ \cdot 100 \cdot 100}{2 \cdot 3 \cdot (100 - 4,5)} = \frac{-137400}{6 \cdot 95,5} = -239,8^\circ$$

Відповідь: питоме обертання хініну сульфату в перерахунку на суху речовину становить $-239,8^\circ$.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Розрахуйте питоме обертання кислоти аскорбінової, якщо кут обертання 2% водного розчину в кюветі довжиною 20 см рівний $+0,96^\circ$.

2. Розрахуйте кут обертання 5% розчину кислоти глутамінової в розведеній хлористоводневій кислоті, якщо питоме обертання в цих умовах, згідно фармакопеї дорівнює $+32^\circ$, а довжина кювети - 2 дм.

3. Розрахуйте питоме обертання апоморфіну гідрохлориду, якщо для його визначення наважку масою 0,75 г розчини-

ли в 50 мл 0,02 моль/л розчину хлористоводневої кислоти. Кут обертання отриманого розчину при довжині кювети - 3,0 дм дорівнює $-2,26^\circ$.

4. Розрахуйте верхню межу можливого значення кута обертання 5% водного розчину атропіну сульфату при довжині кювети 20 см, якщо згідно фармакопеї питоме обертання повинно бути не більше $-0,6^\circ$.

5. Розрахуйте верхню межу дигітоксину в перерахунку на суху речовину, якщо кут обертання після розчинення в 25 мл хлороформу наважки масою 0,25 г при довжині кювети 20 см рівний $+0,44^\circ$. Втрата маси при висушуванні – 1,0%.

6. Розрахуйте інтервал можливих значень кута обертання 0,5% розчину кортизону ацетату в ацетоні, якщо питоме обертання повинно бути від $+178^\circ$ до $+194^\circ$. Довжина кювети становить 20,0 см.

7. Розрахуйте питоме обертання глюкози в перерахунку на суху речовину, якщо кут обертання водного розчину, що містить 2,5 г ЛР в 25 мл розчинника, при довжині кювети 10 см рівний $+4,76^\circ$. Втрата маси при висушуванні складає 10%.

8. Розрахуйте інтервал можливих значень кута обертання ментолу, якщо питоме обертання 10% розчину ментолу в 95% спирті повинно бути від -49 до -51° . Товщина кювети – 20 см.

9. Розрахуйте інтервал можливих значень кута обертання 5 % розчину левоміцетину в 95% спирті при товщині кювети 25 см, якщо питоме обертання повинно мати значення від $+15$ до $+20^\circ$.

10. Розрахуйте питоме обертання камфори, якщо кут обертання розчину, що містить 5,0 г камфори в 50 мл 95% етанолу, при довжині кювети 30 см рівний $+13,2^\circ$.

5.9. Методи, які ґрунтуються на вимірюванні поглинання електромагнітного випромінювання (фотометричні методи)

Фотометричні методи аналізу ґрунтуються на вибіркового поглинанні електромагнітного випромінювання сполукою, що

аналізується, і служать для дослідження будови, ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин.

Дослідження, пов'язані з вимірюванням поглинання світла, базуються на об'єднаному законі Бугера—Ламберта—Бера:

$$\lg \frac{I_0}{I} = \chi \cdot C \cdot b$$

де I_0 — інтенсивність випромінювання, що падає на речовину;
 I — інтенсивність випромінювання, що пройшло крізь речовину;

χ — показник поглинання розчину, концентрація якого дорівнює одиниці;

C — концентрація розчину;

b — товщина шару, см. Величина $\lg \frac{I_0}{I}$ носить назву оптичної густини та позначається літерою D (або A).

$$A = \chi \cdot C \cdot b \Rightarrow \chi = \frac{A}{C \cdot b}$$

Для кожної речовини χ — специфічна фізична константа, Якщо концентрація виражена у відсотках, таку величину називають питомим показником поглинання і позначають символом $A_{1\text{см}}^{1\%}$ — це оптична густина 1 % розчину при товщині шару 1 см:

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot b} \Rightarrow C = \frac{A}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b}$$

де C — концентрація розчину у відсотках.

Оскільки об'єднаний закон Бугера—Ламберта—Бера цілком справедливий тільки для монохроматичного випромінювання, в точному значенні його використовують у спектрофотометрії. У фотоколориметрії, яка базується на вимірюванні поглинання випромінювання з порівняно вузьким інтервалом довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів, цей закон може бути застосований лише з деяким наближенням залежно

від ступеня сталості величини D (або A) в певному інтервалі довжин хвиль.

Концентрацію розчину можна встановити за *методом стандарту*, який полягає у вимірюванні оптичної густини розчину з відомою концентрацією речовини, що аналізується. Концентрацію досліджуваної речовини розраховують за формулою:

$$\frac{A}{A_{CT}} = \frac{C}{C_{CT}} \Rightarrow C = \frac{A \cdot C_{CT}}{A_{CT}}$$

де A і A_{CT} – оптичні густини досліджуваного та стандартного розчинів відповідно;

C_{CT} – концентрація стандартного розчину.

Задача 1. Розрахуйте вміст фурадоніну в досліджуваному зразку (у %) якщо точну наважку фурадоніну масою 0,0986г внесли в мірну колбу об'ємом 100 мл додали 25 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду, а після розчинення довели водою до мітки. 0,6 мл одержаного розчину довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл. Оптична густина досліджуваного розчину виміряна на спектрофотометрі при довжині хвилі 360 нм в кюветі товщиною шару 1,0 см відносно води склала 0,274. Питомий показник поглинання стандартного розчину фурадоніну в таких же умовах рівний 466,7.

Дано:

фурадонін

$$m = 0,0986 \text{ г}$$

$$V_1 = 100 \text{ мл}$$

$$V_2 = 0,6 \text{ мл}$$

$$V_3 = 100 \text{ мл}$$

$$b = 1,0 \text{ см}$$

$$A = 0,274$$

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = 466,7$$

$x, \% - ?$

Розв'язок:

1. Концентрація досліджуваного розчину рівна:

$$C = \frac{A}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b}$$

2. Фотометрований розчин приготований за схемою відповідно до методики:

$$x, \% \rightarrow m(0,0986) \rightarrow V_1(100,0 \text{ мл}) \rightarrow V_2(0,6 \text{ мл}) \rightarrow V_3(100,0 \text{ мл}) \rightarrow A$$

3. Із врахуванням схеми розведення, вміст фурадоніну в досліджуваному зразку рівний:

$$x, \% = \frac{C \cdot V_1 \cdot V_3}{m \cdot V_2} = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b \cdot m \cdot V_2} =$$

$$= \frac{0,274 \cdot 100 \cdot 100}{466,7 \cdot 1 \cdot 0,0986 \cdot 0,6} = \frac{2740}{27,6099} =$$

$$= 99,239 = 99,2$$

Відповідь: вміст фурадоніну в досліджуваному зразку становить 99,2 %.

Задача 2. Розрахуйте вміст кортизону ацетату в таблетках, якщо наважку порошку розтертих таблеток масою 0,1157 г розчинили в етанолі в мірній колбі місткістю 100 мл, відфільтрували від таблеткової маси. 5,0 мл одержаного розчину довели етанолом до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл. Оптична густина одержаного розчину при 238 м в кюветі з товщиною шару 1,0 см рівна 0,520. Питомий показник поглинання стандартного зразку кортизону ацетату в таких же умовах рівний 390,0. Середня маса однієї таблетки – 0,2140 г.

Дано:

кортизону
ацетат

$$m = 0,1157 \text{ г}$$

$$V_1 = 100 \text{ мл}$$

$$V_2 = 5,0 \text{ мл}$$

$$V_3 = 100 \text{ мл}$$

$$A = 0,520$$

$$b = 1,0 \text{ см}$$

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = 390,0$$

$$m_{\text{серед.}} =$$

$$= 0,2140 \text{ г}$$

$x, \text{ г} - ?$

Розв'язок:

1. Концентрація досліджуваного розчину рівна

$$C = \frac{A}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b}$$

2. Фотометрований розчин приготований за схемою відповідно до методики:

$$x, \text{ г} \rightarrow m(0,1157) \rightarrow V_1(100,0 \text{ мл}) \rightarrow V_2(5,0 \text{ мл}) \rightarrow V_3(100,0 \text{ мл}) \rightarrow A$$

3. Із врахуванням схеми розведення та середньої маси таблетки вміст ($y \text{ г}$) кортизону ацетату розраховують за формулою:

$$x, \text{ г} = \frac{C \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot m_{\text{серед.}}}{m \cdot V_2 \cdot 100} = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot m_{\text{серед.}}}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot b \cdot m \cdot V_2 \cdot 100} =$$

$$= \frac{0,520 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 0,2140}{390 \cdot 1 \cdot 0,1157 \cdot 5 \cdot 100} = 0,049$$

Відповідь: вміст кортизону ацетату в таблетках дорівнює 0,049 г.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Розрахуйте вміст кортизону ацетату в таблетках, якщо наважку порошку розтертих таблеток масою 0,1157 г розчинили в етанолі в мірній колбі місткістю 100 мл, відфільтрували від таблеткової маси. 5,0 мл одержаного розчину довели етанолом до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл. Оптична густина одержаного розчину при 238 нм в кюветі з товщиною шару 1,0 см рівна 0,520. Питомий показник поглинання стандартного зразку кортизону ацетату в таких же умовах рівний 390,0. Середня маса 1 таблетки – 0,2140 г.

2. Розрахуйте вміст метилтестостерону в таблетках, якщо наважку порошку розтертих таблеток масою 0,0512 г розчинили в мірній колбі місткістю 50 мл (розчин А), відфільтрували від таблеткової маси. 10 мл отриманого розчину А довели до мітки в мірній колбі місткістю 50 мл. Оптична густина одержаного

ного розчину при 241 нм в кюветі товщиною шару 1,0 см рівна 0,525. Питомий показник поглинання стандартного зразку кортизону ацетату в таких же умовах рівний 535,0. Маса 20 таблеток - 2,0800 г.

3. Визначте вміст платифіліну гідротартрату в розчині для ін'єкцій, якщо 1 мл препарату обробили відповідним реактивом, довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 50 мл. Оптична густина одержаного розчину, виміряна на фотоколометрі при синьому світлофільтрі, склала 0,480. Оптична густина в досліді з 1,0 мл стандартного зразка платифіліну гідротартрату, що містить 0,002 г/мл платифіліну гідротартрату, склала 0,460.

4. Розрахуйте вміст тестостерону пропіонату в розчині для ін'єкцій, якщо 0,5 мл препарату довели до мітки етанолом в мірній колбі місткістю 50 мл. Оптична густина 1,0 мл отриманого розчину, підданого відповідній обробці, склала 0,44. Виміряна в аналогічних умовах оптична густина 0,2 мл стандартного зразку тестостерону пропіонату, що містить 0,0005 г/мл препарату, склала 0,46.

5. Розрахуйте вміст фуразолідону в таблетках, якщо наважку порошку розтертих таблеток масою 0,1004 г розчинили в мірній колбі місткістю 25,0 мл. 0,6 мл отриманого розчину довели до мітки в мірній колбі місткістю 100 мл. Оптична густина цього розчину при 360 нм в кюветі з товщиною шару 0,5 см склала 0,49. Питомий показник поглинання стандартного зразка фуразолідону в тих же умовах рівний 985. Середня маса 1 таблетки – 0,101 г.

6. Знайдіть вміст адреналіну гідротартрату в розчині для ін'єкцій, якщо 5,0 мл препарату довели до мітки водою в мірній колбі місткістю 100 мл. Оптична густина 10,0 мл одержаного розчину, підданого відповідній обробці, при 530 нм склала 0,420. Виміряна в аналогічних умовах оптична густина 10 мл стандартного зразку, що містить 0,000091 г/мл препарату, склала 0,432.

7. Розрахуйте вміст левоміцетину в таблетках, якщо наважку порошку розтертих таблеток масою 0,1204 г розчинили в мірній колбі місткістю 100 мл (розчин А). Оптична густина розчину, одержаного доведенням до мітки 10,0 мл розчину А в

мірній колбі місткістю 100 мл, в кюветі з товщиною шару 1,0 см при 278 нм рівна 0,285. Питомий показник поглинання стандартного зразку левоміцитину в тих же умовах дорівнює 298,0. Маса 20 таблеток – 2,5610 г.

8. Розрахуйте вміст етакридину лактату (в г і %) в лікарській формі складу: розчин етакридину лактату 0,025% - 50 мл, якщо до 4 мл аналізованого розчину в мірній колбі місткістю 50 мл додали 1 мл 0,1 моль/л розчину кислоти хлористоводневої, 0,3 мл 0,1 моль/л розчину натрію нітриту і довели водою до мітки. Оптична густина вказаного розчину, що виміряна на фотоелектроколометрі, в кюветі товщиною шару 20,0 мм при 520 нм, дорівнює 0,324. Питомий показник поглинання стандартного розчину етакридину лактату в тих же умовах рівний 77,9.

9. Розрахуйте вміст фурациліну (%), якщо 0,5 г мазі обробили 10 мл води при нагріванні до розплавлення основи. Після охолодження водну витяжку довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 50 мл. До 5,0 мл отриманого розчину додали 3 мл води, 2 мл 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду. Оптична густина цього розчину при довжині хвилі 450 нм в кюветі з товщиною шару 3 мм склала 0,428. Оптична густина 0,5 мл розчину стандартного зразка фурациліну, що містить 0,0002 г/мл, в аналогічних умовах рівна 0,39.

10. Розрахуйте вміст левоміцетину (г) в лікарській формі: розчин левоміцетину 0,01% - 10,0, натрію хлориду 0,09, якщо 5,0 мл досліджуваного розчину після відновлення цинковим пилом в присутності концентрованої хлористоводневої кислоти доводять до мітки в мірній колбі місткістю 25 мл (розчин А), оптична густина, одержаного відповідною обробкою 1,5 мл розчину А і доведеним до загального об'єму 10 мл, при довжині хвилі 364 нм в кюветі з товщиною шару 5 мм рівна 0,232. Питомий показник поглинання стандартного розчину левоміцетину в таких же умовах дорівнює 1719,0.

11. Визначіть вміст ністатину (г, ОД) в лікарській формі складу: ністатину – 50 000 ОД, глюкози – 0,2, якщо наважку порошку масою 0,1967 г розчинили в 3 мл льодяної оцтової кисло-

ти і довели до мітки в мірній колбі місткістю 25 мл (розчин А).

Оптична густина розчину, одержаного доведенням до мітки в мірній колбі місткістю 25,0 мл 2,0 мл розчину А, склала при довжині хвилі 364 нм в кюветі товщиною шару 10 мм 0,362. Оптична густина 2,0 мл розчину стандартного зразку, що містить 0,0006 г/мл ністатину, виміряна в таких же умовах, дорівнює 0,320. 1 ОД відповідає 0,000351 мг ністатину.

12. Розрахуйте вміст інгредієнтів лікарської форми: кофеїну – 0,05; фенацетину – 0,2; якщо точна наважка аналізованого порошку, кофеїну і фенацетину масою по 0,0500 г довели етанолом до мітки в мірних колбах місткістю 50 мл. По 1,0 мл одержаних розчинів довели до мітки в мірних колбах місткістю 50,0 мл 0,1 моль/л розчином хлористоводневої кислоти. Оптична густина розчину аналізованого порошку, виміряна на спектрофотометрі при довжині хвилі 250 нм в кюветі товщиною шару 1,0 см склала відносно стандартного розчину кофеїну -0,678, фенацетину – 0,175.

13. Розрахуйте вміст інгредієнтів лікарської форми: кофеїн-бензоату натрію -0,1; амідопіріну - 0,25; якщо точної наважки суміші та кожного інгредієнту масою по 0,0700 г розчинили і довели водою до мітки в мірних колбах місткістю 100 мл. По 2,0 мл одержаних розчинів довели до мітки в мірних колбах місткістю 50 мл 0,1 моль/л розчином хлористоводневої кислоти. Оптична густина розчину аналізованого порошку, виміряна на спектрофотометрі при довжині хвилі 250 нм в кюветі з товщиною шару 1,0 см, склала відносно стандартних розчинів кофеїн-бензоату натрію і амідопіріну 0,493; 0,187 відповідно.

14. Знайдіть вміст інгредієнтів лікарської форми: кофеїн-бензоату натрію - 0,1; кислоти ацетилсаліцилової – 0,25; якщо точні наважки порошку і кожного інгредієнту масою по 0,0700 г довели етанолом до мітки в мірних колбах місткістю 100 мл. По 2,5 мл отриманих розчинів довели до мітки в мірних колбах місткістю 50 мл 0,1 моль/л розчином хлористоводневої кислоти. Оптична густина розчину аналізованого порошку в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 272 нм, виміряна відносно стандартного розчину кофеїну – натрію бен-

зоату, - 0,361, кислоти ацетилсаліцилової - 0,167.

15. Розрахуйте вміст інгредієнтів лікарської форми: теоброміну – 0,25, дибазолу – 0,02, якщо точну наважку аналізованого порошку і кожного інгредієнту масою по 0,1000 г розчинили і довели до мітки в мірних колбах місткістю 100 мл 0,1 моль/л розчином хлористоводневої кислоти. По 1,0 мл отриманих розчинів довели до мітки в мірних колбах колбах 50 мл 0,1 моль/л розчином хлористоводневої кислоти. Оптична густина розчину аналізованого порошку в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 284 нм, виміряна відносно стандартного розчину теоброміну становить 0,053, дибазолу – 0,591.

16. Визначити вміст інгредієнтів лікарської форми: теофіліну - 0,1, димедролу - 0,025, якщо точну наважку аналізованого порошку і кожного інгредієнту масою по 0,0500 г розчинили і довели до мітки 0,1 моль/г розчином натрію гідроксиду в мірній колбі місткістю 100 мл. По 1,0 мл отриманих розчинів довели до мітки 0,1 моль/л розчином хлористоводневої кислоти в мірних колбах місткістю 50 мл. Оптична густина аналізованого розчину в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 270 нм склала відносно стандартного розчину теофіліну – 0,225, димедролу - 0,800.

17. Розрахуйте вміст інгредієнтів лікарської форми: теофіліну – 0,1, барбамілу - 0,2, якщо точну наважку аналізованого порошку і кожного інгредієнту масою по 0,0600 г розчинили і довели до мітки 0,1 моль/л розчином натрію гідроксиду в мірній колбі місткістю 100 мл. По 1,0 мл отриманих розчинів довели до мітки 0,1 моль/л розчином хлористоводневої кислоти в мірних колбах місткістю 50 мл. Оптична густина аналізованого розчину в кюветі товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 270 нм склала відносно стандартного розчину теофіліну -0,386, барбамілу – 0,195.

18. Розрахуйте вміст інгредієнтів лікарської форми: стрептоміцину сульфату – 0,2, розчину натрію хлориду 0,9% - 10,0 мл, якщо 1,0 мл лікарської форми довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 50 мл (розчин А). Оптична густина розчину, одержаного додаванням до 10,0 мл розчину А 2,0 мл 0,2 моль/л

розчину натрію гідроксиду, 8,0 мл 1% розчину залізоамонійних квасців, при довжині хвилі 520 нм в кюветі товщиною шару 20 мм склала 0,451. Оптична густина 10,0 мл 0,04% стандартного розчину стрептоміцину сульфату, приготованого за тією ж методикою, склала в таких же умовах 0,475. На титрування натрію хлориду за методом Мора в 1,0 мл лікарської форми витрачено 1,55 мл 0,1 моль/л розчину срібла нітрату ($K = 0,98$). M_M натрію хлориду = 58,44 г/моль.

19. Знайдіть вміст еритроміцину (г, ОД) в лікарській формі: еритроміцину – 150 000 ОД, масло какао – 1,0, якщо наважку супозиторію масою 0,6534 г обробили при нагріванні на водяній бані 15 мл 95 % етанолу порціями по 3 мл, зливаючи спиртову витяжку (після охолодження) в мірну колбу місткістю 100 мл і доводячи водою до мітки (розчин А). Оптична густина розчину одержаного 2,0 мл розчину А до мітки в мірній колбі місткістю 25 мл 18 моль/л розчином сірчаної кислоти, при довжині хвилі 410 нм в кюветі товщиною шару 10 мм рівна 0,524. Оптична густина 2,0 мл 0,1% розчину стандартного розчину еритроміцину, приготованого аналогічно, склала в таких же умовах 0,636. 1 ОД відповідає 0,001 мг еритроміцину.

20. Розрахуйте вміст рибофлавіну в лікарській формі: рибофлавіну, тіаміну гідроброміду – по 0,005, кислоти нікотинової – 0,01, цукру – 0,1, якщо 0,0205 г порошку розчинили в 10 мл води при нагріванні на водяній бані (розчин А). Оптична густина розчину, одержаного додаванням до 1,0 мл розчину А 9,0 мл води при довжині хвилі 445 нм в кюветі товщиною шару 1,0 см, склала 0,384. Оптична густина розчину, що містить 2,5 мл 0,004 % стандартного розчину рибофлавіну і 7,5 мл води, в таких же умовах дорівнює 0,375.

