

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ, ОРГАНІЧНОЇ ТА БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ
(Блок 2. Кількісне визначення АФІ)

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для практичних занять студентів III-VI курсів II фармацевтичного факультету
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Запоріжжя
2024

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол №3 від 22.02.2024 р.)*

Колектив авторів:

Л. І. Кучеренко – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

О. В. Хромильова – доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

О. О. Портна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

Г. Р. Німенко – кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

С. О. Борсук – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ.

Рецензенти:

С. О. Васюк - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної хімії ЗДМФУ;

С. Д. Тржецинський - доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМФУ.

Ф24 **Фармацевтичний аналіз (Блок 2. Кількісне визначення АФІ)** : навчальний посібник для практичних занять студентів III-VI курсів II фармацевтичного факультету спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, О. О. Портна [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМФУ], 2024. – 141 с.

Навчальний посібник для студентів складено згідно з новою навчальною програмою з фармацевтичної хімії та з вимогами, що висуваються Центральною методичною радою Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

УДК 615.2.074:54.062](075.8)

© Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Портна О.О.,
Німенко Г.Р., Борсук С.О., 2024.

©Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет, 2024.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ВСТУП | 5 |
| Основні методи кількісного визначення лікарських речовин | 6 |
| Формули розрахунку, необхідні для проведення титриметричних методів аналізу .. | 6 |
| Формули розрахунку вмісту, які використовують в кількісному аналізі:..... | 7 |
| I. МЕТОДИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРУВАННЯ | 8 |
| Ацидиметрія | 9 |
| Алкаліметрія | 12 |
| Алкаліметрія по зв'язаній кислоті | 16 |
| Непряма (замісна) нейтралізація | 18 |
| Ацидиметрія в поєднанні з гідролізом..... | 20 |
| Титрування в змішаних розчинниках..... | 20 |
| Визначення вмісту основ і їх солей..... | 25 |
| Визначення кислот | 27 |
| II. ВИЗНАЧЕННЯ АМІННОГО АЗОТУ В СПОЛУКАХ, ЩО МІСТЯТЬ ПЕРВИННУ АРОМАТИЧНУ АМІНОГРУПУ (НІТРИТОМЕТРІЯ)..... | 33 |
| III. МЕТОДИ РЕДОКСИМЕТРІЇ | 37 |
| Йодометрія..... | 38 |
| Цериметрія..... | 40 |
| Броматометрія | 42 |
| Йодхлорметрія..... | 45 |
| Перманганатометрія..... | 48 |
| IV. МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СОЛЕЙ ГАЛОГЕНОВОДНЕВИХ КИСЛОТ .50 | |
| Методи аргентометрії | 50 |
| Метод йодатометрії..... | 54 |
| Меркуриметричне визначення..... | 54 |
| V. КОМПЛЕКСОНОМЕТРІЯ | 55 |
| VI. ВИЗНАЧЕННЯ АЗОТУ ПІСЛЯ МІНЕРАЛІЗАЦІЯ СУЛЬФАТНОЮ КИСЛОТОЮ (МЕТОД КЬЕЛЬДАЛЯ)..... | 60 |
| VII. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ПО ТЕМІ «ОСНОВНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН»: | 62 |
| VIII. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ..... | 72 |
| Фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів | 74 |
| Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин (ДФУ) | 76 |
| Визначення ступеня забарвлення рідин (ДФУ) | 76 |
| Водневий показник (рН) і методи його вимірювання | 77 |