21. Визначіть питомий показник поглинання рибофлавіну (середнє значення), якщо наважку масою 0,1000 г розчинили і довели водою до мітки в мірній колбі місткістю 500 мл (розчин А). В мірні колби місткістю 200 мл вносили послідовно 1,0; 2,0; ... 6 мл розчину А, доводили водою до мітки. Оптична густина отриманих розчинів при довжині хвилі 267 нм в кюветі з товщиною шару 10,1 мм складає 0,086; 0,171; 0,257; 0,343; 0,430 і

0,515 відповідно.

22. Зробіть висновок про якість преднізолону, якщо оптична густина 0,001 % розчину в 95% етанолі при довжині хвилі 241 нм склала 0,530; оптична густина стандартного розчину (0,001%) при такій же довжині хвилі - 0,520. Вміст преднізолону повинен бути від 96,0 до 104,0 %.

23. Визначте питомий показник поглинання рибофлавіну в максимумі при довжині хвилі 444 нм, якщо оптична густина розчину, що містить 10^{-5} г препарату в 1 мл, становить 0,328 при товщині поглинаючого шару 10 мм.

24. Розрахуйте питомий показник поглинання вітаміну B_{12} при 278 нм, якщо препарат масою 0,0500 г розчинили в 100 мл води очищеної. Аліквоту об'ємом 4 мл помістили в мірну колбу місткістю 100 мл, довели до мітки тим же розчинником. Оптична густина виявилась рівною 0,31.

25. Знайдіть вміст ціанокобаламіну (%) в розчині за наступними даними: $D_x = 0,460$, $D_{ст} = 0,462$, $C_{ст} = 0,00002$ г/мл, $b = 1$ см.

26. Розрахуйте вміст бутадіону в 1 таблетці, якщо оптична густина досліджуваного розчину становить 0,321, а стандартного – 0,338. Маса наважки препарату склала 0,0802 г, а маса робочого стандартного зразку бутадіону – 0,0506 г. Середня маса таблетки дорівнює 0,2521. Для аналізу масу препарату розчинили в 200 мл 0,1M розчину натрію гідроксиду і далі використовували розведення 1:50.

27. Розрахуйте молярний показник поглинання речовини, якщо оптична густина розчину складає 0,424, концентрація розчину – 0,002%, товщина кювети – 0,5 см, молекулярна маса речовини – 200,0 г/моль.

28. При кількісному визначенні фуразолідону оптична густина розчину, одержаного шляхом розчинення наважки масою 0,1092 г в 50 мл розчинника з наступним розведенням 1:200, склала 0,465 ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 750$). Чи відповідає вміст фуразолідону (%) вимогам фармакопейної статті?

29. Питомий показник поглинання левоміцетину при довжині хвилі 278 нм (0,002% водний розчин) склав 299. Оптична густина досліджуваного розчину при вимірюванні в кюветі

товщиною поглинаючого шару 1,05 см, склала 0,80. Розрахуйте концентрацію (%) досліджуваного розчину з точністю до 0,001.

30. Питомий показник поглинання адреналіну гідротартрату при довжині хвилі 279 нм (0,005 розчин в 0,01 М розчині хлористоводневої кислоти) дорівнює 80. Оптична густина досліджуваного розчину при вимірюванні в кюветі товщиною поглинаючого шару 1 см склала 0,55. Розрахуйте концентрацію (%) досліджуваного розчину з точністю до 0,001.

5.10. Спектрофотометрія

Спектрофотометрія — найбільш поширений інструментальний метод аналізу. Крива залежності інтенсивності поглинання від довжини хвилі або хвильового числа називається *спектром поглинання* речовини і є її специфічною характеристикою. Вимірювання проводять за допомогою спектрофотометрів, які дозволяють одержувати спектри на ділянці від 190 до 380 нм (ультрафіолетові), від 380 до 780 нм (видимі) та від 780 до 40000 нм (інфрачервоні). У перших двох випадках природа смуг поглинання пов'язана з електронними переходами в молекулах та іонах, що поглинають світло (електронні спектри); на інфрачервоній ділянці — з коливальними переходами та змінною коливальних станів ядер, що входять у молекулу речовини (коливальні спектри).

5.10.1. Спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра

Поглинання в УФ та видимій ділянках спектра пояснюють наявністю в молекулі речовини певних груп — хромофорів, до яких можуть бути віднесені подвійні та потрійні зв'язки, ароматичні фрагменти, азо-, нітро- та інші групи. Деякі речовини для аналізу необхідно попередньо перевести в сполуку, яка поглинає випромінювання. Спектрофотометричні вимірювання в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра зазвичай проводять для розчинів, хоча об'єктами дослідження можуть бути також речовини в пароподібному, рідкому та твердому станах.

Як розчинники найчастіше використовують воду, спирти, хлороформ, нижчі вуглеводні, ефіри, розчини лугів або кислот, причому вони не повинні поглинати самі й не містити домішок, які поглинають світло на цій ділянці спектра.

Вимірювання оптичної густини D (або A) в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра проводяться на фотоелектричних спектрофотометрах. Для стандартизації спектрофотометрів вимірюють оптичну густину 0,006006 %-вого розчину калію біхромату в сірчаній кислоті 0,005 моль/л, який повинен мати відповідне значення при 235 (0,748), 257 (0,845), 313 (0,292) і 350 (0,640) нм.

Об'єднаний закон Бугера—Ламберта—Бера з використанням оптичної густини набуває вигляду:

$$A = \chi \cdot C \cdot b$$

Показник поглинання χ розраховують, виходячи з вимірної оптичної густини для розчинів з відомою концентрацією:

$$\chi = \frac{A}{C \cdot b}$$

Для кожної речовини це специфічна фізична константа, яка може бути використана для її ідентифікації. Якщо концентрація розчину виражена в молях на літр (молярна), цю величину називають молярним показником поглинання і позначають літерою ε — це оптична густина розчину речовини 1 моль/л при товщині шару 1 см.

Якщо концентрація виражена у відсотках, таку величину називають питомим показником поглинання і позначають символом $A_{1\text{см}}^{1\%}$ — це оптична густина 1 %-вого розчину при товщині шару 1 см.

Перехід від питомого показника поглинання до молярного здійснюють за формулою:

$$\varepsilon = A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot \frac{M_M}{10}$$

де M_M — молекулярна маса речовини.

Концентрацію розчинів методом спектрофотометрії можна визначити чотирма способами:

1. *За градувальним графіком.* Градувальний графік — це експериментально знайдена графічна залежність оптичної густини від концентрації. Такий графік використовують, коли для речовини, що визначається, поглинання пропорційне концентрації в межах 75—125 % від кінцевої концентрації, яка використовується в кількісному визначенні.

2. *За показником поглинання.* Для визначення концентрації розчинів спектрофотометричним методом використовують закон Бугера—Ламберта—Бера за формулою:

$$C = \frac{A}{\chi \cdot b}$$

У ряді випадків навіть при використанні монохроматичного випромінювання можуть спостерігатися відхилення від закону Бугера—Ламберта—Бера, зумовлені процесами дисоціації, асоціації та комплексоутворення. Для перевірки підпорядкування поглинання світла закону Бугера—Ламберта—Бера готують ряд стандартних розчинів з відомою концентрацією, вимірюють їх оптичну густину і будують графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів. Поглинання світла підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера лише в межах концентрацій, де цей графік має вигляд прямої лінії. Показник поглинання χ у цьому випадку величина постійна.

3. *За методом стандарту.* Метод стандарту полягає в паралельному вимірюванні оптичної густини розчину, що досліджується, і стандартного розчину з відомою концентрацією речовини, що аналізується, з яких потім розраховують концентрацію цієї речовини в пробі за формулою:

$$\frac{A}{A_{ст}} = \frac{C}{C_{ст}} \Rightarrow C = \frac{A \cdot C_{ст}}{A_{ст}}$$

де A і $A_{ст}$ — оптичні густини досліджуваного та стандартного розчинів відповідно;

$C_{ст}$ — концентрація стандартного розчину.

Головна перевага методу — відсутність невідомої похибки градування; недолік — необхідність використання стандартів. На практиці, через відсутність стандартних зразків речовин, використовують робочі стандартні зразки речовин (РСЗ), тобто зразки речовин, які відповідають діючій НТД (наприклад ФС). Метод стандарту має у 2 рази більшу спектрофотометричну дисперсію аналізу, ніж метод показника поглинання, але не має похибки градування.

Найбільш точні результати одержують, коли при обраних довжинах хвиль спостерігається максимальна різниця між світлопоглинанням двох речовин, що визначаються; наприклад, коли в точці максимуму поглинання речовини I речовина II має мінімум поглинання.

Відносна помилка спектрофотометричних визначень індивідуальних сполук звичайно не перевищує 2 %, при аналізі сумішей помилка визначення збільшується.

5.10.2. Спектрофотометрія в інфрачервоній ділянці спектра

Поглинання інфрачервоного випромінювання викликає в речовині, що аналізується, коливання зі зміною або довжини зв'язків, або кутів між зв'язками. Це означає, що залежно від частоти випромінювання, що поглинається, починає періодично розтягуватися певний зв'язок або змінюватися певний кут між зв'язками.

Коливання, які полягають у зміні довжини зв'язку між атомами і не супроводжуються відхиленням від між'ядерної осі, називаються *валентними*; коливання, при яких атоми зміщуються з між'ядерної осі, називаються *деформаційними*.

Коливання, викликані поглинанням інфрачервоного випромінювання, супроводжуються змінами дипольного моменту молекули.

Інтенсивність (тобто площа під «кривою») кожного поглинання залежить від різниці дипольних моментів молекули в основному і відповідному збудженому коливальному станах; чим

більша ця різниця, тим інтенсивніше поглинання.

ІЧ-спектри можуть бути одержані для речовин із різним агрегатним станом і використовуються для ідентифікації, кількісного аналізу, а також для дослідження будови молекул.

Головна перевага ІЧ-спектроскопії — високий ступінь об'єктивності при ідентифікації лікарських речовин, тому цей метод широко застосовується у фармакопєях розвинених країн для ідентифікації не тільки субстанцій, але й в окремих випадках — готових лікарських засобів.

Дослідження проводять на одно- або двопробенемих інфрачервоних спектрометрах, обладнаних диспергуючими системами у вигляді призми і дифракційних решіток.

Найчастіше використовують спектральну ділянку від 2,5 до 20 мкм ($4000—500\text{ см}^{-1}$).

Інфрачервоний спектр — це серія смуг поглинання, максимумами яких характеризуються хвильовим числом (ν) або довжиною хвилі (λ) та інтенсивністю поглинання. Хвильове число вимірюється у зворотних сантиметрах (см^{-1}) і визначається зі співвідношення:

$$\nu = \frac{10^4}{\lambda}$$

де λ — довжина хвилі в мікрометрах (мкм).

Зразки для запису ІЧ-спектра готують з огляду на агрегатний стан речовини.

З метою ідентифікації одержаний ІЧ-спектр можна порівнювати зі стандартним спектром, наведеним у НТД, або зі спектром речовини-стандарту, одержаним паралельно в тих же умовах. Порівняння зі спектром, наведеним у НТД, підвищує об'єктивність висновку.

Порівняння ІЧ-спектрів рекомендується починати з аналізу характеристичних смуг, які звичайно добре проявляються в спектрах і лише при їх співпаданні порівнюють низькочастотну ділянку. Набір смуг у інтервалі $1350—400\text{ см}^{-1}$ специфічний і називається ділянкою «відбитків пальців». Хоча віднесення окремих коливань у цій області здійснити важко, загальний вигляд

спектра характерний для кожної окремої сполуки і може бути використаний для її ідентифікації. Повне співпадання смуг поглинання в ІЧ-спектрах свідчить про ідентичність речовин.

Поліморфні модифікації однієї й тієї ж речовини можуть давати дещо відмінні спектри. В цьому випадку для перевірки ідентичності порівнюють спектри їх розчинів або розчиняють обидві речовини в одному і тому ж розчиннику, випарюють розчинник і порівнюють спектри сухих залишків. Поряд із положенням істотною характеристикою речовин є інтенсивність смуг поглинання, яка може бути охарактеризована величиною показника поглинання (χ) або величиною інтегральної інтенсивності поглинання (A), що дорівнює площині, яка огинається кривою поглинання.

Інтенсивність поглинання може бути використана для встановлення будови речовини і для її кількісного аналізу.

5.11. Фотоколориметрія

Так само як і спектрофотометрія на видимій ділянці спектра, *фотоколориметрія* полягає у вимірюванні поглинання світла забарвленим розчином (або самої речовини, або продукту її взаємодії з тими чи іншими реагентами).

На відміну від спектрофотометрії у фотоколориметрії досліджують поглинання немонохроматичного світла з порівняно вузьким інтервалом довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів. Для цього використовують спеціальні прилади — фотоелектроколориметри.

Принцип їх роботи полягає в тому, що світло проходить крізь світлофільтр, а потім крізь кювету з забарвленим розчином і потрапляє на фотоелемент, який перетворює світлову енергію в електричну. Попередньо (або одночасно) пропускають світло через розчинник або контрольний розчин. Різниця між поглинанням і є оптичною густиною розчину, що досліджується.

Оскільки для немонохроматичного випромінювання не відбувається суворого підпорядкування закону Бугера—Лам-

берта—Бера, при проведенні кількісних визначень цим методом користуються або стандартними розчинами (вимірюють паралельно оптичну густину стандарту), або калібрувальним графіком.

Найпоширеніші дві принципові схеми фотоелектроколориметрів:

а) *схема прямої дії з одним фотоелементом*, яка передбачає вимірювання оптичної густини за силою фотоструму, що реєструється гальванометром;

б) *диференційна схема з двома фотоелементами*, за якою пучки світла, що проходять відповідно крізь розчин, що досліджується, та нульовий розчин потрапляють на два різні фотоелементи.

Фотоструми зрівнюють за допомогою потенціометра (електрична компенсація) або діафрагми, яка зменшує інтенсивність одного зі світлових пучків (оптична компенсація). За шкалою потенціометра або діафрагми визначають оптичну густину в момент, коли фотоструми зрівнюються (стрілка гальванометра знаходиться в цей час на нулі).

Фотоколориметричні методи відрізняються простотою виконання, невеликими затратами речовини, що досліджується, і реактивів. Відносна помилка фотоколориметричних методів звичайно не перевищує 3 %, що трохи більше, ніж у спектрофотометрії, тому фотоколориметрію частіше використовують для аналізу лікарських форм.

5.12. Флуориметрія

Флуориметрія — метод фотометричного аналізу, який ґрунтується на вимірюванні флуоресценції речовин, що досліджуються.

Інтенсивність флуоресценції в розбавлених розчинах може бути розрахована за таким рівнянням:

$$F = J_0 \cdot 2,33 \cdot \varepsilon \cdot C \cdot b \cdot \phi$$

де F — загальна інтенсивність флуоресценції;

J_0 — інтенсивність збуджуючого світла, квант/с;

C — концентрація розчину, моль/л;

ε — молярний коефіцієнт поглинання;

b — товщина флуоресціюючого шару, см;

φ — квантовий вихід флуоресценції, що залежить від природи речовини.

Це рівняння може бути використане для розчинів з оптичною густиною A , яка не перевищує 0,05 при довжині хвилі збуджуючого світла.

Інтенсивність флуоресценції значною мірою залежить від довжини хвилі збуджуючого світла, величини pH розчину, що досліджується, характеру розчинника і присутності в розчині сторонніх речовин, які поглинають певну частину збуджуючої енергії (екрануючий ефект) або дезактивують збуджені молекули. Так, натрію хлорид знижує вихід флуоресценції хініну; додавання речовин, що містять спиртові або фенольні гідроксили, гасить флуоресценцію рибофлавіну; додавання хлороводневої кислоти гасить флуоресценцію тіохрому.

Флуоресценція залежить від температури; як правило, при її підвищенні інтенсивність флуоресценції знижується. Досить часто у флуоресцентних дослідженнях необхідно не тільки регулювати температуру, але й видаляти кисень, який є сильним гасителем флуоресценції.

При одночасному визначенні досліджуваного і стандартного зразків необхідність у термостатуванні й видаленні кисню, як правило, відпадає, для чого вимірювання слід проводити досить швидко, щоб не відбулося нагрівання зразка від джерела опромінювання.

Флуоресценцію визначають у розчинах з концентрацією 10^{-5} – 10^{-6} моль/л і менше, коли між інтенсивністю флуоресценції і концентрацією речовини спостерігається прямолінійна залежність; при більш високій концентрації лінійність порушується, а потім спостерігається гасіння флуоресценції. Спектр флуоресценції, порівняно зі спектром поглинання, знаходиться в більш довгохвильовій області (на 50—100 нм). Характер спектра флуоресценції, а також колір світла, що випромінюється,

специфічний для флуоресціюючих речовин (флуорохромів), тому флуоресценція може бути використана як для якісного, так і для кількісного аналізу.

Для виконання флуориметричного аналізу застосовують спектрофлуориметри, що працюють за таким принципом: світло від ртутно-кварцевої лампи через первинний світлофільтр і конденсор падає на кювету з розчином речовини, яка починає флуоресціювати. Кванти збудженого світла проходять крізь вторинний світлофільтр і падають на фотоелемент, з'єднаний із чутливим гальванометром, який показує кількість світла, що поступило на фотоелемент.

Для проведення кількісного аналізу як розчин порівняння використовують розчин з відомою концентрацією стандартного зразка речовини, що флуоресціює.

Розрахунок проводять за формулою:

$$x = \frac{(n_1 - n_2) \cdot C}{n - n_2}$$

де $n_1 - n_2$ — різниця показань спектрофлуориметра для розчину, що досліджується, і контрольного розчину;

$n - n_2$ — різниця показань спектрофлуориметра для стандартного і контрольного розчинів;

C — концентрація розчину стандартного зразка у вибраних одиницях вимірювання.

Розрахунок також може бути проведений за допомогою калібрувального графіка або шкали стандартних розчинів.

Оскільки інтенсивність флуоресценції пропорційна концентрації речовини, як правило, в дуже вузькій області, співвідношення:

$$\left/ \frac{J_x - J_0}{J_{ст} - J_0} \right/$$

($J_x, J_0, J_{ст}$ — відповідно інтенсивності флуоресценції розчину, що досліджується, розчинника і стандартного розчину) має бути не менше 0,40 і не більше 2,50.

Відносна похибка флуориметричного методу аналізу складає не більше 5 %.

6. Методи, які ґрунтуються на використанні магнітного поля

6.1. Спектроскопія ядерного магнітного резонансу

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР-спектроскопія) — фізичний метод, який ґрунтується на реєстрації індукованих радіочастотним полем переходів між ядерними магнітними енергетичними рівнями молекул речовини, вміщеної в постійне магнітне поле.

Як і в інших видах спектроскопії, в основі ЯМР-спектроскопії лежить співвідношення Бора:

$$\Delta E = h\nu$$

Зміна енергії в цьому випадку пов'язана з магнітними властивостями ядер.

Ядро кожного атома характеризується спіновим квантовим числом I , яке може набувати значення $0; 1/2; 1; 3/2; 2; \dots$.

Ядра з парним масовим числом і парним атомним номером мають спінь, який дорівнює нулю (^{12}C , ^{16}O). Ядра з парним масовим числом і непарним атомним номером мають спінь, який дорівнює одиниці (^{14}N , ^2H). При непарному масовому числі і непарному атомному номері спінь є напівцілим числом ($I = 1/2$ для ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P ; $I = 3/2$ для ^{11}B , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br ; $I = 5/2$ для ^{17}O , ^{127}I). Ядро зі спіном I може знаходитись у магнітному полі в $2I + 1$ станах.

Ядра, які мають спінь, що дорівнює нулю, мають один енергетичний стан у магнітному полі ($2 \cdot 0 + 1$). Вони не є об'єктами дослідження ЯМР-спектроскопії. Тільки ядра зі спіновим квантовим числом I , відмінним від нуля, можуть викликати сигнал ядерного магнітного резонансу або, як кажуть, «можуть бути активні в ЯМР».

Ядра зі спіном $1/2$ (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P) у зовнішньому магнітному полі можуть знаходитись у двох енергетичних станах ($2 \cdot 1/2 + 1$), що відповідають орієнтації магнітного моменту μ , паралель-

но прикладеному полю H_0 (магнітне квантове число $m = + 1/2$) і антипаралельно H_0 (магнітне квантове число $m = - 1/2$).

Відстань між цими енергетичними рівнями залежить від величини магнітного моменту ядра μ і напруги прикладеного магнітного поля:

$$\Delta E = 2\mu H_0 = \frac{\gamma H_0 \hbar}{2\pi}$$

де γ — магнітогіричне (гіромагнітне) відношення, що характеризує цей вид ядер.

Його знаходять з рівняння:

$$\gamma = \frac{2\pi\mu}{\hbar I}$$

Оскільки, $\Delta E = h\nu$, частота електромагнітного випромінювання ν , що відповідає цій різниці енергії, дорівнює:

$$\nu = \frac{\gamma H_0}{2\pi}$$

Виникнення спектра ЯМР будь-якої сполуки безпосередньо пов'язано з різницею енергії (ΔE) між двома сусідніми енергетичними рівнями. По суті, експеримент ЯМР полягає в тому, щоб надати енергію ядру і перевести його з одного енергетичного рівня на інший, більш високий. Оскільки точне значення ΔE залежить від молекулярного оточення ядра, що збуджується, ми отримуємо змогу зв'язати величину ΔE з будовою молекули і в решті-решт визначити структуру цієї молекули.

Якщо речовину вмістити між полюсами потужного магніту, то в перший момент після внесення зразка в поле H_0 число ядер, орієнтованих вздовж поля і проти поля, однакове (по 50 % від загального числа). Внаслідок обміну енергією між системою ядер («спінів») та їх оточенням («решіткою») число ядер на нижньому енергетичному рівні досить швидко зростає до величини, трохи більшої за 50 % від їх загального числа.

З виразу $\Delta E = h\nu$ випливає, що має існувати така частота електромагнітного випромінювання, яка (будучи помножена

на константу Планка h) виявиться рівною різниці енергій між більш високим енергетичним станом ядра (при орієнтації проти магнітного поля) і більш низьким його станом (при орієнтації вздовж поля).

Якщо на ядро подіяти електромагнітним випромінюванням з саме такою частотою, воно буде взаємодіяти з випромінюванням і змінить свій енергетичний стан. У результаті відбудеться поглинання електромагнітного випромінювання. Саме це поглинання і викликає сигнал ЯМР.

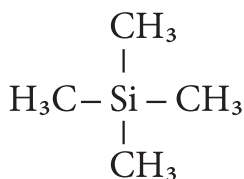
Точне значення частоти, яка викликає перехід між енергетичними рівнями ядра, називають *резонансною частотою* цього ядра (в заданому магнітному полі).

Прикладене поле H_0 змушує електрони електронних оболонок циркулювати довкола ядра, індукуючи тим самим магнітне поле, спрямоване проти H_0 . У результаті ядро виявиться екранованим від повної напруженості прикладеного магнітного поля, причому величина ефекту екранування пропорційна величині H_0 . У результаті частота, при якій виникає резонанс ядра, виражається рівнянням:

$$\nu = \frac{\gamma H_0 (1 - \sigma)}{2\pi},$$

де σ — безрозмірне число, яке називають *константою екранування*.

Відстань між резонансними сигналами різних протонів називають *хімічним зсувом*. Для того, щоб порівняти між собою резонансні частоти протонів (або інших ядер) у різних зразках, до зразків, що досліджуються, додають інертну стандартну речовину (так званий внутрішній стандарт) і вимірюють резонансну частоту будь-якого сигналу відносно сигналу стандарту. Таким чином вимірюють різницю резонансних частот сигналів $\Delta\nu$, що можна зробити з високою точністю. При вивченні спектрів протонного магнітного резонансу сполук, розчинних в органічних розчинниках, як стандартну речовину найчастіше використовують тетраметилсилан (ТМС):



Резонансна частота ядра, виражена в герцах, залежить від напруженості прикладеного магнітного поля. Щоб не вказувати два числа, які характеризують конкретний протон, а саме напруженість магнітного поля і різницю резонансних частот сигналів зразка і стандарту в герцах, хімічні зсуви, зазвичай, виражають у мільйонних долях (м. д.):

$$\text{Хім. зсув} = \frac{H_{\text{зразка}} - H_{\text{еталону}}}{2\pi} \cdot 10^6 = \frac{\nu_{\text{зразка}} - \nu_{\text{еталону}}}{\nu_0} \cdot 10^6,$$

де $H_{\text{зразка}} - H_{\text{еталону}}$ або $\nu_{\text{зразка}} - \nu_{\text{еталону}}$ — різниця хімічних зсувів зразка та еталона, виражена в герцах.

6.2. Спектроскопія протонного магнітного резонансу

У протонному магнітному резонансі (ПМР) використовують дві шкали хімічних зсувів: δ і τ . У шкалі δ за нуль приймають сигнал ТМС і хімічні зсуви збільшуються в бік слабкого поля. У шкалі τ сигнал ТМС прийнятий за 10 і значення хімічних зсувів збільшується в бік сильного поля:

$$\tau = 10 - \delta$$

Хімічний зсув є основною характеристикою протонного магнітного резонансу і залежить від структури молекули. На величину хімічного зсуву впливають, з одного боку, електронна густина біля протона, з іншого — вторинні магнітні поля, які виникають у результаті циркуляції електронів у сусідніх атомах і зв'язках. Обидва чинники безпосередньо пов'язані зі структурою молекули. Хімічний зсув може змінюватись і від зовнішніх чинників: розчинника, концентрації розчину, температури,

агрегатного стану. При структурних визначеннях намагаються виключити зовнішні чинники, проводячи вимірювання в стандартних умовах.

Цінну інформацію про будову органічної сполуки можна отримати не лише на основі хімічних зсувів, але й зі знання характеру *спін-спінового розщеплення*, яке відбувається в результаті взаємодії спінів нееквівалентних протонів через валентні електрони. Якщо є система двох нееквівалентних протонів H_A і H_B , то інформація про стан протона H_A передається через валентні електрони протона H_B і навпаки. Як відомо, ядра зі спіном $1/2$ знаходяться в магнітному полі у двох станах: з магнітним моментом, орієнтованим вздовж поля, і проти нього. Кожен із цих станів робить свій внесок у прикладене поле і, як наслідок, ядра, що розглядаються, знаходяться під впливом двох локальних полів: одного, зменшеного порівняно з H_0 , і другого, збільшеного на те саме значення.

Таким чином, замість одного сигналу, що відповідає хімічному зсуву протона H_B , з'являться два. Відстань між ними, виражена в герцах, характеризує *енергію спін-спінової взаємодії* J_{AB} .

Аналогічна картина спостерігатиметься і для протона H_A . Величина розщеплення, зумовлена спін-спіною взаємодією, для обох ядер однакова. Якщо протон (або група еквівалентних протонів) взаємодіє з n еквівалентними магнітними ядрами, то сигнал цього протона містить $n + 1$ компонент.

Таким чином, мультиплетність сигналу резонансу (M) визначається числом компонент надтонкої структури сигналу, на які він розщеплюється під впливом сусідніх ядер, що мають спінове квантове число I , не рівне нулю. Розподіл інтенсивностей ліній у мультиплеті визначається коефіцієнтом розкладення бінома ступеня n : $(a + b)^n$.

У тому випадку, коли протони взаємодіють з декількома групами нееквівалентних протонів, мультиплетність сигналу визначається добутком мультиплетностей, характерних для кожної з груп, $(n + 1)(m + 1)$.

Хімічні зсуви протонів при наявності спін-спінового розщеплення визначаються відстанню від центру мультиплета до

сигналу еталона.

Величина константи спін-спінової взаємодії не залежить від напруженості магнітного поля H_0 . Вона визначається природою ядер, що взаємодіють, числом і характером зв'язків між ними і геометрією молекули. *Площа сигналу резонансу (S)* спектра ЯМР пропорційна числу ядер, які зумовлюють цей сигнал. Площі сигналів спектрів протонного магнітного резонансу (ПМР) використовують для визначення числа протонів у відповідних групах молекул і для вимірювання концентрацій сполук, що аналізуються, або домішок.

Області застосування. Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C надають широку інформацію про молекулярну структуру речовини, що аналізується. Положення сигналів резонансу в спектрі, їх тонка структура і площі дозволяють визначити число атомів гідрогену або карбону в окремих групах, найближче хімічне оточення, порядок з'єднання окремих структурних фрагментів, наявність домішок.

Різноманітність структурної інформації спектрів ПМР практично виключає збіг спектрів різних сполук. У зв'язку з цим метод спектроскопії ЯМР застосовують для ідентифікації лікарських сполук. Для цього використовують найбільш повний набір спектральних параметрів, що характеризують структуру речовини. Якщо внаслідок складності спектра ЯМР його повна інтерпретація ускладнена, обмежуються лише характерними сигналами спектра речовини, що аналізується, з яких роблять висновок про структуру цієї сполуки або про наявність можливої домішки. В окремих випадках для підтвердження тотожності лікарської речовини (домішки) до розчину, що аналізується, після первинної реєстрації спектра додають певну кількість стандартного зразка речовини, що аналізується (домішки), і проводять повторний запис спектра в аналогічних умовах. Повний збіг спектрів вказує на ідентичність речовини, що аналізується, і стандартного зразка. Спектри ЯМР можуть бути використані для кількісного визначення відносного або абсолютного вмісту лікарської речовини (домішки) в лікарському засобі, що аналізується. При визначенні відносного вмісту

речовини (домішки) вимірюють площі сигналів резонансу речовини, що аналізується (домішки), і речовини, відносно якої проводиться кількісне визначення. Відносний мольний відсотковий (*A*) або відносний ваговий відсотковий (*B*) вміст окремих речовин (домішок) у лікарських засобах, що аналізуються, розраховують за формулами:

$$A = \frac{100 \sum_{i=k} S_i / n_i}{\sum_{i=1} (S_i / n_i)}, \quad B = \frac{100 \sum_{i=k} S_i M_i / n_i}{\sum_{i=1} (S_i / n_i)}$$

де S_i — площі сигналів резонансу речовин (домішок);
 i, n_i — число ядер у структурних фрагментах молекул речовин (домішок), які зумовлюють сигнали резонансу з площею S_i ;

M_i — молекулярні маси речовин (домішок) i .

З метою визначення абсолютного вмісту лікарської речовини (домішки) зразки для аналізу готують кількісно. До наважки речовини, що аналізується, додають точно відважену кількість речовини, яка відіграє роль внутрішнього стандарту кількісних вимірювань.

Далі готують розчин і реєструють спектр, як зазначено у відповідній монографії. На спектрі вимірюють площі сигналів речовини, що аналізується (домішки), і стандарту. Абсолютний ваговий відсотковий (*B*) вміст речовини (домішки) розраховують за формулою:

$$B = 100 \cdot (S_a / S_{ст}) \cdot (M_a n_{ст} m_{ст} / M_{ст} n_a m_a)$$

де $S_a / S_{ст}$ — відношення площ сигналів речовини, що аналізується (домішки), і стандарту;

M — молекулярні маси;

n — число ядер у структурних фрагментах молекул речовин, що зумовлюють сигнали резонансу з відповідними площами;

m — маси наважок речовини, що аналізується, і стандарту.

Еталон кількісних досліджень має розчинятися у розчиннику, що застосовується в концентраціях, які відповідають приблизній рівності площ сигналів S_a і $S_{ст}$; не взаємодіяти з роз-

чинником і речовиною, що аналізується; мати постійний склад, який можна описати хімічною формулою. Сигнал резонансу стандарту кількісних вимірювань має реєструватися у вигляді піку, який не перекривається з іншими сигналами. Найчастіше як стандарти кількісних вимірювань за спектрами ПМР використовують: малеїнову кислоту (2CH , $\delta = 6,60$), бензилбензоат (CH_2 , $\delta = 5,30$), малонову кислоту (CH_2 , $\delta = 3,30$), сукцинімід (2CH_2 , $\delta = 2,77$), ацетанлід (CH_3 , $\delta = 2,12$), *трет*-бутанол (3CH_3 , $\delta = 1,30$), гексаметилциклотрисилоксан (6CH_3 , $\delta = 0,15$).

Задачі для самостійного розв'язку.

Задача 1. Проведіть віднесення сигналів в спектрі ПМР метилового ефіру монохлорвалінової кислоти у відповідності з їх інтенсивністю (Рис.1).

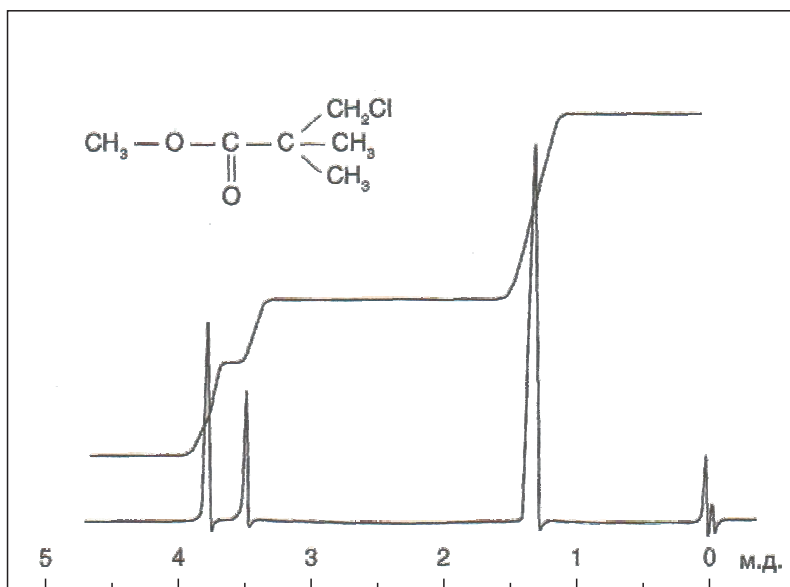


Рис.1 Спектр протонного магнітного резонансу метилового ефіру монохлорвалінової кислоти.

Задача 2. Проведіть віднесення сигналів в спектрі ПМР антипірину (Рис.2).

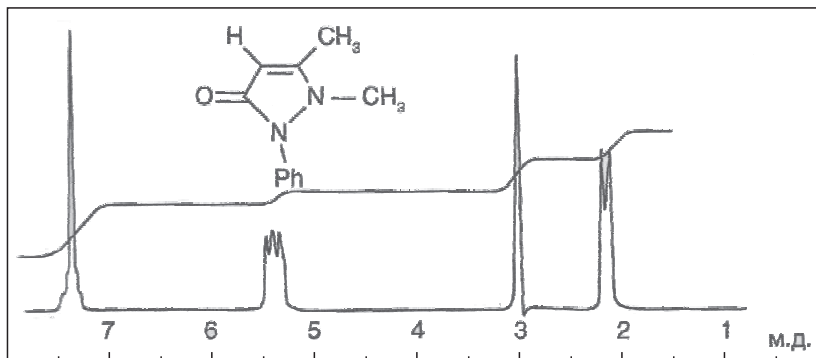


Рис.2. Спектр протонного магнітного резонансу антипірину.

Задача 3. Проведіть віднесення сигналів в спектрі ПМР ефедрину (Рис.3). Протони OH і NH-груп резонують разом.

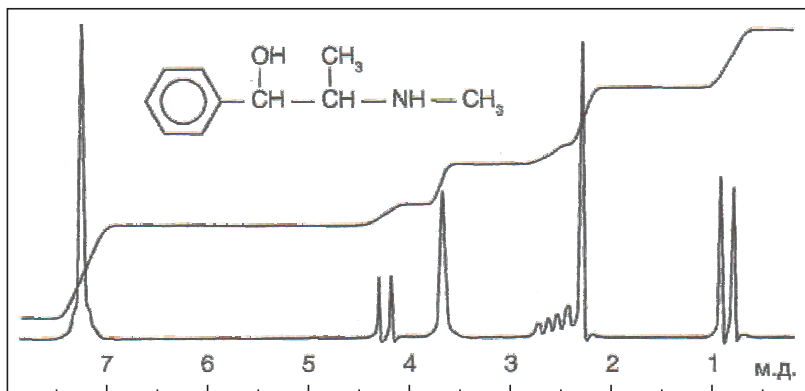


Рис.3. Спектр протонного магнітного резонансу ефедрину.

Задача 4. На рис.4 наведені спектри поглинання фенолу в розчині гексану, спирту і в лужному розчині. Визначте, якому розчиннику відповідає кожна крива.

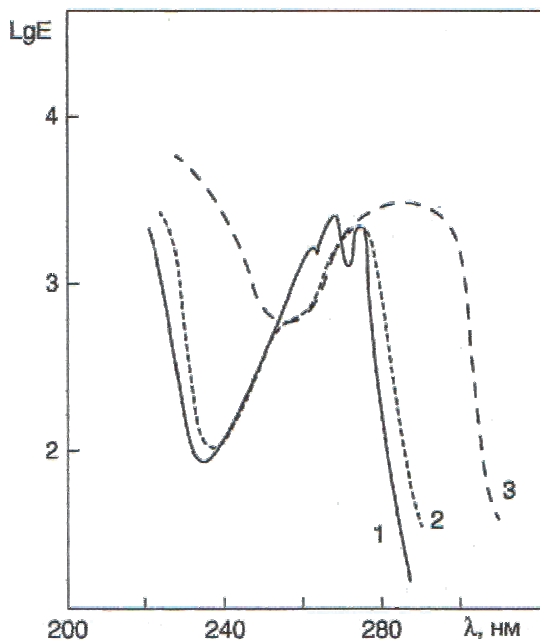


Рис.4 Спектр поглинання фенолу.

Задача 5. Спектр ацетону (Рис.5) знято в розчині гексану, етанолу і води. Якому розчиннику належить кожна крива?

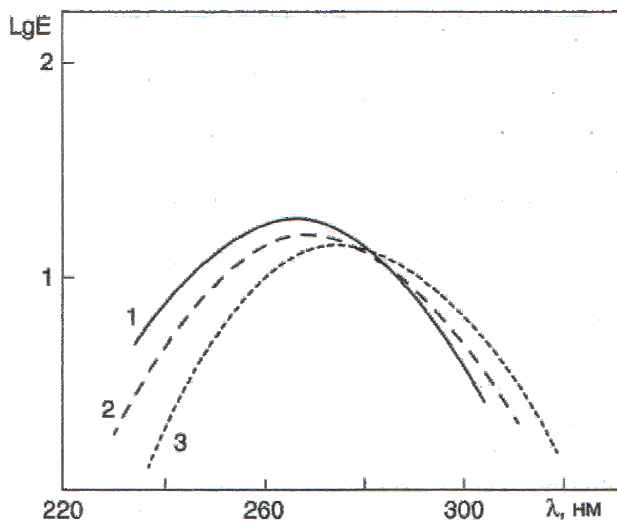


Рис. 5. Спектри поглинання ацетону.

Задача 6. Спектр піразину змінюється при зміні полярності розчинника, як це показано (Рис.6). Визначте, який спектр відповідає розчину у воді і в циклогексані, поясніть проходження змін.

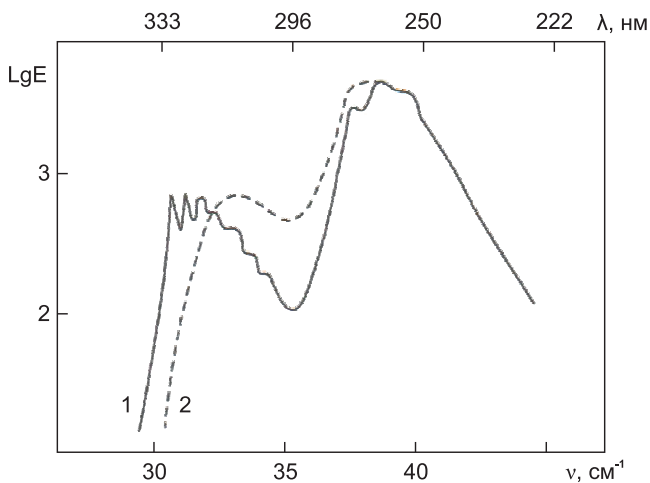


Рис.6. Спектри поглинання піразину.

Задача 7. Дайте пояснення УФ-, ІЧ- і ПМР- спектрів фенацетину $n\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$ (Рис. 7-9).

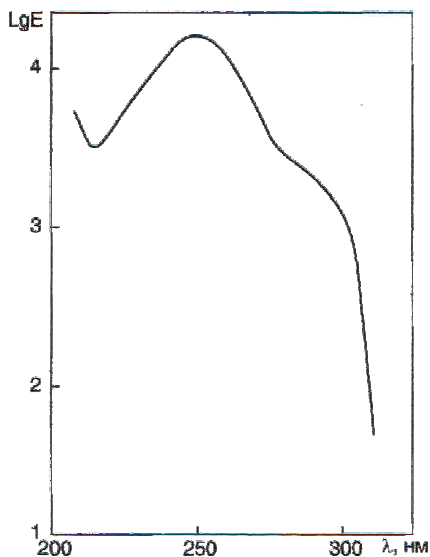


Рис.7. УФ-спектр фенацетину.