| | |
|---|-----|
| Відносна густина (ДФУ)..... | 79 |
| В'язкість..... | 80 |
| Температура плавлення і методи її визначення (ДФУ)..... | 81 |
| Визначення температури краплепадіння..... | 83 |
| Температура кипіння..... | 83 |
| IX. РЕФРАКТОМЕТРІЯ (ДФУ). ПОКАЗНИК ЗАЛОМЛЕННЯ (ІНДЕКС РЕФРАКЦІЇ)..... | 84 |
| Застосування рефрактометрії у фармацевтичному аналізі..... | 85 |
| X. ПОЛЯРИМЕТРІЯ..... | 89 |
| XI. ОПТИЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ..... | 92 |
| Атомно-абсорбційний метод..... | 97 |
| Абсорбційна спектроскопія..... | 98 |
| Основний закон світлопоглинання (Бугера-Ламберта-Бера)..... | 99 |
| Електронні спектри поглинання..... | 100 |
| Прилади абсорбційної спектроскопії..... | 102 |
| XII. ГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ. ВИЗНАЧЕННЯ МАСОВОЇ ЧАСТКИ ФЕРУМУ МЕТОДОМ ОСАДЖЕННЯ..... | 105 |
| Переваги і недоліки гравіметричного аналізу..... | 107 |
| XIII. ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛЗ ХРОМАТОГРАФІЧНИМИ МЕТОДАМИ..... | 110 |
| Іонообмінна хроматографія..... | 111 |
| Адсорбційна хроматографія..... | 112 |
| Розподільча хроматографія..... | 113 |
| Хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ)..... | 113 |
| Застосування ТШХ для ідентифікації лікарських засобів..... | 117 |
| Хроматографія на папері. Спеціальні прийоми хроматографії в тонкому шарі сорбенту і на папері..... | 119 |
| Рідинна хроматографія; високоефективна рідинна хроматографія..... | 120 |
| XIV. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДО ТЕМИ «ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ»:..... | 123 |
| РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА..... | 138 |
| Розділ: Основні методи кількісного визначення лікарських речовин..... | 141 |
| Розділ: Фізико-хімічні методи досліджень у фармацевтичному аналізі..... | 141 |

ВСТУП

Фармацевтична хімія вивчається згідно «Примірного навчального плану підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вищих навчальних закладах МОЗ України за спеціальністю 226 «Фармація» кваліфікації освітньої «Магістр фармації» від 26.07.2016 р.

Згідно освітньої програми фармацевтичну хімію вивчають на III, IV і V курсах. На III курсі програма дисципліни структурована на 2 змістовні блоки :

Блок 1 - «Фармацевтичний аналіз»

Блок 2 – «Спеціальна фармацевтична хімія»

КОНКРЕТНІ ЦІЛІ:

Засвоїти загальні фізичні, фізико-хімічні і хімічні методи аналізу лікарських засобів.

Пропонувати і здійснювати вибір фізичних, фізико-хімічних і хімічних методів визначення доброякісності лікарських засобів згідно вимог ДФУ, методик контролю якості (МКЯ) та іншої нормативно-технічної документації (НТД).

До якості лікарських засобів висуваються особливі вимоги, оскільки вони покликані гарантувати ефективність та безпеку препарату, а отже, й здоров'я кожного окремого пацієнта та суспільства в цілому.

Важливою складовою забезпечення якості лікарських засобів є фармацевтичний аналіз – сукупність методів, які дозволяють оцінити параметри якості біологічно активних речовин на всіх етапах існування ліків – від розробки та виробництва до реалізації.

Складовою частиною фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз.

Фармакопейний аналіз — сукупність методів дослідження субстанцій та фармако-технологічних випробувань ЛП, наведених у ДФУ.

Основні методи кількісного визначення лікарських речовин

Заключний етап фармацевтичного аналізу лікарських речовин - кількісне визначення. Воно виконується після того, як випробувану речовину ідентифіковано та встановлено його доброякісність, тобто наявність допустимої кількості домішок. Це є передумовою застосування для кількісного аналізу загальних титриметричних і інших методів. Вони забезпечують достатню точність визначення. Вибір оптимального методу кількісного визначення обумовлено, перш за все, його можливістю оцінювати лікарську речовину по фізично активній частині молекули.

Зазвичай кількісний вміст препарату встановлюють по якійсь одній його хімічній властивості, пов'язаній з наявністю групи, атома (катиона, аніона), а в ряді випадків - за кількістю пов'язаної з органічною основою мінеральної кислоти.

Титриметричні методи

Це найбільш поширені в фармацевтичному аналізі методи, що відрізняються значно меншою трудомісткістю і високою точністю.