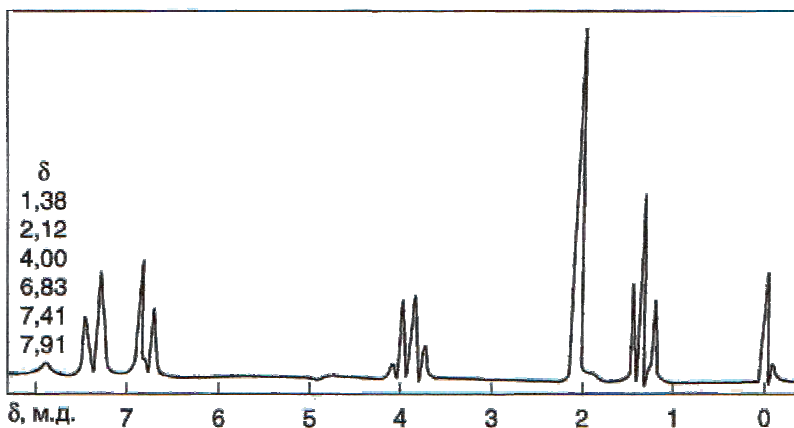


Рис.8. ПМР-спектр фенацетину.

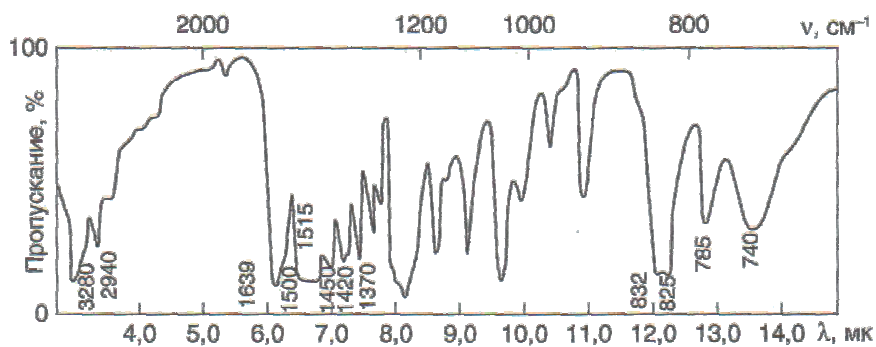


Рис.9. ІЧ-спектр фенацетину.

Задача 8. Проведіть співставлення ІЧ- і ПМР-спектрів γ -валеролактону (Рис.10,11) з його структурою.

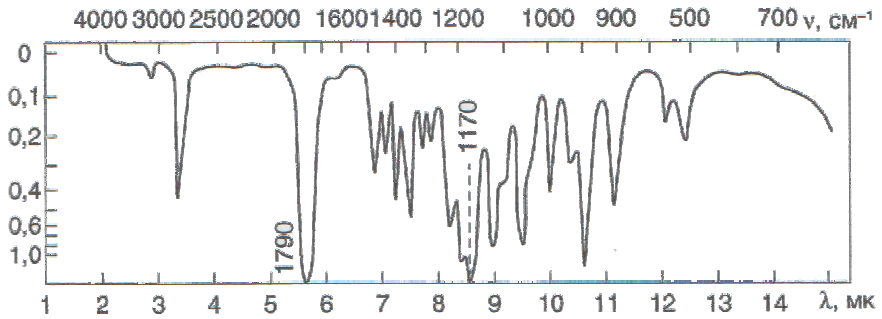


Рис.10. Спектр поглинання для γ - валеролактону

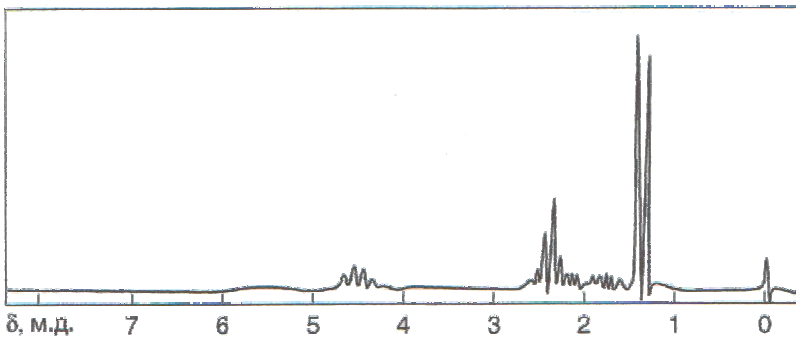


Рис.11. Спектр поглинання для γ - валеролактону

Задача 9. ПМР- та ІЧ- спектри 1,2,3 -трихлорпропану представлені на рис 12 і 13. Співставте наведені спектри зі структурою сполуки.

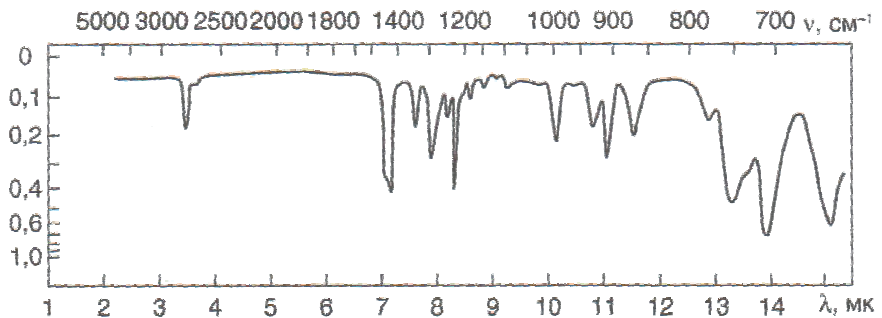


Рис.12. Спектр поглинання для 1,2,3 - трихлорпропану

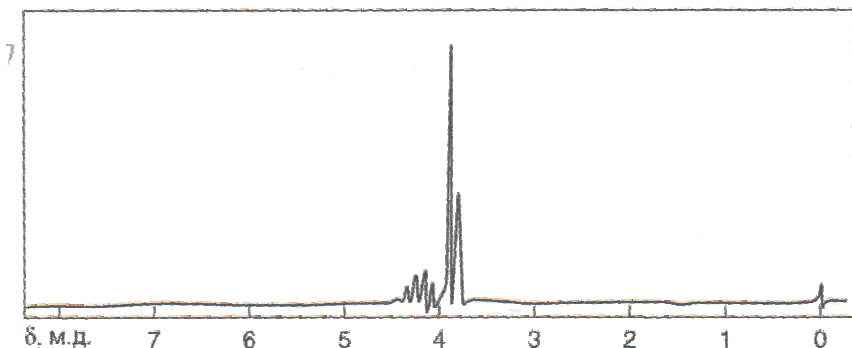


Рис.13. Спектр поглинання для 1,2,3 - трихлорпропану

Задача 10. 4-хлоріндол має ІЧ- та ПМР- спектри, представлені на рис.14 і 15. Максимуми смуг поглинання в УФ-спектрі знаходяться при 218 нм ($\lg \epsilon = 3,88$) та 288 нм ($\lg \epsilon = 3,77$). Співставте спектральні дані зі структурою 4 -хлоріндолу.

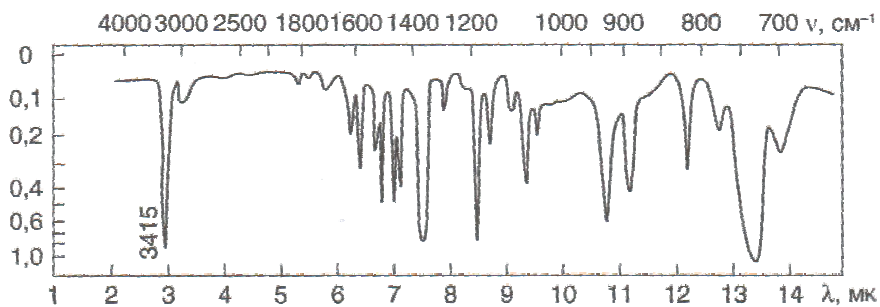


Рис.14. Спектр поглинання для 4 - хлоріндолу

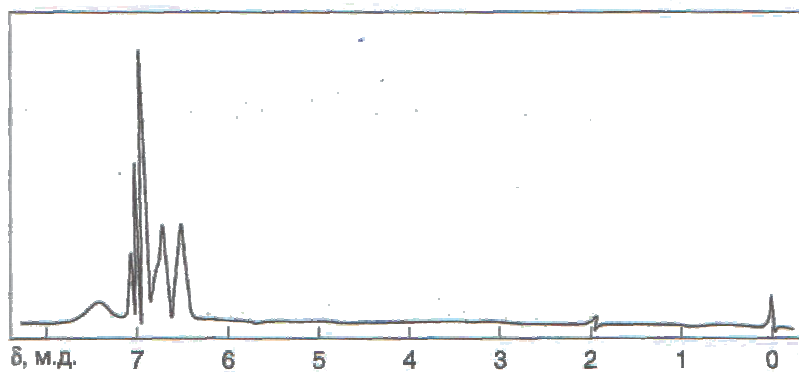


Рис.15. Спектр поглинання для 4 - хлоріндолу

7. Хроматографія

Хроматографія — це метод розділення, аналізу і фізико-хімічного дослідження речовин, який ґрунтується на відмінності в швидкості руху концентраційних зон компонентів, що досліджуються, які переміщуються в потоці рухомої фази (елюента) вздовж шару нерухомої фази, причому сполуки, що досліджуються, розподілені між обома фазами. Зазвичай нерухома фаза — це сорбент з розвиненою поверхнею або рідина, адсорбована на твердому носії; рухома — потік газу (пари) або рідини, який фільтрується через шар сорбенту. Обов'язковою умовою хроматографічного розділення речовин є відмінність у рівноважному або кінетичному розподіленні компонентів суміші між фазами. Відношення швидкості переміщення речовини до швидкості переміщення елюента позначають R_f (від англ. «relative front» — відносно фронту).

ВИДИ ХРОМАТОГРАФІЇ (КЛАСИФІКАЦІЯ)

Залежно від *агрегатного стану* рухомої фази розрізняють: рідинну хроматографію і газову хроматографію, яку, в свою чергу, поділяють на газоадсорбційну і газорідинну.

За *геометрією сорбційного шару* нерухомої фази розрізняють площинну і колонкову хроматографії. До площинної належать тонкошарова хроматографія (ТШХ) і хроматографія на папері. В колонковій зазвичай виділяють високоефективну рідинну хроматографію.

За *механізмом розділення* розрізняють іонообмінну, ексклюзійну, осаджувальну, афінну, адсорбційну і розподільчу хроматографії. Останні два види хроматографії ґрунтуються відповідно на різній сорбованості речовин, що розділяються адсорбентом, і на різній розчинності їх у нерухомій фазі та елюенті.

Рідинна хроматографія, яка ґрунтується на відмінності у здатності молекул різних розмірів проникати в пори неіоногенного гелю, що служить нерухомою фазою, називається *ексклюзійною*, або *молекулярно-ситовою*, хроматографією. Зазви-

чай розрізняють гель-проникаючу хроматографію (елюент — органічний розчинник) і гель-фільтрацію (елюент — вода). Ексклюзійну хроматографію здійснюють, як правило, в рідинних хроматографах. Молекули, які мають у розчині великий розмір, або зовсім не проникають, або проникають лише в частину пор гелю і вимиваються з колонки раніше, ніж дрібні молекули. У результаті забезпечується розподіл молекул за розмірами. Ексклюзійна хроматографія широко застосовується для дослідження, очистки, виділення полімерів (у тому числі біополімерів) і визначення їх молекулярно-масового розподілу.

Метод розділення й очистки біологічно активних речовин, що ґрунтується на їх специфічній взаємодії з лігандами, ковалентно пов'язаними з нерозчинними носіями, називається *афінною* хроматографією (біоафінною, біоспецифічною, хроматографією за спорідненістю). Як ліганди використовують сполуки, взаємодія яких зі сполуками, що розділяються, ґрунтується на біологічній фіксації останніх. Наприклад, при розділенні ферментів як ліганди використовують інгібітори, кофактори, субстрати, при виділенні антитіл або антигенів — відповідні іммобілізовані антигени або антитіла (імуносорбція). Як носії використовують силікати, поліакриламідні гелі, декстрини, целюлозу, агарозу та ін. Суміш, що розділяється, вміщують у склянку з сорбентом і витримують певний час або пропускають певною швидкістю через колонку, наповнену сорбентом, до повного зв'язування компонента, що досліджується. Потім сорбент багатократно промивають буферним розчином для видалення речовин, що не зв'язалися, після чого елюють компонент, що досліджується, новою порцією буферного розчину, який містить ліганд, що витісняє зв'язаний компонент. Ефективність розділення залежить від спорідненості між біологічно активною речовиною і лігандом, стеричної доступності і концентрації ліганду на носії. У так званій *ковалентній* хроматографії використовують носії з SH-групами. Речовини, що розділяються, які також містять SH-групи, утримуються носіями завдяки утворенню дисульфідних зв'язків; компонент, що виділяється, елюють розчином меркаптоетанолу, цистеїну

або іншими сполуками. Афінну хроматографію використовують, головним чином, у наукових дослідженнях для виділення ферментів, антитіл, гормонів, вірусів, клітин, а також для вивчення четвертинної структури ферментів, їх активного центру, механізму дії і структури нуклеїнових кислот, впливу гормонів на клітинні рецептори.

На різній розчинності осадів, які утворюються при взаємодії компонентів суміші, що аналізується, з реагентом-осаджувачем, ґрунтується *осаджувальна* хроматографія. Осаджувачі, як правило, вводять до складу високодисперсного сорбенту-носія (Al_2O_3 , силікагель, крохмаль, вугілля, іоніти, фільтрувальний папір). Хроматограмою в осаджувальній хроматографії називають картину розподілення хроматографічних зон по шару сорбенту після завершення розділення. У колонковій осаджувальній хроматографії розчин, що аналізується, вводять у колонку, наповнену сумішшю носія й осаджувача, у паперовій — на імпрегнований осаджувачем фільтрувальний папір, у тонкошаровій — на пластинку з носієм, що містить певну кількість осаджувача. Отриману при цьому первинну хроматограму промивають розчинником або проявником до утворення меж хроматографічних зон компонентів суміші. Хроматограми утворюються в результаті багатократного утворення і розчинення осадів; менш розчинні сполуки закріплюються на початку шару сорбенту, більш розчинні — в кінці. Осаджувальну хроматографію використовують для аналізу неорганічних речовин, у тому числі сполук перехідних, рідкісноземельних і розсіяних елементів, а також роданід- і галогенід-іонів.

Кількісний аналіз ґрунтується на залежності розміру хроматографічної зони від концентрації (кількості) речовини. Як правило, концентрацію компонента визначають за градувальним графіком, побудованим у координатах розмір зони — кількість компонента в розчині.

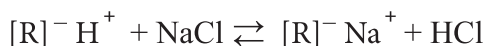
Найчастіше у фармацевтичному аналізі застосовують *іонообмінну, адсорбційну і розподільчу хроматографії*.

7.1. Іонообмінна хроматографія

В основі іонообмінної хроматографії лежить оборотна хемосорбція іонів розчину, що аналізується, іоногенними групами сорбенту.

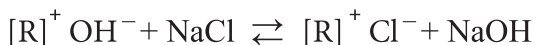
Оборотний обмін іонами в системі сорбент—розчинник протікає в цьому випадку з додержанням стехіометричних співвідношень. Стаціонарною фазою слугують катіоно- або аніонообмінні смоли. Макромолекули катіонітів містять кислотні групи різної сили, такі як сульфо-, карбоксильні і оксифенільні групи. Макромолекули аніонітів, навпаки, мають у своєму складі основні групи, наприклад, аліфатичні або ароматичні аміногрупи різного ступеня заміщеності. Процес обміну можна подати такими рівняннями:

а) катіонний обмін:



Катіон обмінюється на іон водню, яким заряджений катіоніт, і сіль перетворюється у відповідну кислоту;

б) аніонний обмін:



Аніон обмінюється на гідроксид-іон, і сіль перетворюється у відповідну основу. Особливістю смол є можливість багатократної регенерації, після якої відновлюється їх іонообмінна здатність. Іонообмінну хроматографію можна застосовувати для розділення суміші катіонів або аніонів. Для розділення суміші катіонів використовують катіоніти, для розділення аніонів — аніоніти. Елюентом слугує в першому випадку розчин кислоти, а в другому — розчин луку. Залежно від спорідненості нерухокої фази до фіксованих іонів, іони, що розділяються, переміщуються вздовж хроматографічної колонки з різними швидкостями; чим більша спорідненість, тим більший об'єм утримування компонента.

Іонообмінну хроматографію застосовують для розділення фенолів і карбонових кислот (на аніонітах), аміноцукрів, нукле-

отидів, нуклеозидів, пуринових, піримідинових та інших основ (на сульфокатіонітах). Іоніти використовують також для відділення електролітів від неелектролітів (у тому числі від цукрів, ароматичних вуглеводнів).

У фармацевтичному аналізі іонообмінну хроматографію застосовують для кількісного визначення лікарських речовин — солей сульфатної, цитринової та інших кислот. При цьому її поєднують з кислотно-основним титруванням. Іноді іонообмінну хроматографію поєднують з комплексонометрією. Для цього застосовують катіоніти не в H^+ , а в Zn^{2+} -формі. Такий метод використовують, наприклад, для кількісного визначення сумішей амінопохідних або алкалоїдів у екстрактах чи настоянках.

7.2. Адсорбційна хроматографія

В основі адсорбційної хроматографії лежить безперервний обмін однією або кількома речовинами, що хроматографуються, між нерухомою (твердою або рідкою) і рухомою фазами. Цей процес зумовлений існуванням на поверхні розділу фаз динамічної рівноваги між процесами адсорбції і десорбції розчинених у рухомій фазі речовин, що хроматографуються. Одні речовини мають менший коефіцієнт адсорбції, краще розчиняються в рухомій фазі, інші — більшу спорідненість до сорбенту, краще адсорбуються. За рахунок цього при проходженні рухомої фази через сорбент одні речовини просуваються вперед швидше, інші дещо відстають, і таким чином відбувається розділення суміші речовин.

Для ефективного розділення вирішальне значення мають:

- властивості адсорбенту (розміри його часток, розвиненість поверхні, розміри пор);
- властивості розчинника, який використовується для одержання хроматограм;
- концентрація розчину речовин.

Найчастіше для адсорбційної хроматографії як нерухоми фазу використовують тверді сорбенти: діатоміт, кремнієву

кислоту, кізельгур, силікагель, алюмінію оксид, активоване вугілля, молекулярні сита й різноманітні полімери. При підборі рухомої фази керуються елюотропним *рядом розчинників за Шталем*: гексан, гептан, циклогексан, тетрахлорметан, бензол, хлороформ, ефір, етилацетат, піридин, ацетон, етанол, метанол, вода. Розчинники в елюотропному ряду розташовані в порядку збільшення полярності (діелектричної проникності).

7.3. Розподільча хроматографія

В основі розподільчої хроматографії лежить процес безперервного перерозподілу речовин, що хроматографуються, між двома фазами (рухомою і нерухомою), причому ці речовини розчинені в кожній із фаз. Інертний носій просочують спеціальним розчинником (нерухома фаза), вводять розчин суміші, що аналізується, і пропускають інший розчинник, який не змішується з першим (рухома фаза; в газовій хроматографії рухомою фазою є газ).

Завдяки різній розчинності компонентів суміші в обох фазах згідно з коефіцієнтами їх розподілення встановлюється рівновага між кількістю речовини, розчиненої в нерухомій і рухомій фазах. При безперервному протіканні рухомої фази спостерігається розділення суміші, що аналізується, на компоненти. Якщо процес виконувати на колонці, відбувається розділення суміші на зони, які містять по одному компоненту.

Розподільчу хроматографію можна виконувати також у тонкому шарі сорбенту (тонкошарова хроматографія) і на хроматографічному папері (паперова хроматографія).

7.4. Хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ)

Хроматографічний процес, який протікає при проходженні рухомої фази в тонкому шарі сорбенту (носія), нанесеному на інертну поверхню, називається хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

Механізм хроматографічного розділення може бути різним,

але найчастіше він адсорбційний. Переміщення рухомої фази в шарі сорбенту з метою спрощення апаратного оформлення процесу хроматографування, як правило, здійснюють висхідним методом, тобто під дією капілярних сил.

Обладнання. Зазвичай використовують скляні, алюмінієві або пластикові *пластини* розміром 10×10, 15×15, 20×20 см², вкриті шаром сорбенту (товщина шару звичайно 0,25 мм). У фармакопєях подаються методики нанесення тонкого шару, однак останнім часом у фармацевтичному аналізі практично повністю перейшли на промислові пластини з закріпленням шаром сорбенту.

Процес хроматографування проводять у прямокутних або циліндричних скляних посудинах, закритих герметично припідшованою кришкою (*хроматографічних камерах*). На дно камери наливають систему розчинників, у яку занурюють хроматографічну пластину з нанесеними зразками. Для горизонтального елюювання хроматографічна камера має жолоб для рухомої фази і додатково містить пристрій для подачі рухомої фази до нерухомої.

Застосовують мікропіпетки, мікрошприци, калібровані капіляри або інші пристрої, придатні для нанесення розчинів.

Нерухома фаза. Як сорбенти використовують різноманітні модифікації алюмінію оксиду, целюлози, кізельгуру, силікагелю з добавками зв'язувальних агентів, таких як кальцію сульфат або крохмаль. Застосовують також силанізовані сорбенти. Силанізування дозволяє пригнітити активні центри сорбенту. При цьому його тип (прямофазний) не змінюється. Силанізовані сорбенти слід відрізнити від сорбентів з прищепленими алкільними групами (як правило, вуглеводневі радикали), які звичайно є оберненофазними.

Термін «оберненофазний» означає, що звичайний («прямий») порядок зміни елююючої сили в елюотропному ряду розчинників змінюється на цих сорбентах на зворотний.

У вітчизняній практиці звичайно використовують такі марки готових пластин:

— *прямофазні* — «Silufol» (Чехія), «Сорбфил» (Росія),

«Merck» (Німеччина) — звичайні або з підкладкою, що флуоресцює при 254 і/або 365 нм;

— *оберненофазні* — «Сорбтон» (Росія), «Merck» (Німеччина) — звичайні і з підкладкою, що флуоресцює при 254 і 365 нм.

Перед використанням готові пластини зі скляною та алюмінієвою підкладками звичайно активують нагріванням упродовж 1 год при 100—105 °С, іноді до 120 °С, для видалення води, що знижує активність сорбенту. Пластини з полімерною підкладкою термічної активації не підлягають.

Іноді перед використанням пластини промивають, елюючи чистий розчинник або систему розчинників.

Одним із варіантів ТШХ є хроматографія на поліамідних плівках. Високу ефективність хроматографічного розділення дають такі сорбенти, як поліамідна крихта марки Б і поліетилентерефталева плівка.

Рухома фаза. Вибір рухомої фази в ТШХ має забезпечити виконання трьох головних умов:

- 1) добре розділення сполук, що досліджуються;
- 2) висока чутливість виявлення цих сполук;
- 3) добра відтворність величин R_f .

Виконання умов 1 і 2 немалою мірою пов'язано з оптимальним значенням R_f сполук, що досліджуються. Розглянемо експериментальну залежність значень R_f від складу бінарної рухомої фази.

Бінарні рухомі фази складаються з розріджувача й активного (в елюючому сенсі) компонента. Якщо концентрація активного компонента бінарної рухомої фази буде великою, значною буде і її елююча сила, а відповідно і значення R_f речовин, що аналізуються.

Площа хроматографічної зони (плями) зростає (а чутливість детектування падає) приблизно пропорційно квадрату величини R_f , тому оптимальними значеннями R_f при встановленні точності можна вважати значення $R_f = 0,4—0,6$. При контролі домішок для підвищення чутливості величини їх R_f доцільно зменшити до 0,2—0,4.

ДФУ рекомендує використовувати такі рухомі фази, які за-

безпечують R_f досліджуваних сполук у межах 0,3-0,7.

При маленьких величинах R_f (менш ніж 0,2) збільшується вірогідність перевантаження плям, що призводить до зміни форм плям і погіршення їх розділення, крім того деякі речовини можуть просто не встигнути розділитися. Важливим питанням є відтворність величин R_f , яка значною мірою пов'язана з поняттям функціональної стійкості рухомої фази, що вважається функціонально стійкою, якщо невеликі зміни її складу не викликають значних змін величин R_f . Найбільша нестійкість величин R_f спостерігається при невеликому вмісті активного компонента рухомої фази.

Оптимізація розділення шляхом зміни складу рухомої фази — одна з найважчих і ще не вирішених проблем рідинної хроматографії. Дослідження доцільно починати з чистих розчинників. Необхідно знайти такий розчинник, у якому сполуки, що досліджуються, мали б значення R_f близько 0,4—0,7. При цьому доцільно керуватися елюотропним рядом розчинників. Якщо сполуки, що досліджуються, є кислотами, то для пригнічення їх дисоціації до складу рухомої фази доцільно додати 1—2 % льодяної оцтової кислоти. У тому випадку, коли сполуки, що досліджуються, є солями органічних основ (які малорухоми на силікагелі), для перетворення їх на більш рухомі вільні основи доцільно додати до рухомої фази 2—5 % ампульного 10 %-вого розчину амоніаку.

Після того як обрано чистий розчинник, у якому значення R_f становлять 0,4—0,7 (з добавками або без), його розбавляють іншим розчинником, у якому величини R_f незначні (бажано близькі до 0), до одержання необхідного R_f і розділення.

Для розділення не дуже полярних сполук рекомендують такі бінарні системи: гексан-ацетон (або етилацетат); бензол-ацетон (або етилацетат); бензол-метанол «Перевірка придатності хроматографічної системи». Відмінність в активності різних марок сорбенту того самого типу (наприклад силікагелю) нерідко буває дуже значною, що викликає великі коливання величин R_f сполук, що досліджуються, й ускладнює введення методик ТШХ до науково-технічної документації.

З метою перевірки якості хроматограм розроблено тести «Підтвердження сили розділення» і «Підтвердження чутливості» хроматографічних систем.

Тест «Підтвердження сили розділення» проводять шляхом нанесення на пластинку і наступного хроматографування в рухомій фазі спеціального стандартного розчину, який містить два або більше компонентів проби, що досліджується, або пробу, що досліджується, з додаванням однієї або двох сполук. Після хроматографування компоненти цього розчину повинні чітко ділитися. У деяких випадках вказують приблизні значення R_f для стандартних речовин. У кожному випадку природа стандартних речовин, склад стандартного розчину, кількості, що наносяться, приблизні значення R_f , які дозволяють оцінити здатність до розділення, регламентуються у відповідних монографіях. Цей тест може проводитися одночасно з основним тестом.

Тест «Підтвердження чутливості» дозволяє оцінити чутливість проявлення. Він полягає в тому, що наноситься певна кількість стандартної речовини, близька до межі чутливості, проводиться хроматографування в умовах основного тесту і проявлення тим же проявником. На хроматограмі має бути чітко видно відповідну пляму. Зазвичай обидва тести поєднують. При цьому деякі компоненти стандартного розчину мають чітко ділитися, а одне нанесення (з малою концентрацією на межі чутливості) повинно бути чітко видимим. Як правило, обидва тести проводять разом із основним тестом.

7.5. Застосування ТШХ для ідентифікації лікарських засобів

Існує два підходи при проведенні тесту «Ідентифікація» («Тотожність») за допомогою ТШХ: із застосуванням стандартів речовин, що досліджуються, і без стандартів.

У першому випадку на одній і тій самій пластинці паралельно хроматографують пробу, що досліджується, і стандартні зразки речовин-свідків (СЗРС) з концентраціями, які від-

повідують номінальним концентраціям речовин, що досліджуються, в пробі. На хроматограмі повинні спостерігатися плями на рівні плям СЗРС, які мають такий самий вигляд. Для ідентифікації іноді доцільно хроматографувати суміш рівних кількостей речовини, що аналізується, і СЗРС. На хроматограмі має спостерігатися одна пляма.

Перевага такого підходу — найвища можлива (в цих умовах) об'єктивність. Недолік — необхідність наявності СЗРС. Проблема виникає, як правило, під час аналізу препаратів рослинного або тваринного походження, для яких СЗРС не існує. У такому разі іноді застосовують певні «стандартні» субстанції даного рослинного або тваринного препарату.

Інший підхід використовують тоді, коли стандарти речовин, що досліджуються, з якихось причин мало доступні. В такому разі в тексті розділу «Тотожність» указується, що на хроматограмі має бути пляма з R_f близько якоїсь величини.

Як уже відзначалося, R_f — це відношення швидкості переміщення речовини до швидкості переміщення елюента. Практично в тонкошаровій і паперовій хроматографіях R_f розраховують, як відношення відстані від лінії старту до центру плями до відстані, пройденої від лінії старту фронтом системи розчинників:

$$R_f = \frac{a}{b}$$

де a — відстань від лінії старту до центру плями;

b — відстань, пройдена від лінії старту фронтом системи розчинників.

На величини R_f , що визначаються експериментально, помітно впливають умови хроматографування (особливо, якщо не вказано марку і виробника сорбенту). Більш точною оцінкою хроматографічної рухомості, мало чутливою до впливу випадкових відхилень в умовах проведення експерименту, є величина R_s — відношення величини R_f однієї речовини до величини R_f іншої речовини, прийнятої за стандарт.

Зазвичай вибір стандарту здійснюють так, щоб величини R_s знаходились у межах 0,5—2.

7.6. Застосування ТШХ для контролю домішок у лікарських засобах

Метод ТШХ застосовують для напівкількісної оцінки наявності домішок у лікарських засобах. При цьому використовують три підходи:

- 1) метод мінімуму, що відкривається в умовах експерименту;
- 2) метод стандартних зразків речовин-свідків (СЗРС);
- 3) метод внутрішнього нормування.

1. Метод мінімуму, що відкривається в умовах експерименту.

Попередньо встановлюють чутливість виявлення (мінімум) домішки при вибраних умовах хроматографування і детектування. Потім задають (виходячи з міркувань фармакології або технології) допустимий відсотковий вміст домішки в пробі (наприклад, не більш ніж 0,5 %). На хроматограму наносять таку кількість проби, щоб допустимий вміст домішки виявився нижчим від мінімуму, що відкривається в умовах експерименту. При цьому на хроматограмі проби не повинна виявлятися пляма домішки (звичайно вказують приблизне значення її R_f). Наприклад, домішка має значення R_f близько 0,3, її мінімум, який можна відкрити, становить 0,2 мкг, допустимий вміст в основній речовині — не більше 0,5 %. Відповідно, при нанесенні на пластину 40 мкг основної речовини, наступному хроматографуванню і проявленню не повинна виявлятися пляма з R_f близько 0,3.

Точність, яку може забезпечити людське око, становить $\pm 20\%$. У тому випадку, коли домішка з якихось причин недоступна, встановлюють мінімум основної речовини, що відкривається в умовах експерименту, і вважають його рівним мінімуму домішки.

Головний недолік методу — його суб'єктивність. Окрім того, мінімум, що відкривається, різниться на пластинах з різними серіями (партиями) одного і того ж сорбенту, а також дуже залежить від проявника.

2. Метод стандартних зразків речовин-свідків (СЗРС). За цим методом паралельно з пробою хроматографують розчи-

ни стандартних зразків речовин-свідків (СЗРС) у відповідному нанесенні. Величина та інтенсивність плям домішок у пробі не повинні перевищувати величину й інтенсивність відповідних плям СЗРС. Переваги — найвища можлива в таких умовах об'єктивність (одночасно перевіряються і величини R_f домішок, тобто відбувається їх ідентифікація). Недолік — необхідність мати домішки у вигляді реактивів відомої чистоти, тобто з нормативною документацією, яка контролює їх якість. Ураховуючи, що домішки можуть бути самими різними, а потреба в них мала, розробляти кожний раз НТД на них не виправдано з економічних міркувань. Крім того, таким методом важко визначити загальний вміст домішок. Тому метод СЗРС застосовують, звичайно, тільки для контролю конкретних специфічних домішок, де він, внаслідок своєї об'єктивності, найбільш доречний.

3. *Метод внутрішньої нормалізації.* Найбільш поширений при контролі домішок як методом ТШХ, так і високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та газової хроматографії (ГХ). Особливо він зручний при контролі загального вмісту домішок (хроматографічної чистоти). Його ідея полягає в перерахунку вмісту кожної домішки на основну речовину (концентрація якої звичайно відома з точністю $\pm 10\%$). При цьому проба, що досліджується, або відповідна субстанція (чи стандартний зразок) наносяться на хроматограму в декількох різних навантаженнях. Для дослідження готують випробуваний і стандартний розчини. Зі стандартного розчину готують розведення, які дають можливість наносити проби, що становлять 0,1; 0,5; 1 і 2 % відносно проби, що досліджується. Наносять на хроматограму певну кількість розчину, що досліджується, і стандартні розчини, хроматографують і проявляють, як указано у відповідній монографії. На хроматограмі розчину, що досліджується, відмічають плями домішок і порівнюють їх відносну інтенсивність з відповідними плямами стандартного розчину. Таким чином визначають вміст кожної домішки і їх загальний вміст у перерахунку на основну речовину. Загальний вміст домішок, як правило, не повинен перевищувати 2 %, якщо немає спеціальних указівок у монографії.

Перевага методу внутрішньої нормалізації — це можливість більш точно визначити вміст кожної домішки i , відповідно, всієї суми домішок, а також те, що цей метод не потребує використання стандартів домішок.

Недоліком методу є те, що чутливість виявлення кожної домішки залежить як від величини R_f (а вони різні в домішці й основній речовині), так і від її фізико-хімічних властивостей. Отримані методом внутрішньої нормалізації результати завжди носять умовний характер і можуть бути далекими від справжніх значень. Однак вони можуть слугувати для стандартизації і контролю домішок, оскільки відтворюються в різних серіях лікарського засобу.

Останніми роками розроблено *лінійну, циркулярну й антициркулярну високоефективну тонкошарову хроматографію (ВЕТШХ)*. Її створення стало можливим після отримання сорбентів з більш вузьким розподілом часток і пор, а також плівок, майже ідеально однорідних за товщиною. Оптимізація таких параметрів, як, наприклад, середнє значення розмірів часток і ширина їх розподілу, дозволяє скоротити час аналізу, оскільки зростає швидкість протікання розчинника між частками і в середині пор. Як сорбенти використовують силікагель «Кизельгель 60» з величиною пор 6 нм, целюлозу та ін. Запропоновано метод ультрамікрохроматографії. Процес протікає в мікротонкому шарі спеціально приготовленого сорбенту, що різко підвищує швидкість і чутливість аналізу.

Для кількісного визначення речовин у суміші, ТШХ застосовують разом із іншими методами. При цьому існує два варіанти аналізу: визначення речовини на самій хроматограмі і в елюаті. Обидва часто використовують для аналізу лікарських форм. Важливі переваги порівняно із іншими комбінаціями фізико-хімічних методів аналізу має спільне застосування ТШХ з денситометричним визначенням.

7.7. Хроматографія на папері. Спеціальні прийоми хроматографії в тонкому шарі сорбенту і на папері

Хроматографічний процес, що протікає на аркуші фільтрувального паперу при переміщенні по його капілярах і поверхні рухомої рідкої фази, називається *хроматографією на папері*. Нерухомою фазою є або сам папір, або речовини, попередньо нанесені на його волокна. Механізм хроматографії на папері може бути розподільчим або адсорбційним. Переміщення рухомої фази здійснюється або виключно під дією капілярних сил (висхідна, кругова хроматографії), або під дією капілярних сил і сили ваги (низхідна хроматографія).

Відтворність результатів аналізу в хроматографії на папері досягається при стандартизації таких чинників:

- характеристика паперу для хроматографії;
- конструкція і розмір камери;
- склад нерухомої і рухомої фаз;
- об'єм нанесеної проби; характеристика стандартних речовин;
- спосіб хроматографування (висхідний, низхідний та ін.);
- ступінь насичення камери;
- відстань, яку проходить рухома фаза;
- спосіб виявлення речовин.

Кількісний вміст речовини методом хроматографії на папері можна встановити безпосередньо на хроматограмі, використовуючи, наприклад, планіметричний, денситометричний, люмінесцентний або інші методи. Для кількісної оцінки застосовують також способи, які ґрунтуються на елююванні речовини, що досліджується, з вирізаної і подрібненої ділянки хроматограми. В елюаті або в сухому залишку (після відгонки екстрагента) вміст речовини визначають методами, придатними для визначення малих кількостей речовин (спектрофотометрія, полярографія та ін.).

Хроматографію на папері широко застосовують для аналізу рослинної лікарської сировини і фітохімічних препаратів.

Останнім часом розроблено різноманітні варіанти, які дозволяють удосконалювати методи хроматографування в тонкому шарі сорбенту і на папері. Серед них слід відзначити такі, як повторне і двомірне хроматографування. Вони дозволяють досягти кращого розділення сумішей речовин, що аналізуються. Повторне хроматографування полягає в тому, що після завершення першого хроматографування пластинку або папір висушують і піддають повторному пропусканню тієї ж або іншої рухомої фази в тому ж напрямку.

При двомірному хроматографуванні повторне пропускання тієї ж або іншої рухомої фази здійснюють у напрямку, перпендикулярному до первісного. Двомірне хроматографування доцільно здійснювати на квадратних пластинках або аркушах паперу. Пробу, що аналізується, при цьому наносять на діагональ квадрата поблизу одного з його кутів.

Двомірну хроматографію з використанням однієї і тієї ж рухомої фази часто застосовують для перевірки стійкості речовин в умовах хроматографування. Стійкі речовини утворюють плями, які лежать тільки на діагоналі пластинки або аркуша паперу.

7.8. Рідинна хроматографія. Високоєфективна рідинна хроматографія

ОСНОВИ МЕТОДУ

Рідинна хроматографія (РХ) — вид хроматографії, у якій рухомою фазою є рідина. Залежно від агрегатного стану нерухомої фази розрізняють адсорбційну (рідинно-твердофазну) і розподільчу (рідинно-рідкофазну) рідинну хроматографію. У фармацевтичному аналізі широкого застосування набуває високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

ВЕРХ (рідинна хроматографія високого тиску) є варіантом колонкової рідинної хроматографії, у якому рухома фаза — елюент — проходить через сорбент, що заповнює колонку, з великою швидкістю за рахунок значного тиску на вході в колонку.

До ВЕРХ застосовуються всі кількісні співвідношення рідинної хроматографії. При використанні однакових сорбентів

і рухомих фаз величини утримання в ТШХ (R_f) можуть бути легко перераховані у величини утримання у ВЕРХ. Тому ТШХ іноді застосовуються для вибору рухомої фази у ВЕРХ.

Перевага ВЕРХ перед іншими методами — її універсальність і об'єктивність. Порівняно з ТШХ ВЕРХ має вищу ефективність розділення, а також дає можливість одержання кількісних, а не напівкількісних, як у ТШХ, результатів. ВЕРХ зараз є основним методом кількісного визначення у фармакопеї США, широко застосовується у Європейській, Британській, Німецькій фармакопеях і, в перспективі, може витіснити всі інші методи аналізу.

Головний недолік ВЕРХ — необхідність застосування дорогих стандартних зразків речовин-свідків, що збільшує вартість аналізу.

Нерухома фаза. Як сорбенти у ВЕРХ застосовують матеріали на основі силікагелю, дуже рідко — на основі алюмінію оксиду. Останнім часом з'явилися полімерні сорбенти. Найбільш розповсюджені колонки, заповнені силікагелем з прищепленими октадецилсилільними (C_{18}) або октилсилільними (C_8) групами. Прямофазні колонки на основі чистого силікагелю використовують рідко. Це пов'язано з тим, що лікарські засоби, зазвичай, досить полярні речовини, більш рухомі на прищеплених (алкілованих) сорбентах. Іншою важливою причиною є те, що використання прямофазних сорбентів (силікагелю) потребує застосування рухомих фаз, до складу яких належать органічні розчинники (етилацетат, ацетон, хлороформ та ін.), які інтенсивно поглинають в ультрафіолеті, що ускладнює застосування спектрофотометричних детекторів.

У прищеплених сорбентів понад 50 % поверхні залишається незакритою, тому при аналізі дуже полярних сполук ці сорбенти проявляють прямофазні властивості. У такому разі значні елююючі властивості проявляє вода, неактивна у випадку малополярних речовин. Тип прищепленого сорбенту визначається умовами поставленого завдання і пов'язується з рухомою фазою. В деяких випадках замість сорбентів з прищепленими C_{18} -групами застосовують більш полярні сорбенти з прищепленими C_8 , C_3 , а також CN-групами. Сорбенти одного і того

ж типу виробництва різних фірм дещо відрізняються за хроматографічною поведінкою, що пов'язано з різним ступенем покриття поверхні прищепленими групами і різною питомою поверхнею підкладки. Тому при аналізі лікарського засобу бажано орієнтуватися на колонки якоїсь однієї фірми або в тексті монографії має бути передбачена процедура оптимізації умов аналізу.

Рухома фаза. На відміну від ТШХ, вибір рухомої фази у ВЕРХ досить обмежений. Як правило, це суміші вода — ацетонітрил або (рідше) вода — метанол, вода — тетрагідрофуран з модифікуючими добавками (або без них) буферних або іон-парних реагентів.

В останньому випадку використовують солі фосфатної, сульфатної або оцтової кислот, літію перхлорат, солі алкілсульфонових кислот і алкіламонію та ін. Прищеплені сорбенти на основі силікагелю чутливі до реакції середовища, тому рН рухомої фази має бути в межах 2,0—8,0. На прямофазних сорбентах (силікагелі) можливе застосування більш кислих середовищ. Використання більш лужних рухомих фаз не бажане, бо може спричинити гідроліз прищеплених алкільних груп. Небажане воно і на прямофазних сорбентах, оскільки підвищує їх розчинність у рухомій фазі. Не рекомендується також уведення до складу рухомої фази деяких іонів, наприклад хлорид-іонів, оскільки вони викликають корозію нержавіючої сталі колонок.