Титриметричні методи, які застосовують в фармацевтичному аналізі можна поділити на осаджувальні, кислотно-основні, окислювально-відновні, комплексонометрія і нітритометрію.

Формули розрахунку, необхідні для проведення титриметричних методів аналізу

Результати аналізу істотно залежать від точності концентрації титрованого розчину.

Виготовлення титрованих розчинів може здійснюватися на договірних умовах в контрольно-аналітичній лабораторії. Державна фармакопея України рекомендує готувати титровані розчини відповідно до звичайних вимог хімічного аналізу.

В ДФУ концентрацію титрованих розчинів представляють за допомогою молярності.

Під молярною концентрацією (М) розуміють кількість молей речовини, розчиненої в 1 л розчину. Молярність розраховують як відношення кількості розчиненої речовини до об'єму (розмірність - моль/л).

Титр - виражена в грамах маса розчиненої речовини в 1 мл розчину. Титр розраховують як відношення маси розчиненої речовини до об'єму (розмірність - г/мл або мг/мл).

Титр титранту по досліджуваній речовині виражений в грамах або міліграмах - це кількість визначеної речовини, яке взаємодіє з 1 мл титрованого розчину.

Титровані розчини готують з хімічно чистих речовин, чистих для аналізу або шляхом розчинення фіксаналов (точної кількості речовини, що знаходиться в запаяній ампулі), в певному об'ємі свіжопрокип'яченої і охолодженої води очищеної або іншого розчинника.

При приготуванні титрованих розчинів з вихідних речовин концентрація отриманого розчину може відрізнятись від необхідної. В цьому випадку розраховують коефіцієнт поправки до молярності.

Коефіцієнт (К) показує у скільки разів концентрація приготованого розчину відрізняється від теоретичної. Допускається коефіцієнт поправки в межах від 0,9 до 1,1 (ДФУ вимагає - не більше 10% від теоретичної).

Більш розбавлені розчини отримують розведенням титрованих розчинів водою, вільною від оксиду вуглецю. При цьому поправочні коефіцієнти отриманих розчинів залишаються такими ж як і у вихідних. Дані розчини готують безпосередньо перед вживанням.

Титровані розчини зберігають при кімнатній температурі, захищаючи їх при необхідності від впливу вуглекислоти, вологи повітря і від прямих сонячних променів.

Згідно з вимогами Державної фармакопеї, титровані розчини мають обмежений термін придатності. Фармацевт повинен стежити за їх якістю і своєчасно оновлювати титровані розчини.

Титр визначаємої речовини розраховують за формулою:

$$T(\rho) = \frac{M \cdot M.m. \cdot K_1}{K_2} / 1000,$$

де: М - молярність титрованого розчину, моль/л;

М.м. - молярна маса визначаємої речовини, г/моль;

K₁ - коефіцієнт при речовині, яку визначають в рівнянні хімічної реакції, визначення кількісного вмісту

K₂ - коефіцієнт титранту в рівнянні хімічної реакції, визначення кількісного вмісту

Формули розрахунку вмісту, які використовують в кількісному аналізі:

I. При прямому способі титрування для визначення концентрації речовини (С) в відсотках використовують формулу:

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

де: V - кількість титрованого розчину, витрачений на титрування визначеної речовини (мл);

K - коефіцієнт поправки до молярності;

T - титр визначаємої речовини, тобто кількість аналізованої речовини (г або мг), яка відповідає 1 мл титрованого розчину;

m – об'єм лікарської форми, взятої для аналізу (мл), або маса наважки (г).

При зворотньому способі титрування (коли до об'єму, взятої для аналізу, або масі наважки додається надлишок титрованого розчину, який потім відтитровують іншим титрованим розчином) концентрацію аналізованої речовини в процентах обчислюють за формулою:

II.