Уведення модифікуючих добавок має на меті зменшити вплив небажаних механізмів адсорбції або створити її певний механізм.

Можна виділити такі механізми:

1) *режим пригнічення дисоціації слабких кислот (за допомогою кислих добавок);*

2) *іонообмінний механізм — добавки алкілсульфонатів або алкіламонієвих солей; при цьому алкільні радикали сорбуються на прищепленій поверхні сорбенту, а іонна частина молекули в контакт з рухомою фазою виступає як іонообмінник;*

3) *іон-парний механізм — добавки літію перхлорату, солей алкіламонію, алкілсульфонатів та ін.*

Очевидно, що ці механізми часто йдуть паралельно й одночасно зі звичайною фізичною адсорбцією на поверхні сорбенту. Питання оптимізації складу рухомої фази — одна з найбільш важких і ще не вирішених проблем рідинної хроматографії. Як загальний критерій необхідно враховувати, що об'єми утримання мають бути стійкими до незначних змін складу рухомої фази, в іншому разі це призводить до невідтворності умов хроматографування. Склад рухомої фази, зазначений у відповідній монографії, може або залишатися незмінним протягом усього аналізу (ізократичне елюювання), або змінюватися за заданою програмою (градієнтне елюювання). Градієнтне елюювання дозволяє значно скоротити загальний час аналізу за рахунок скорочення часу виходу сполук, які сильно утримуються колонкою; поліпшити розділення всієї суміші; поліпшити форму піка і зменшити «хвіст»; внаслідок невеликої відмінності у формі піків збільшує чутливість для ряду компонентів суміші, які виходять з колонки пізніше від інших.

Детектори. Як детектори в рідинній хроматографії звичайно використовують спектрофотометричний детектор з перемінною (190—900 нм) або фіксованою (найчастіше при 254 нм) довжиною хвилі, рефрактометричний або флуориметричний детектори. Можуть бути використані й інші детектори, наприклад, іонізаційнополюменевий, електрохімічні, мас-спектрометричний та ін.

7.9. Критерії, що характеризують хроматографічний процес

До них належать такі критерії: *утримання, ефективність і ступінь розділення*. Їх визначають за хроматограмою. Основною характеристикою речовини є **об'єм утримання**, який для *i*-того компонента розраховують за рівнянням:

$$V_{Ri} = F \cdot t_i = V_m + K_i \cdot V_s$$

де $V_m = F \cdot t_m$

V_m — мертвий об'єм колонки, або об'єм утримання

компонента, що не сорбується;

F — об'ємна швидкість рухомої фази;

t_m — час утримання компонента, що не сорбується;

t_i — час утримання i -того компонента;

K_i — константа розподілення, яка дорівнює відношенню концентрації i -того компонента в нерухомій і рухомій фазах;

V_s — об'єм нерухомої фази.

Більш об'єктивною величиною є виправлений об'єм утримання:

$$V_{Ni} = V_{Ri} - V_m = K_i V_s$$

Для ідентифікації речовин користуються *відносним об'ємом* утримання r_i :

$$r_i = \frac{V_{Ri} - V_m}{V_{R_{CT}} - V_m} = \frac{t_i - t_m}{t_{CT} - t_m}$$

де $V_{R_{CT}}$, t_{CT} — об'єм і час утримання стандартної речовини.

Для перевірки достовірності результатів аналізу використовують такі показники, як коефіцієнт симетрії піка, коефіцієнт розділення, число теоретичних тарілок, коефіцієнт ємності компонента та відношення сигнал/шум.

Однією з характеристик хроматограми є форма піка. Вона залежить від навантаження й умов хроматографування (вибору нерухомої фази, складу і швидкості руху рухомої фази). При правильному виборі умов хроматографування утворюються симетричні піки. В адсорбційній хроматографії іноді спостерігається утворення піків з «хвостом». Для розподільчої хроматографії в разі перевантаження колонки характерне утворення піків з крутим заднім фронтом.

Утворення «хвостів» може спостерігатися також при малій швидкості масопередачі з нерухомої фази. Для перевірки правильності вибору умов хроматографування визначають *коефіцієнт симетрії піка*, який обчислюють за формулою:

$$K_s = \frac{b_{0,05}}{2A}$$

де $b_{0,05}$ — ширина піка на 1/20 його висоти;

A — відстань між перпендикуляром, опущеним з максимуму піка, і переднім краєм піка на 1/20 його висоти.

Мета хроматографії — розділення за прийнятний проміжок часу компонентів суміші на окремі смуги (піки) в міру їх просування колонкою.

Розділення двох сусідніх піків характеризується коефіцієнтом розділення (R_s), який може бути обчислений за формулою:

$$R_s = \frac{1,18 (t_{Rb} - t_{Ra})}{b_{0,5a} - b_{0,5b}}, \quad t_{Rb} > t_{Ra}$$

де t_{Ra} і t_{Rb} — відстані вздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикулярів, опущених з максимумів двох сусідніх піків, мм;

$b_{0,5a}$ і $b_{0,5b}$ — ширина піків на половині висоти, мм.

Якщо немає інших указівок у монографіях, результати аналізу вважаються достовірними, коли коефіцієнт розділення для піків, що вимірюються на хроматограмі, більший 1,0.

Ефективність колонки кількісно виражається *числом теоретичних тарілок* (n), яке може бути обчислене з даних, отриманих в ізократичному режимі, за формулою:

$$n = 5,54 \left(\frac{t_R}{b_{0,5}} \right)^2,$$

де t_R — відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка речовини, що аналізується, мм;

$b_{0,5}$ — ширина піка на половині висоти, мм.

Число теоретичних тарілок характеризує ефективність розділення, яке визначається відносним розмиванням хроматографічних зон у колонці. По суті проводиться порівняння ширини піка з часом перебування компонента в колонці. Чим ефективніша колонка, тим менше розмивання смуг (тобто ут-

ворюються вужчі піки).

Як характеристику ефективності колонки використовують також висоту, еквівалентну теоретичній тарілці (ВЕТТ), яку розраховують за формулою:

$$H = \frac{L}{n} ,$$

де L — довжина хроматографічної колонки.

Коефіцієнт ємності k' (відомий також як коефіцієнт розподілу маси D_m) визначають як:

$$D_m = k' = \frac{\text{кількість аналізованої речовини в нерухомій фазі}}{\text{кількість аналізованої речовини в рухомій фазі}} = \\ = K \cdot \frac{V_s}{V_m}$$

де K — рівноважний коефіцієнт розподілу, який дорівнює відношенню концентрації речовини, що аналізується, в нерухомій фазі до її концентрації в рухомій фазі;

V_s і V_m — об'єм нерухомої і рухомої фаз відповідно.

Коефіцієнт ємності компонента може бути також визначений з даних хроматограми за формулою:

$$D_m = k' = \frac{t_R - t_{R'}}{t_{R'}}$$

де t_R — відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка компонента, що аналізується, мм;

$t_{R'}$ — відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка компонента, що не сорбується, мм.

Малі значення k' показують, що компоненти слабо утримуються колонкою й елюються близько від піка речовини, яка колонкою не утримується. При цьому спостерігається погане розділення. Якщо значення k' великі, розділення поліпшується, однак зростає час аналізу і піки стають широкими, що усклад-

нює їх визначення.

Під час запису хроматографічного процесу навіть у холостому досліді або до чи після появи піка, як правило, самописець фіксує не пряму, а певну хвилясту лінію. Це так званий «шум». Поява шумів може бути викликана, наприклад, утворенням бульбашок газів у детекторі при певному зниженні тиску або підвищенні температури.

У деяких випадках шум може виникати в процесі підсилення сигналу детектора або в роботі самого самописного пристрою.

Гранично допустимий рівень шумів *регламентують відношенням сигнал/шум* (S/N), яке розраховують за формулою:

$$S / N = \frac{2h}{h_n}$$

де h — висота піка відповідного компонента на хроматограмі, отриманій для вказаного розчину порівняння;

h_n — абсолютне значення найбільшої флуктуації шуму від базової лінії на хроматограмі контрольного розчину, яке спостерігається на проміжку, рівному двадцятикратній ширині на половині висоти піка, розміщеному рівномірно навколо місця розташування піка.

ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

Перед початком досліджень хроматограф має бути перевірений за відповідною методикою, згідно з якою на стандартній колонці і наборі речовин-свідків (фенілалкілкетонів) перевіряються метрологічні характеристики відтворності об'єму утримання, висоти і площі піків — як у варіанті абсолютних величин, так і при внутрішньому нормуванні. Відносні стандартні відхилення для об'ємів утримання площ і висот піків, якщо немає інших вказівок у відповідних монографіях, не повинні перевищувати відповідно 1,5; 5; 4 %. Відносні стандартні відхилення для відношень об'ємів утримання, площ і висот піків так само не повинні перевищувати відповідно 0,75; 2,5; 1,5 %.

Враховуючи нестандартність сорбентів, відмінність одностипних сорбентів у різних фірм, а також зміну їх характеристик у процесі експлуатації, у тексті методик газової хроматографії

(ГХ) і ВЕРХ у НТД обов'язково повинен бути тест «Придатність системи», згідно з яким мають заздалегідь оцінюватися: відтворність відгуку (площі, висоти піка, відношення висот або площ), коефіцієнт розділення піків, фактор асиметрії, а також інші величини, наприклад, ефективність колонки (число теоретичних тарілок n) за якимось конкретним піком. Для визначення цих величин готується спеціальний розчин. Розрахунок проводиться за результатами п'яти повторних вимірювань.

У тексті методики ВЕРХ, що вводиться до НТД, повинні бути такі розділи і відомості:

- тип сорбенту, його зерніння; колонка, її розміри, матеріал;
- тип детектора та його параметри (для спектрофотометричного детектора вказують довжину хвилі детектування);
- склад рухомої фази, її швидкість;
- температура колонки (в сучасних хроматографах вона регулюється);
- оцінка придатності системи: допустиме число теоретичних тарілок, розділення тестових піків, фактор асиметрії, ефективність колонки по тестовій речовині (число теоретичних тарілок), стандартне відхилення відтворності відгуку, співвідношення сигнал/шум;
- докладний опис методики і формули розрахунку.

У примітки виносяться приготування рухомої фази, розчинів стандартів і тестових розчинів.

7.10. Коректування хроматографічних умов

Під час проведення хроматографічного дослідження допускається коректування хроматографічних умов, зазначених у відповідній монографії, яке виконують для досягнення придатності системи.

У межах цих змін методика була валідована при її розробці. Тести на придатність системи включають у методику для забезпечення необхідної якості хроматографії (розділення, форма піка, збіжність результатів). Однак, оскільки нерухома фаза описана в статті в загальному вигляді, є багато комерційно до-

ступних сорбентів указанного типу з дещо відмінними властивостями, для досягнення вимог щодо придатності системи може знадобитися коректування хроматографічних умов. Іноді, зокрема для оберненофазної хроматографії, воно не завжди призводить до досягнення необхідних вимог. У такому разі слід замінити колонку на аналогічну, але з іншою комерційною маркою сорбенту, який забезпечує виконання необхідних умов.

Для критичних параметрів рекомендації з їх регулювання з метою досягнення виконання вимог щодо придатності системи чітко обумовлюються у відповідній монографії. Слід уникати одночасної зміни декількох умов аналізу, коли це може сприяти кумулятивний ефект на систему.

Склад рухомої фази: концентрація мінорного розчинника може бути змінена на ± 30 % відносних або ± 2 % абсолютних залежно від того, який вираз більший. Для інших компонентів концентрація може бути змінена на ± 10 % абсолютних.

pH водних компонентів рухомої фази: $\pm 0,2$ одиниці pH; при аналізі нейтральних речовин $\pm 1,0$ одиниці pH.

Концентрація солей у буферному розчині, який входить до складу рухомої фази: ± 10 %.

Коректування довжини хвилі детектування не допускається.

Колонка: довжина ± 70 %; внутрішній діаметр ± 25 %; розмір частинок не більше 50 % у бік зменшення; не допускається збільшення частинок.

Швидкість рухомої фази: ± 50 %.

Об'єм введеної проби може бути зменшений за умови виконання вимог щодо детектування піка і збіжності результатів. *Програма градієнта:* конфігурація обладнання, що використовується, може суттєво впливати на ступінь розділення, час утримання і відносний час утримання, описані в методиці. На ці параметри впливає об'єм комунікацій, тобто об'єм між точкою зміщення компонентів рухомої фази і колонкою.

ЗАСТОСУВАННЯ ВЕРХ

При контролі якості лікарських засобів ВЕРХ застосовується

ся в тестах «Ідентифікація», «Контроль специфічних домішок», «Хроматографічна чистота», «Розчинення», «Однорідність дозування» і «Кількісне визначення». Усі тести, крім «Ідентифікації», є, фактично, варіантами «Кількісного визначення».

Методика проведення ідентифікації за допомогою ВЕРХ, на відміну від ТШХ, досить проста: порівнюються абсолютні або відносні (стосовно вибраного внутрішнього стандарту) об'єми утримання сполук, що досліджуються, у випробуваній пробі і стандартному зразку.

Кількісний аналіз методом ВЕРХ ґрунтується на припущенні, що площі (або висоти) піків, які відповідають індивідуальним сполукам на хроматограмі, пропорційні їх кількості або концентрації.

Площини піків S на хроматограмі вимірюють за допомогою планіметра, інтеграторів площини піків, зважуванням вирізаних піків або обчислюють за такими формулами:

$$S = \frac{h \cdot b}{2}, \quad S = h \cdot b_{0,5}$$

де S — площа піка;

h — висота піка;

b — ширина основи піка;

$b_{0,5}$ — ширина піка на середині висоти.

Кількісний вміст речовини можна визначити кількома способами:

1. *Метод абсолютного градування.* За результатами серії аналізів будують графік залежності площі (або висоти) піка від вмісту речовини в пробі g_i , г. За результатами аналізу визначають площу (висоту) піка, по градувальному графіку — вміст речовини в пробі y і розраховують відсотковий вміст речовини в наважці.

2. *Метод внутрішнього стандарту.* Аналізують суміш невідомого складу, до якої вводять відому кількість речовини — внутрішнього стандарту, яка не міститься в пробі. Вміст i -того компонента, %, розраховують за формулами:

$$x_i = \frac{K_{is} \cdot S_{is} \cdot 100 \cdot r}{K_{CT} \cdot S_{CT}} ; x_i = \frac{K_{ih} \cdot h_i \cdot 100 \cdot r}{K_{CT} \cdot h_{CT}} ;$$

де K_{CT} , S_{CT} , h_{CT} — калібрувальний коефіцієнт, площа та висота піка речовини;

r — відношення маси внутрішнього стандарту до маси речовини, що аналізується.

Коефіцієнти K_{is} , K_{ih} , K_{CT} (г/см²) розраховують за формулами:

$$K_{is} = \frac{g_i}{S_i} ; K_{ih} = \frac{g_i}{h_i}$$

3. Метод нормування.

Суму всіх площ (висот) піків на хроматограмі приймають за 100 %. Вміст i -того компонента розраховують як відсоток від загальної суми площ. Для проведення розрахунку кількісного складу цим методом необхідно, щоб на хроматограмі були зареєстровані всі компоненти, які входять до складу суміші, що аналізується.

Кількісний аналіз бажано провести методом внутрішнього стандарту. Останнім часом провідні фірми, що виробляють рідинні хроматографи, добилися високої відтворності об'ємів утримання, висот і площ піків, що дозволяє в багатьох випадках виключити застосування внутрішнього стандарту і використовувати пряме градування у варіанті методу стандарту.

7.11. Газова хроматографія

ОСНОВИ МЕТОДУ

Газова хроматографія — це хроматографія, у якій рухома фаза знаходиться в стані газу або пари. У фармацевтичному аналізі застосовується як газоадсорбційна, так і газорідинна хроматографія.

У газоадсорбційній хроматографії нерухомою фазою є твердий адсорбент, а в газорідинній — рідина, нанесена на твердий носій.

Через систему впродовж усього досліджуваного газу пропускається газ-носіє. Речовина, що аналізується, вводиться в потік газу-носія, випаровується і в пароподібному стані проходить крізь колонку, де й розділяється на компоненти. Розділені речовини елююються потоком газу-носія, реєструються детектором і фіксуються на хроматограмі у вигляді піків. Отримана хроматограма є основою для якісного і кількісного аналізу суміші речовин.

Метод газової хроматографії застосовується для аналізу летких речовин або речовин, які можуть бути переведені в леткі за допомогою спеціальних прийомів, а також летких продуктів піролізу речовин, що досліджуються (піролітична хроматографія).

ЗАСТОСУВАННЯ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

У зв'язку з широким розповсюдженням ВЕРХ газова хроматографія в контролі якості лікарських засобів останнім часом використовується в основному для контролю залишкових розчинників, де вона поза конкуренцією.

Цей розділ найбільш докладно розроблений у Фармакопеї США (USP XXIII), де є відповідна загальна стаття "Organic volatile impurities" («Леткі органічні домішки»). Згідно з нею методики визначення летких органічних домішок мають уводитися до всіх монографій на лікарські засоби. Виняток складають лише ті випадки, коли виробник, виходячи зі схеми технологічного процесу та умов зберігання, може довести відсутність у лікарському засобі токсичних розчинників і відповідність їх вмісту вимогам загальної статті.

В USP XXIII описано шість методів визначення залишкових розчинників, які відрізняються умовами приготування і введення проб, колонками, нерухомими і рухомими фазами, газом-носієм, умовами проведення хроматографування, детектором. За цією статтею перевіряють наявність бензолу, хлороформу, 1,4-діоксану, хлористого метилену і трихлоретилену. Крім того, в USP XXIII подається також метод визначення метиленхлориду в таблетках, покритих оболонкою. На базі цих статей Державним науково-експертним центром лікарських засобів (ДНЦЛЗ)

розроблено проект загальної статті Фармакопеї України.

Останнім часом газова хроматографія використовується для ідентифікації лікарських засобів тоді, коли вона ж застосовується і для кількісного визначення. При цьому порівнюється відносний час утримання (стосовно внутрішнього стандарту) речовини, що досліджується, у пробі й стандарті. Наприклад, у препараті «Фіцилін» методом газової хроматографії ідентифікують фторотан, циклогексан, бутилацетат (внутрішній стандарт — толуол) і ментол (внутрішній стандарт — додеканол). Одночасно методом внутрішнього нормування проводять кількісне визначення цих речовин.

Вміст речовин в одній ампулі, г, розраховують, використовуючи, як розрахунковий параметр висоту піка за формулою:

$$x = \frac{h_x \cdot K_x}{h_{CT}} \cdot a,$$

де h_x – висота піка речовини, що визначається, мм;

h_{CT} – висота піка внутрішнього стандарту;

K_x – розрахунковий коефіцієнт для речовини, що визначається;

a – теоретична кількість речовини, що визначається.

Розрахунковий коефіцієнт визначають за результатами аналізу спеціально приготованої модельної суміші за формулою:

$$K_x = \frac{h_{CT}}{h_x}$$

Як і у випадку ВЕРХ, газова хроматографія використовується в тестах «Однорідність дозування», «Розчинність», «Кількісне визначення». Основне застосування в кількісному визначенні лікарських засобів вона знаходить в аналізі розчинників, а також консервантів — компонентів лікарських засобів, зокрема етанолу, пропанолу, хлорбутанолу, гліцерину, димексиду, фенолу, парабенів та ін.

Задача 1. Порівняльний аналіз речовин провели методом ГРХ на двох аналітичних колонках – А і Б. На колонці А: $t - 11,75$ хв, $b_{0,5} - 0,42$ хв, а на колонці В: $t - 8,4$ хв, $b_{0,5} - 0,65$ хв. Яка з колонок ефективніша?

Дано:

колонка А

$$t = 11,75 \text{ хв}$$

$$b_{0,5} = 0,42 \text{ хв}$$

колонка В

$$t = 8,4 \text{ хв}$$

$$b_{0,5} = 0,65 \text{ хв}$$

Знайти:

$$n(A) - ?$$

$$n(B) - ?$$

Розв'язок:

1. Ефективність колонки кількістю виражається числом теоретичних тарілок за формулою

$$n = 5,54 \left(\frac{t}{b_{0,5}} \right)^2$$

2. Знаходимо n для колонки А:

$$n(A) = 5,54 \cdot \left(\frac{11,75}{0,42} \right)^2 = 4335$$

3. Знаходимо n для колонки В:

$$n(B) = 5,54 \cdot \left(\frac{8,4}{0,65} \right)^2 = 925$$

Відповідь: $4335 > 925$, отже колонка А більш ефективна.

Задача 2. Розрахуйте коефіцієнт рухливості та відносний коефіцієнт рухливості ізоніазиду, якщо після ТШХ-аналізу в системі хлороформ-етанол (9:1) отримано наступні дані: фронт рухомої фази – 16 см, відстань, яку пройшов ізоніазид від точки на лінії старту до центру зони адсорбції – 2,25 см, відстань, яку пройшов стандартний зразок ізоніазиду від точки на лінії старту до центру зони адсорбції – 2,24 см.

Дано:

$$b = 16 \text{ см}$$

$$a = 2,25 \text{ см}$$

$$c = 2,24 \text{ см}$$

Знайти:

$$R_f - ?$$

$$R_s - ?$$

Розв'язок:

1. Коефіцієнт рухливості визначається:

$$R_f = \frac{a}{b} = \frac{2,25}{16} = 0,14$$

2. Відносний коефіцієнт рухливості визначається:

$$R_s = \frac{a}{c} = \frac{2,25}{2,24} = 1,00$$

Відповідь: коефіцієнт рухливості ізоніазиду рівний 0,14, а відносний коефіцієнт рухливості ізоніазиду рівний – 1,00.

Задачі для самостійного розв'язку.

1. Під час підтвердження ідентичності ЛР методом ТШХ розмір між лініями старту і фінішу становив 108 мм, відстань від лінії старту до центру плями аналізованої речовини – 48 мм. Розрахуйте коефіцієнт рухливості з точністю до 0,01.

2. При визначенні в ЛР сторонніх домішок методом ТШХ відстань від лінії старту до центру плями специфічної домішки склала 36 мм, відстань від лінії старту до центру плями стандарту - 44 мм. Розрахуйте R_s з точністю до 0,01.

3. Для підтвердження ідентичності ЛР методом ТШХ відстань між лініями старту і фінішу склала 87 мм, відстань від лінії старту до центру плями аналізованої речовини – 37 мм. Розрахуйте коефіцієнт рухливості з точністю до 0,01.

4. При визначенні в ЛР залишкових органічних розчинників методом газорідної хроматографії (ГРХ) час утримання дихлорметану склав 2,75 хв. Час утримання несорбуючого компоненту – 0,3 хв. Який виправлений час утримання дихлорметану з точністю до 0,01?

5. При кількісному визначенні пропранололу методом ВЕРХ час утримання склав 6,62 хв, мертвий час колонки довжиною 250 мм при швидкості потоку 1 мл/хв склав 2,53 хв. Який виправлений час утримання пропранололу з точністю до 0,01?

6. Число теоретичних тарілок для піку ремантадину при аналізі методом ГРХ на колонці з внутрішнім діаметром 0,25 мм, товщиною шару рідкої нерухомої фази 0,1 мкм і довжиною 30 м склало 95 374. Розрахуйте висоту, еквівалентну теоретичній тарілці, з точністю до 3-ї значущої цифри.

7. Визначення домішки індолінону в натрію диклофенаку проводили методом ГРХ. Встановлено, що число теоретичних тарілок для індолінону на колонці, що має внутрішній діаметр 0,15 мм, товщину шару рідкої нерухомої фази – 0,1 мкм і довжину 15 м, склала 87867. Розрахуйте величину, що еквівалентна теоретичній тарілці з точністю до 3-ї значущої цифри.

8. При кількісному визначенні ніфедипіну методом ВЕРХ час утримання склав 7,19 хв, мертвий час колонки довжиною 100 мм при швидкості потоку 0,9 мл/хв складає 1,16 хв. Який

виправлений час утримання ніфедипіну з точністю до 0,01?

9. При визначенні сторонніх домішок в лікарській субстанції методом ТШХ відстань від лінії старту до центру плями специфічної домішки склала 41 мм, відстань від лінії старту до центру плями стандарту – 67 мм. Розрахуйте R_s з точністю 0,01.

10. Розрахуйте коефіцієнт рухливості та відносний коефіцієнт рухливості амфотерицину, якщо після ТШХ-аналізу в системі метанол-пропанол-оцтова кислота (8:1:1) були отримані наступні дані: фронт рухомої фази 13 см, відстань, яку пройшов амфотерицин від точки до лінії старту до центру зони адсорбції – 5,85 см; відстань, яку пройшов стандартний зразок амфотерицину – 5,90 см.

11. Розрахуйте коефіцієнт рухливості та відносний коефіцієнт рухливості димедролу, якщо після ТШХ-аналізу в системі метанол-25% розчин аміаку (100:1,5) були отримані наступні дані: фронт рухомої фази - 15 см; відстань, яку пройшов димедрол від точки на лінії старту до центру адсорбції, - 8,25 см, відстань, яку пройшов стандартний зразок димедролу – 8,23 см.

12. Розрахуйте коефіцієнт рухливості та відносний коефіцієнт рухливості цинаризину, якщо після ТШХ -аналізу в системі хлороформ-метанол (90:10) були отримані наступні дані: фронт рухомої фази -10 см; відстань, яку пройшов цинаризин від точки на лінії старту до центру зони адсорбції, - 7,81см; відстань, яку пройшов стандартний зразок цинаризину, - 7,8 см.

13. Розрахуйте коефіцієнт рухливості та відносний коефіцієнт рухливості амфотерицину, якщо після ТШХ-аналізу в системі метанол-пропанол-оцтова кислота (90:10:1) були отримані наступні дані: фронт рухомої фази - 12 см, відстань, яку пройшов амфотерицин від точки на лінії старту до центру зони адсорбції – 2,16 см; відстань, яку пройшов стандартний зразок амфотерицину, - 2,2 см.

14. Розрахуйте коефіцієнт рухливості та відносний коефіцієнт рухливості доксицикліну, якщо після ТШХ-аналізу в системі метанол - 25% розчин аміаку (100:1,5) були отримані наступні дані: фронт рухомої фази 15 см, відстань, яку пройшов доксициклін від точки лінії старту адсорбції до центру адсорб-

ції, - 7,20 см, відстань, яку пройшов стандартний зразок доксицикліну, -7,25 см.

15. Розрахуйте коефіцієнт рухливості та відносний коефіцієнт рухливості ізоніазиду, якщо після ТШХ-аналізу в системі метанол - 25% розчин аміаку (100:1,5) були отримані наступні дані: фронт рухомої фази – 12 см; відстань, яку пройшов ізоніазид від точки лінії старту до центру зони адсорбції, - 6,24 см; відстань, яку пройшов стандартний зразок ізоніазиду, - 6,24 см.

16. При розділенні суміші речовин А і Б використано наступний режим термостатування хроматографу: 10 хв при 190 °С, потім термостатування зі швидкістю 4°С/хв. При цьому пік А пройшов при 221 °С, а пік Б – при 232 °С. Знайти відносний час утримання (t_A/t_B).

17. При розділенні суміші речовин А і Б використано комбінований режим роботи термостату: ізотермічний 120 °С протягом 8 хв, потім програмування зі швидкістю збільшення температури 1°С, за хвилину. При цьому час утримання речовини А склав 11 хв, речовини Б - 16 хв. При яких температурах виходять речовини А і Б із колонок?

18. Порівняльний аналіз речовин був проведений методом ГРХ на двох аналітичних колонках – А і Б. На колонці А час утримання склав 11,6 хв при ширині піку на половині висоти 0,43 хв, на колонці Б – відповідно 8,3 і 0,61 хв. Яка з колонок більш ефективна?

19. Дайте оцінку якості хроматографічних колонок А і Б, якщо колонки мають наступні параметри: довжина колонки А – 1200 мм, ЧТТ – 1355, а колонки Б – 2400 мм і 1571.

20. Хроматографуванню був підданий зразок масла м'яти. На хроматограмі є наступні піки: 1-й (не ідентифікований) площею 112 мм²; 2-й (не ідентифікований) – 221 мм²; 3-й (ментон) - 246 мм²; 4-й (ментилацетат) – 382 мм²; 5-й (ментол) – 1128 мм². Розрахуйте вміст вільного ментолу у зразку.

21. При хроматографічному аналізі бромкамфори на хроматограмі виявлено два піки: камфори (допустима домішка) площею 57 мм², бромкамфори – площею 1929 мм². Розрахуйте вміст бромкамфори в досліджуваному зразку.

22. Для хроматографічного аналізу було взято зразок масла евкالیпту масою 1,5932 г. На отриманій хроматограмі було визначено пік цинеолу 1259 мм². Після додавання до досліджуваного зразку стандартного зразку цинеолу масою 0,1561 г площа піку цинеолу склала 1467 мм². Розрахуйте вміст цинеолу, в %, в досліджуваному зразку.

23. Зразок масла м'яти масою 2,1553 г піддали хроматографічному аналізу. На отриманій хроматограмі зафіксовані піки ментолу площею 1572 мм² та ментилацетату площею 783 мм². Після додавання до наважки стандартного зразка ментолу масою 0,1533 г площа піку збільшилась до 1724 мм². Зразок (з доданням ментолу) був оброблений 0,5 моль/л розчином гідроксиду калію з метою гідролізу і знову підданий хроматографуванню. При цьому пік, що відповідає ментилацетату, на хроматограмі зник, а пік ментолу збільшився до 2093 мм². Розрахуйте вміст вільного і зв'язаного ментолу у зразку.

ДОДАТКИ

Д-1. Відхилення, допустимі під час фасування порошків на дози, в загальному об'ємі або масі рідких лікарських форм і загальній масі мазей

Порошки		Рідини		Мазі	
Прописана маса, г	Відхилення, %	Прописаний об'єм або маса, мл або г	Відхилення, %	Прописана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	±15	До 10	±10	До 5	±15
Від 0,1 до 0,2	±10	Від 10 до 20	±8	Від 5 до 10	±10
Від 0,2 до 0,3	±7				
Від 0,3 до 0,5	±5	Від 20 до 50	±4(5)*	Від 10 до 20	±8
Від 0,5 до 0,8	±4				
Від 0,8 до 1,0	±3	Від 50 до 150	±3	Від 20 до 30	±7
Від 1,0 до 2,0	±4				
Від 2,0 до 5,0	±3	Від 150 до 200	±2	Від 30 до 50	±5
Від 5,0 до 10,0	±2				
Від 10,0	±1	Від 200	±1		

* ±4 % — при приготуванні ваго-об'ємним, ±5 % — ваговим способом.

Д-2. Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів

Порошки, супозиторії, пілюлі		Рідкі лікарські форми при виготовленні			
		ваго-об'ємним методом		ваговим* методом	
Прописана маса, г	Відхилення, %	Прописана маса, г	Відхилення, %	Прописана маса, г	Відхилення, %
Від 0,01 до 0,02	±20	Від 0,01 до 0,02	±20	До 0,1	±20
Від 0,02 до 0,05	±15	Від 0,02 до 0,1	±15	Від 0,1 до 0,2	±15
Від 0,05 до 0,2	±10	Від 0,1 до 0,2	±10	Від 0,2 до 0,3	±12
Від 0,2 до 0,3	±8	Від 0,2 до 0,5	±8	Від 0,3 до 0,5	±10
Від 0,3 до 0,5	±6	Від 0,5 до 0,8	±7	Від 0,5 до 0,8	±8
Від 0,5 до 1,0	±5	Від 0,8 до 1,0	±6	Від 0,8 до 1,0	±7
Від 1,0 до 2,0	±4	Від 1,0 до 2,0	±5	Від 1,0 до 2,0	±6
Від 2,0 до 5,0	±3	Від 2,0 до 5,0	±4	Від 2,0 до 10,0	±5
Від 5,0 до 10,0	±2	Від 5,0	±3		
Від 10,0	±1				

Примітка. Відхилення, допустимі в концентратах: вміст речовини до 20 % — не більше ±2 % від зазначеного відсотка; вміст речовини понад 20 % — не більше ±1 % від зазначеного відсотка.

* Норми відхилень для мазей такі ж, як і для рідких лікарських форм, виготовлених ваговим методом.

**Д-3. Фактори показників заломлення (F) водних розчинів лікарських засобів
з ваго-об'ємною концентрацією (за Л.І. Погодіною)**

Концентрація, %	Амоніаку розчин	Анальгін	Антипирин	Барбаміл	Барбітал-натрій
1	Для 1—5 % концент- рацій 0,00050	0,00190	0,00225	0,00181	Для всіх концент- рацій 0,00182
2		0,00190	0,00225	0,00180	
3		0,00180	0,00226	0,00180	
4		0,00185	0,00226	0,00180	
5		0,00192	0,00226	0,00180	
6		0,00188	0,00226	0,00179	
7		0,00186	0,00226	0,00179	
8		0,00187	0,00227	0,00178	
9		0,00187	0,00227	0,00178	
10		0,00192	0,00227	0,00178	
Концентрація, %	Гексаметилен-тетрамін	Глюкоза безводна	Глюкоза, що містить 10 % вологи	Етазол-натрій	Етилморфіну гідрохлорид
1	0,00164	Для всіх концент- рацій 0,00142	Для всіх концент- рацій 0,00129	Для всіх концент- рацій 0,00200	0,00190
2	0,00164				0,00185
3	0,00165				0,00183
4	0,00165				0,00182
5	0,00165				0,00182
6	0,00165				0,00182
7	0,00165				0,00181
8	0,00166				0,00183
9	0,00166				
10	0,00166				
Концентрація, %	Ефедрину гідрохлорид	Ізоніазид	Калію ацетат	Калію бромід	Калію йодид
1	Для всіх концент- рацій 0,00200	0,00200	0,00130	0,00121	Для всіх концент- рацій 0,00130
2		0,00215	0,00125	0,00120	
3		0,00213	0,00123	0,00120	
4		0,00215	0,00120	0,00119	
5		0,00214	0,00116	0,00119	
6		0,00213	0,00113	0,00119	
7		0,00211	0,00110	0,00118	
8		0,00210	0,00111	0,00118	
9		0,00210	0,00110	0,00117	
10		0,00210	0,00110	0,00117	
Концентрація, %	Калію хлорид	Кальцію глюконат	Кальцію хлорид · 6H ₂ O	Кислота амінокапронова	Кислота аскорбінова
1	0,00140	0,00164	0,00120	Для всіх концент- рацій 0,00185	0,00160
2	0,00135	0,00163	0,00120		0,00160
3	0,00133	0,00162	0,00120		0,00160
4	0,00132	0,00161	0,00117		0,00159
5	0,00132	0,00160	0,00116		0,00159
6	0,00131	0,00159	0,00116		0,00158
7	0,00131	0,00158	0,00116		0,00158
8	0,00130	0,00157	0,00115		0,00158
9	0,00130	0,00156	0,00115		0,00157
10	0,00130	0,00155	0,00115		0,00157

Концент- рація, %	Кислота борна	Кислота нікотинова	Колєїну фосфат	Кофеїн-бензоат натрію	Магнію сульфат · 7H ₂ O
1	Для всіх концент- рацій 0,00067	Для всіх концент- рацій 0,00210	Для всіх концент- рацій 0,00180	Для всіх концент- рацій 0,00192	Для всіх концент- рацій 0,00090
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
Концент- рація, %	Натрію бензоат	Натрію бромід	Натрію гідрокарбонат	Натрію гідроцитрат	Натрію йодид
1	0,00211	0,00130	Для всіх концент- рацій 0,00125	0,00100	Для всіх концент- рацій 0,00143
2	0,00211	0,00130		0,00150	
3	0,00210	0,00133		0,00140	
4	0,00210	0,00133		0,00150	
5	0,00210	0,00134		0,00140	
6	0,00210	0,00133		0,00136	
7	0,00210	0,00133		0,00143	
8	0,00209	0,00133		0,00137	
9	0,00209	0,00132		0,00144	
10	0,00209	0,00132		0,00140	
Концент- рація, %	Натрію саліцилат	Натрію тетраборат	Натрію тіосульфат	Натрію хлорид	Натрію цитрат
1	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170	0,00120
2	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170	0,00120
3	0,00206	0,00110	0,00130	0,00170	0,00120
4	0,00206	0,00107	0,00127	0,00170	0,00120
5	0,00206	0,00106	0,00122	0,00170	0,00118
6	0,00205	0,00103	0,00117	0,00170	0,00120
7	0,00205	0,00100	0,00123	0,00170	0,00120
8	0,00205	0,00100	0,00125	0,00165	0,00120
9	0,00205	0,00100	0,00122	0,00164	0,00118
10	0,00205	0,00100	0,00121	0,00165	0,00118
Концент- рація, %	Новокаїн	Новокаїнамід	Норсульфазол- натрій безводний	Пілокарпіну гідрохлорид	Резорцин
1	0,00221	Для всіх концент- рацій 0,00230	0,00239	0,00160	Для 1—5 % концент- рацій 0,00200
2	0,00221		0,00238	0,00165	
3	0,00221		0,00238	0,00166	
4	0,00221		0,00238	0,00167	
5	0,00220		0,00237	0,00166	
6	0,00220		0,00237	0,00166	
7	0,00220		0,00237	0,00166	
8	0,00220		0,00236	0,00166	
9	0,00220		0,00236	0,00166	
10	0,00220		0,00235	0,00166	

Концентрація, %	Салозид	Сульфацил-натрій	Стрептоцид розчинний	Тіаміну бромід	Хлоралгідрат
1	Для 1—10 % концентрацій 0,00230	0,00198	0,00190	0,00200	0,00100
2		0,00195	0,00190	0,00195	0,00100
3		0,00197	0,00190	0,00193	0,00103
4		0,00197	0,00190	0,00192	0,00107
5		0,00198	0,00188	0,00190	0,00108
6		0,00198	0,00188	0,00190	
7		0,00198	0,00188		
8		0,00198	0,00188		
9		0,00198	0,00188		
10		0,00197	0,00188		

Д-4. Фактори показників заломлення (*F*) спиртових розчинів лікарських засобів, концентрація яких А г у 100 мл розчинника (за Л.І. Погодіною)

Концентрація, %	Амідопірін	Анестезин	Антипірін	Бромкамфора	Гексаметилентетрамін
1	0,00195	0,002225	0,00204	0,001102	0,00150
2	0,00194	0,002200	0,00203	0,001094	0,00149
3	0,00193	0,002175	0,00202	0,001086	0,00148
4	0,00192	0,002150	0,00201	0,001078	0,00147
5	0,00191	0,002125	0,00200	0,001070	0,00146
6	0,00190	0,002100	0,00199	0,001062	0,00145
7	0,00189	0,002075	0,00198	0,001054	0,00144
8	0,00188	0,002050	0,00197	0,001046	0,00143
9	0,00187	0,002025	0,00196	0,001038	0,00142
10	0,00186	0,002000	0,00195	0,001030	0,00141
Концентрація, %	Камфора	Кислота бензойна	Кислота саліцилова	Кодеїн	Метгол
1	0,001063	0,00170	0,00159	0,00193	0,001164
2	0,001056	0,00169	0,00158	0,00192	0,001148
3	0,001049	0,00168	0,00157	0,00191	0,001132
4	0,001042	0,00167	0,00156	0,00190	0,001116
5	0,001035	0,00166	0,00155	0,00189	0,001100
6	0,001028	0,00165	0,00154	0,00188	0,001084
7	0,001021	0,00164	0,00153	0,00187	0,001068
8	0,001014	0,00163	0,00152	0,00186	0,001052
9	0,001007	0,00162	0,00151	0,00185	0,001036
10	0,001000	0,00161	0,00150	0,00184	0,001020
Концентрація, %	Новокаїн	Терпінгідрат	Тимол	Фенілсаліцилат	Фенобарбітал
1	0,00220	0,001075	0,00168	0,00190	0,00189
2	0,00217	0,001070	0,00167	0,00189	0,00189
3	0,00215	0,001065	0,00166	0,00188	0,00187
4	0,00212	0,001060	0,00165	0,00187	0,00186
5	0,00210	0,001055	0,00164	0,00186	0,00185
6	0,00208	0,001050	0,00163	0,00185	0,00184
7	0,00205	0,001045	0,00162	0,00184	0,00183
8	0,00203	0,001040	0,00161	0,00183	0,00182
9	0,00200	0,001035	0,00160	0,00182	0,00181
10	0,00198	0,001030	0,00159	0,00181	0,00180

Д-5. Еквіваленти і титри деяких лікарських засобів

Лікарський засіб	Молекулярна маса (М.м.)	Титрований розчин (концентрація 0,1 моль/л)	Молярна маса еквівалента (Е)	Титр
1	2	3	4	5
Анальгін · Н ₂ О	351,36	I ₂ , ICl, KIO ₃	М.м./2	0,01757
Анестезин	165,19	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,01652 0,004125
Антипірін	188,23	I ₂ ICl	М.м./2 М.м./3	0,009411 0,00627
Апоморфіну гідрохлорид · 3/4 Н ₂ О	317,30	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,03173
Атропіну сульфат · Н ₂ О	694,8	HClO ₄ NaOH BaCl ₂ , Pb(NO ₃) ₂ ICl	М.м. М.м./2 М.м. М.м./16	0,06768 0,03474 0,06948 0,004343
Ацеклідин	307,35	HClO ₄ , NaOH	М.м.	0,03074
Барбаміл	248,26	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02483
Барбітал	184,20	NaOH	М.м.	0,01842
Барбітал-натрій	206,18	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02062
Брильянтовий зелений	474,6	K ₂ Cr ₂ O ₇ ICl, I ₂	М.м./3 М.м./8	0,01582 0,00593
Бромізовал	223,08	AgNO ₃	М.м.	0,02231
Бромкамфора	231,14	AgNO ₃	М.м.	0,02311
Бутадіон	308,38	NaOH ICl	М.м. М.м./2	0,03084 0,01542
Гексенал	258,25	HCl ICl	М.м. М.м./4	0,02582 0,006456
Глюкоза · Н ₂ О	198,17	I ₂	М.м./2	0,009909
Дерматол (Bi ₂ O ₃ — 52—56,5 %)	412,1	трилон Б*	М.м./2	0,01165 (Bi ₂ O ₃)
Дибазол	244,73	HClO ₄ , NaOH, AgNO ₃ I ₂	М.м. М.м./2	0,02447 0,012236
Дикаїн	300,83	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,03008
Димедрол	291,82	HClO ₄ , NaOH, AgNO ₃ ICl I ₂	М.м. М.м./2 М.м./4	0,02918 0,01459 0,007295
Етазол	284,36	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02844 0,007109
Етазол-натрій	306,34	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,03063
Етакридину лактат	343,39	ICl	М.м./4	0,08585
Етамінал-натрій	248,26	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02483
Етилморфіну гідрохлорид · 2Н ₂ О	385,89	NaOH, AgNO ₃ , HClO ₄	М.м.	0,03859 0,03499 (безводний)
Етоній	585,7	AgNO ₃ , NaOH, Hg(NO ₃) ₂ K ₂ Cr ₂ O ₇ I ₂	М.м./2 М.м./6 М.м./4	0,02929 0,009762 0,014642
Еуфілін (80—85 %)	180,17	NaOH	М.м.	0,01802
Еуфілін (4—18 %)	60,10	HCl	М.м./2	0,003005
Ефедрину гідрохлорид	201,70	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH Na ₂ S ₂ O ₃	М.м. 2 М.м.	0,02017 0,04034
Ізоніазид	137,14	I ₂ , KMnO ₄	М.м./4	0,003428

1	2	3	4	5
Йод	126,90 (атомна маса)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	А.м.	0,01269
Калію ацетат	98,15	$\text{HClO}_4, \text{HCl}$	М.м.	0,009815
Калію бромід	119,01	$\text{AgNO}_3, \text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	М.м.	0,01190
Калію йодид	166,01	AgNO_3 $\text{ICl, KBrO}_3, \text{KMnO}_4$ KIO_3 $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ (без індикатору)	М.м. М.м./2 М.м./3 2 М.м.	0,0166 0,0083005 0,005533 0,0332
Калію перманганат	158,04	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	М.м./5	0,003161
Калію хлорид	74,56	$\text{AgNO}_3, \text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	М.м.	0,007456
Кальцію глюконат · H_2O	448,4	трилон Б*	М.м.	0,02242
Кальцію карбонат	100,09	трилон Б*	М.м.	0,005004
Кальцію лактат · H_2O	308,30	трилон Б*	М.м.	0,01542
Кальцію хлорид · $6\text{H}_2\text{O}$	219,08	трилон Б* $\text{AgNO}_3, \text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	М.м. М.м./2	0,01095
Карбахолін	182,65	NaOH I_2	М.м. М.м./4	0,01826 0,004566
Кислота амінокапронова	131,18	NaOH	М.м.	0,01312
Кислота аскорбінова	176,13	NaOH $\text{I}_2, \text{ICl, KIO}_3$	М.м. М.м./2	0,01761 0,008806
Кислота ацетилсаліцилова	180,16	NaOH	М.м.	0,01802
Кислота бензойна	122,12	NaOH	М.м.	0,01221
Кислота борна	61,83	NaOH	М.м.	0,006183
Кислота глютамінова	147,13	NaOH (по бромгімловою синьому)	М.м.	0,01471
Кислота нікотинова	123,11	NaOH $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	М.м. 2 М.м.	0,01231 0,02462
Кислота оцтова	60,05	NaOH	М.м.	0,006005
Кислота саліцилова	138,12	NaOH KBrO_3 ICl	М.м. М.м./6 М.м./4	0,01381 0,002302 0,003453
Кислота фолієва	441,4	NaOH	М.м./3	0,01471
Кислота хлороводнева	36,46	NaOH	М.м.	0,003646
Кислота штринова	210,15	NaOH	М.м./3	0,007005
Кодеїн · H_2O	317,39	HCl	М.м.	0,03174
Кодеїну фосфат · $1,5\text{H}_2\text{O}$	424,4	HClO_4 (після висушування) NaOH	М.м. М.м./2	0,03974 0,0212
Кокаїну гідрохлорид	339,82	$\text{HClO}_4, \text{AgNO}_3, \text{NaOH}$	М.м.	0,03398
Кофеїн · H_2O	212,21	HClO_4 (після висушування) I_2	М.м. М.м./4	0,01942 0,004855
Кофеїн-бензоат натрію		HCl (по натрію бензоату)	М.м.	0,0232
Ксероформ (Bi_2O_3 – 50...55 %)	1351,6	трилон Б*	М.м./2	0,01165 (Bi_2O_3)
Левомісетин	323,13	NaNO_2 $\text{AgNO}_3, \text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ $\text{CuSO}_4, \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	М.м. М.м./2 2 М.м.	0,03231 0,01615 0,06462
Магнію окис	40,31	трилон Б*	М.м.	0,002016
Магнію сульфат · $7\text{H}_2\text{O}$	246,48	трилон Б*	М.м.	0,01232
Мезатон	203,67	ICl, KBrO_3	М.м./6	0,003395
Метиленовий синій · $3\text{H}_2\text{O}$	373,91	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ NaOH (після іонного обміну)	М.м./3 М.м.	0,01246 0,03739
Метіонін	149,21	NaOH I_2	М.м. М.м./2	0,014921 0,00746

1	2	3	4	5
Морфіну гідрохлорид · 3H ₂ O	375,85	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,03218 0,03758
Натрію бензоат	144,11	HCl	М.м.	0,01441
Натрію бромід	102,90	AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂	М.м.	0,01029
Натрію гідрокарбонат	84,01	HCl	М.м.	0,008401
Натрію гідроксид · 1,5H ₂ O	263,1	NaOH	М.м.	0,02631
Натрію йодид	149,89	AgNO ₃ Hg(NO ₃) ₂ (без індикатору)	М.м. 2 М.м.	0,014989 0,02998
Натрію метабісульфіт	190,10	I ₂	М.м./4	0,004753
Натрію нітрит	69,00	KMnO ₄	М.м./2	0,003450
Натрію <i>D</i> -аміносаліцилат · 2H ₂ O	211,15	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,02112
Натрію саліцилат	160,11	HCl ICl KBrO ₃	М.м. М.м./4 М.м./6	0,01601 0,004003 0,0026685
Натрію сульфат · 10H ₂ O	322,19	NaOH (після катіонного обміну)	М.м./2	0,007102 (безводний)
Натрію тетраборат · 10H ₂ O	381,37	HCl, NaOH (в присутності гліцерину)	М.м./2	0,01907
Натрію тіосульфат · 5H ₂ O	248,18	I ₂	М.м.	0,02482
Натрію фосфат однозаміщений · 2H ₂ O	156,01	NaOH	М.м.	0,01560
Натрію хлорид	58,44	AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂	М.м.	0,005844
Натрію цитрат · 5,5H ₂ O	357,16	AgNO ₃ , NaOH	М.м./3	0,01191
Новокаїн	272,78	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02728
Норсульфазол	255,32	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02553
Норсульфазол-натрій · 6H ₂ O	385,39	NaNO ₂ , HCl, AgNO ₃	М.м.	0,03854
Осарсол	275,09	KBrO ₃	М.м./2	0,01375
Папаверину гідрохлорид	375,86	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄ I ₂	М.м. М.м./4	0,03759 0,009396
Пілокарпину гідрохлорид	244,72	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄	М.м.	0,02447
Піридоксину гідрохлорид	205,64	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄	М.м.	0,02056
Платифіліну гідротартрат	487,5	HClO ₄ NaOH	М.м. М.м./2	0,04875 0,02438
Прозерин	334,39	NaOH (після іонного обміну) KMnO ₄ 0,01 моль/л I ₂	М.м. М.м./16 М.м./4	0,03344 0,000209 0,008359
Резорцин	110,11	KBrO ₃ , ICl Ce(SO ₄) ₂	М.м./6 М.м./4	0,001835 0,002753
Ртуті дихлорид	271,50	трилон Б*	М.м.	0,01357
Стрептоцид	172,21	NaNO ₂ ICl, KBrO ₃	М.м. М.м./4	0,01722 0,004305
Стрептоцид розчинний	288,28	NaNO ₂	М.м.	0,02883
Сулгін · H ₂ O	232,26	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02323 0,005806
Сульфадимезин	278,33	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02783 0,006958
Сульфацил-натрій · H ₂ O	254,24	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,02542
Теобромін	180,17	NaOH	М.м.	0,01802
Теofilін · H ₂ O	198,18	NaOH	М.м.	0,01802 (безводний)

1	2	3	4	5
Тимол	150,22	KBrO ₃ , ICl	М.м./4	0,003755
Тіаміну бромід · 0,5H ₂ O	435,2	NaOH AgNO ₃ (без титрування NaOH) I ₂	М.м. М.м./2 М.м./4	0,04352 0,02176 0,01088
Фенацетин	179,22	NaNO ₂	М.м.	0,01792
Фенобарбітал	232,24	NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02322
Фенол	94,11	ICl, KBrO ₃	М.м./6	0,001568
Фетанол	217,7	NaOH, Hg(NO ₃) ₂ KBrO ₃ , ICl Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./6 М.м./4	0,02177 0,003628 0,005442
Фізостигміну саліцилат	413,5	NaOH Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./10	0,04135 0,004135
Формальдегід	30,03	I ₂ , Ce(SO ₄) ₂	М.м./2	0,001501
Фталазол	403,4	NaOH	М.м./2	0,02017
Фурацилін	198,14	I ₂	М.м./4	0,004954
Хініну гідро- хлорид · 2H ₂ O	396,92	NaOH, AgNO ₃ I ₂	М.м. М.м./6	0,03969 0,006615
Хлоралгідрат	165,40	NaOH I ₂	М.м. М.м./2	0,01654 0,00827
Цинку окис	81,37	трилон Б*	М.м.	0,004069
Цинку сульфат	287,54	трилон Б*	М.м.	0,01438
Цитраль	152,2	NaOH ICl, Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./2	0,01522 0,007611

Примітка: * Концентрація розчину трилону Б 0,05 моль/л.

Д-6. Характеристичні частоти коливань деяких структурних елементів і вуглець-вуглецевих зв'язків у ІЧ-області

Хвильове число ^a , см ⁻¹	Тип коливань і відповідний структурний елемент	Сполуки
1	2	3
3700...3600 сер. (вузька смуга)	Валентне, —O—H (вільна, неасоційована група)	Спирти, феноли, кислоти, оксикетони, ефіри оксикислот
3500...3300 с. (широка смуга)	Валентне, —O—H (зв'язана група)	
3550...3350 сер.	Валентне, —N—H (неасоційована група)	Первинні (двічі вироджені коливання, 2 смуги) і вторинні аміни й аміди
3500...3100 сер.	Валентне, —N—H (асоційована група)	
3300...3270 сер.	Валентне, ≡C—H	Монозаміщені похідні ацетилену
3350...3150 сер., с.	Валентне, —NH ₃ ⁺ (широка смуга)	Гідрохлориди амінів і амінокислот
3300...2500 сер. (дуже широка смуга)	Валентне, —O—H (асоційована група)	Карбонові кислоти, хелати
3100...3000 сер., сл.	Валентне, =C—H	Ароматичні вуглеводні, олефіни
3000...2800 с., сер.	Валентне, —C—H	Парафіни, циклопарафіни
2962, 2872 с., сер.	Валентне, —CH ₃	Парафіни
2926, 2853 с., сер.	Валентне, —CH ₂ —	Парафіни
2900...2400 сер.	Валентне, —O—D, —N—D	Аміни, спирти

1	2	3
2820	Валентне, $-\text{O}-\text{CH}_3$	Прості метилові ефіри
2820...2730 сер.	Валентне, $\text{N}-\text{CH}_3$	N-метилямін
2820...2720 сер.	Валентне, $\text{OC}-\text{H}$	Альдегіди
2600...2550 сл.	Валентне, $-\text{S}-\text{H}$	Меркаптани, тіофеноли
2300...2100 сер., с.	Валентне, $-\text{C}=\text{X}$ ($\text{X}=\text{C}, \text{N}, \text{O}$)	Алетилени, нітрили, окис вуглецю
2270...2000 с.	Валентні, $-\text{Y}=\text{C}=\text{X}$, $-\text{N}_3$ ($\text{Y}=\text{N}, \text{C}; \text{X}=\text{O}, \text{S}$)	Ізоціанати, кетени, гірчичні олії, азиди
2260...2190 сл.	Валентне, $-\text{C}=\text{C}-$	1,2-Дизаміщені похідні ацетилену
2260 сер.	Валентне, $-\text{N}^+=\text{N}$	Похідні солей діазонію
2245...2220 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{N}$	Нітрили
2185...2120 сер.	Валентне, $-\text{N}=\text{C}-$	Ізонітрили
2140...2100 сер.	Валентне, $-\text{C}=\text{C}-$	Монозаміщені ацетилени
1900...1600 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Карбонільні сполуки
1850...1740 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Галогенангідриди карбонових кислот
1840...1780 с. 0...1720 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Ангідриди карбонових кислот (2 смуги)
1780...1750 с. 1760...1700 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$ Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Фенілкарбоніві кислоти, вінілові ефіри карбонових кислот
1750...1730 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Алкілові ефіри насичених карбонових кислот
1730...1710 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Насичені альдегіди і кетони, ефіри α,β -ненасичених ароматичних карбонових кислот
1745 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Циклопентанон
1715 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Циклогексанон
1705 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Циклогептанон
1715...1680 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	α,β -Ненасичені й ароматичні альдегіди
1690...1630 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{N}$	Азотенини, оксирани та ін.
1690...1660 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	α,β -Ненасичені й ароматичні кетони
1680...1630 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Первинні, вторинні і третинні аміді карбонових кислот (смуга амід I)
1660...1600 сер.	Валентне, $-\text{C}=\text{C}-$	Ароматичні сполуки, олефіни
1650...1620 сер.	Деформаційне, $-\text{NH}_2$	Первинні аміді карбонових кислот (смуга амід II)
1650...1580 с.	Деформаційне, $-\text{N}-\text{H}$	Первинні і вторинні аміни
1630...1615 сер.	Деформаційне, $\text{H}-\text{O}-\text{H}$	Кристалізаційна вода в гідратах
1610...1590 сер.	Вуглець-вуглецеві зв'язки в ароматичному кільці	Ароматичні сполуки
1570...1510 сер.	Деформаційне, $-\text{N}-\text{H}$	Вторинні аміді карбонових кислот (смуга амід II)
1560 с.	Валентне, $-\text{NO}_2$	Аліфатичні нітросполуки
1518 с.	Валентне, $-\text{NO}_2$	Ароматичні нітросполуки
1500...1480 сер.	Вуглець-вуглецеві зв'язки в ароматичному кільці	Ароматичні сполуки
1480...1430 с. сер.	Деформаційне, $-\text{CH}_3$ і $-\text{CH}_2-$	Вуглеводні, складні ефіри і т. ін.
1420...1340 сер., сл.	Деформаційне, $-\text{OH}$	Спирти, феноли, карбоніві кислоти
1390...1370 с.	Деформаційне, $-\text{CH}_3$	Вуглеводні

1	2	3
1360...1030 сер., с.	Валентне $-C-N<$	Аміди, аміни
1350...1240 с.	Валентне, $-NO_2$	Аліфатичні й ароматичні нітросполуки
1335...1310 с. 1200...1130 с.	Валентне, $-SO_2$	Органічні сульфони
1290...1050 с.	Валентне, $-C-O$	Прості ефіри, спирти, лактони, кеталі, ацеталі
1250...1200 с.	Валентне, $-C-O-$	Феноли
1250...1180 с.	Валентне, $-C-O-$	Ефіри насичених карбонових кислот
1200...1150 с.	Валентне, $-C-O-$	Третинні спирти
1150...1080 сер.	Валентне, $-C-O-$	Вторинні спирти
1050...1010 с.	Валентне, $-C-O-$	Первинні спирти
1070...1030 с.	Валентне, $-S=O$	Сульфоксида
970...960 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,2-Дизаміщені похідні етилену (транс-ізомери)
995...985 с. 915...905 с.	Деформаційне, $=C-H$	Монозаміщені похідні етилену
900...860 с. 810...750 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,3-Дизаміщені похідні бензолу
725...680 с. 885...855 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,1-Дизаміщені похідні етилену
860...800 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,4-Дизаміщені похідні бензолу
780...500 сер., сл.	Валентне, $-C-Hal$	Ароматичні й аліфатичні галогенпохідні
770...735 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,2-Дизаміщені похідні бензолу
770...730 с.	Деформаційне, $=C-H$	Монозаміщені похідні бензолу
710...690 с. 780 ... 720 сер.	Деформаційне, $-C-H$	n-Парафіни, які містять більш ніж чотири групи $-CH_2-$
705...550 сер., сл.	Валентне, $-C-S$	Органічні сірковмісні сполуки (меркаптани, тіоефіри та ін.)
730...680 сер.	Деформаційне, $=C-H$	1,2-Дизаміщені похідні етилену (цис-ізомери)
670 с.	Деформаційне, $=C-H$	Бензол

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. – Т.1. – 1128 с.; – Т.2. – 724 с.; – Т.1. – 732 с.

2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.

3. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.

4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.

5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг ред. В.А. Георгіянц. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

6. Сливкин, А. И. Фармацевтическая химия. Сборник задач / А. И. Сливкин [и др.] ; под ред. Г. В. Раменской - Москва : гЭО-ТАР-Медиа, 2017. - 400 с.

7. Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии. Учебное пособие по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.Г. Беликова. - Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. - 274 с.

8. Фармацевтична хімія : метод. рек. до самост. роботи здоб. вищої освіти / В.А. Георгіянц, Л.О. Перехода, З.Г. Єр'оміна, І.А. Сич, С.Г. Таран, П.О. Безуглий, І.В. Українець, В.О. Зубков, Н.Ю. Бевз, Н.В. Гарна, Л.В. Сидоренко, О.С. Головченко, О.В. Горохова, Н.П. Кобзар, О.В. Кізь, С.Г. Леонова, Л.О. Петрушова, І.А. Данилова, О.В. Криваніч, Г.О. Єр'оміна – НФаУ, 2018. – 136 с.

9. Фармацевтична хімія : методичні рекомендації з фарма-

цвітничної хімії для підготовки здобувачів вищої освіти до державної атестації (спеціальність – «Фармація») / В. А. Георгіянц, І. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О.В. Горохова, Н.Ю. Бевз, Н.В. Гарна, Л.О. Перехода, З.Г. Єрьоміна, І.А. Сич, С.Г. Таран, Н.Л. Березнякова, А.І. Федосов. – Х. : НФаУ, 2018. – 100 с.

10. Фармацевтична хімія. Змістовний модуль 3.1. Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу лікарських речовин і лікарських форм [Електронний ресурс] : посіб. для викладачів, які навчають студентів IV курсу спеціальності «Фармація» / З. Б. Моряк [та ін.] – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2016. – 149 с.

ДОПОМІЖНА ЛІТЕРАТУРА

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черныха – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.

2. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.

3. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.

4. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕД-пресс-информ», 2008. – 615 с.

5. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: гЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.

6. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.

7. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464 с.

8. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.

9. Різак Г.В. Фармацевтичний аналіз лікарських речовин неорганічної природи: практикум з фармацевтичної хімії для студентів медичного факультету спеціальності «фармація». – Київ: Наукова думка, 2016 р. - 24 с.

10. Різак Г.В. Конспект лекцій з фармацевтичної хімії для

студентів IV курсу мед. ф-ту. Ч.1. - Ужгород: В- ФОП Сабов А.С. 2021 - 126 с.

11. Різак Г.В. Конспект лекцій з фармацевтичної хімії для студентів IV курсу мед. ф-ту. Ч.2. - Ужгород: В- ФОП Сабов А.С. 2022 - 170 с.

12. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту. Книга 3. - Ужгород: В- ФОП Сабов А.С. 2022 - 196 с.

13. Логинова Н.В., Полозов г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/>

Різак Г. В.

**ЗБІРНИК ЗАДАЧ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК



Формат 60x84/16. Папір офс.
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.
Ум. друк. арк. 9,77. Обл.-вид. арк. 5,88.
Наклад 300 прим. Замовлення № 16.

Видавництво «ФОП Сабов А.М.».
м. Ужгород, вул. Університетська, 21/220.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4855 від 25.02.2015р.
Друк: ФОП Сабов А.М., тел.: 050-43-22-437