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

де

V_1 - кількість титрованого розчину, доданого в надлишку (мл);

V_2 - кількість другого титрованого розчину, витрачена на титрування надлишку першого (мл);

K_1 - коефіцієнт поправки до молярності титрованого розчину I

K_2 - коефіцієнт поправки до молярності титрованого розчину II

III. Вміст (X) речовини в грамах при прямому або зворотньому титруванні обчислюють за формулою:

$$g/c = \frac{V \cdot T \cdot B \cdot K}{m}, \text{ або}$$

$$g/c = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot B}{m},$$

де: W - об'єм мірної колби, (мл);

m_1 – об'єм, взятий для аналізу з розведеного розчину (об'єм піпетки), (мл).

I. МЕТОДИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРУВАННЯ

Ацидиметрія – титриметричний метод визначення концентрації кислоти і основ, оснований на реакції нейтралізації:



Титрування розчином лугу називається алкаліметрія, а титрування розчином кислоти - ацидиметрії. При кількісному визначенні кислот (алкаліметрія) - робочим розчином є розчин лугу NaOH або KOH, при кількісному визначенні лугу (ацидиметрія) робочим розчином є розчин сильної кислоти (зазвичай HCl або H₂SO₄).

Кінцева точка титрування

Кінцева точка титрування визначається наступними способами:

- візуальним;
- потенціометричним;
- кондуктометричним;

Як відомо, реакція нейтралізації не супроводжується видимими змінами, наприклад, зміною забарвлення розчину. Тому для фіксування точки еквівалентності доводиться додавати до титрованого розчину відповідний індикатор.

Індикатори - речовини, які змінюють свою будову і фізичні властивості, при цьому змінюється колір індикатора, іноді - люмінесценція. Індикатори кислотно-основного титрування змінюють будову і властивості при зміні рН середовища, і їх називають кислотно-основними індикаторами. З позиції протолітичної теорії розрізняють індикатори кислотного HInd і основного Ind типу.

При використанні індикаторів останні підбирають таким чином, щоб їх рН точки еквівалентності увійшла в центральний рН скачка титрування.

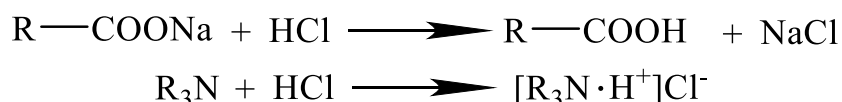
При цьому діапазон рН стрибка титрування тим більше, чим сильніше титрована кислота (основа), і тим вище точність титрування. Для слабких кислот (основ) скачок титрування менше, і його можна збільшити за рахунок реакцій комплексоутворення: наприклад, титрування слабкої борної кислоти ведуть в присутності маніту.

Титрування слабких кислот ($pK_a > 7$) і слабких основ ($pK_b < 7$) ведуть в неводних розчинниках, в яких їх кислотні (основні) властивості посилюються. У разі слабких кислот, наприклад, етилендіамін та диметилформамід, в разі слабких основ - мурашина кислота і оцтова кислота (оцтовий ангідрид).

Крім визначення концентрації неорганічних і органічних кислот і основ, ацидиметрія застосовується для визначення функціональних груп органічних сполук (карбоксильної, сульфо- і аміногруп та ін.).

Ацидиметрія

Ацидиметрію застосовують для визначення натрієвих (калієвих) солей органічних і неорганічних кислот, а також органічних основ.



Приклад:

Натрію гідрокарбонат –Natrii hydrocarbonas NaHCO₃

Опис. Кристалічний порошок білого кольору, розчинний у воді, практично нерозчинний в 96% спирті.

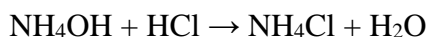
Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор - метиловий оранжевий:



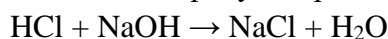
Аміаку розчин концентрований -Ammoniae solutio concentrata NH₄OH

Опис. Прозора безбарвна рідина з лужною реакцією середовища. Змішується з водою і 96% -ним спиртом.

Кількісне визначення. Зворотня ацидиметрія, індикатор - метиловий червоний:



Надлишок кислоти хлористоводневої відтитровують розчином натрію гідроксиду:



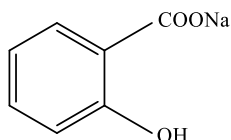
Натрія тетраборат –Natrii tetraboras Na₂B₄O₇·10H₂O

Опис. Кристалічний порошок білого кольору, або безбарвні кристали, або кристалічна маса. Вивірюється на повітрі. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, легко розчинний у гліцерині.

Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор - метиловий оранжевий:



Натрія саліцилат– *Natrii salicylas*

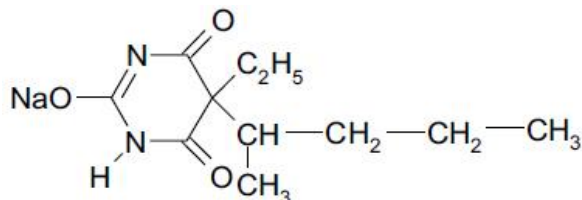


Опис. Кристалічний порошок білого кольору, або дрібні безбарвні кристали, або блискучі пластівці. Легко розчинний у воді, помірно розчинний в 96% спирті.

Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування в присутності ефіру для екстракції кислоти саліцилової, яка може впливати на рН розчину і змінювати забарвлення індикатора раніше точки еквівалентності, індикатор - суміш метилового оранжевого і метиленового синього:

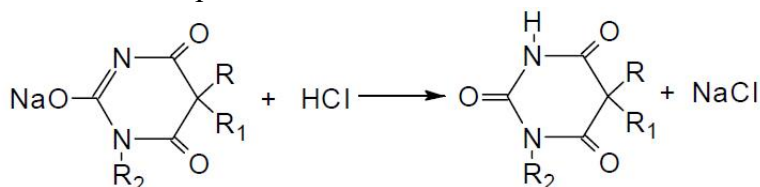


Етамінал-натрій– *Aethaminalum-natrium* *Nembutal, Pentobarbitalum Natrium*



Опис. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Розчинний або легко розчинний у воді і спирті, практично не розчиняється в ефірі.

Кількісне визначення. Ацидиметрія у водному середовищі для натрієвих солей барбітуратів, індикатор - метиловий оранжевий:



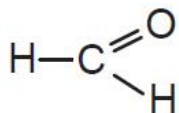
При цьому титруються і домішка вільного лугу. Вміст натрієвої солі барбітурата (%) в перерахунку на суху речовину обчислюють за формулою:

$$\% = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot K_{\text{П}} \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \%_{\text{влаг}})} - \%_{\text{щелочи}} \cdot K,$$

де: % лугу - вміст вільного лугу в речовині;

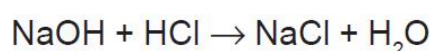
K - коефіцієнт, який розраховується як співвідношення М.м. солі до М.м. натрію гідроксиду.

Формальдегіда раствор (35%) - Formaldehydi solutio (35 per centum)



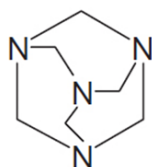
Опис. Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96% спиртом. При зберіганні може мутніти за рахунок полімеризації з утворенням параформа. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор - метиловий спирт (до 15%).

Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування по заміснику після взаємодії з натрію сульфідом:



Метод прийнятий АНД для кількісного визначення формальдегіду в препараті "Формідрон".

Гексаметилентетрамин – Hexamethylentetraminum Уротропин – Urotropinum, Methenaminum



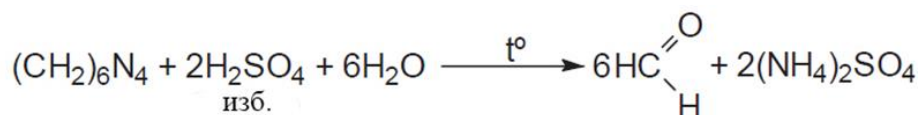
Опис. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні сублімується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легко розчинний у воді і спирті, розчинний в хлороформі.

Кількісне визначення.

Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор змішаний - метиленовий помаранчевий і метиленовий синій:

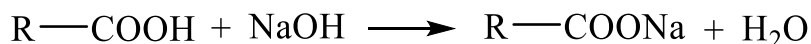


Зворотня ацидиметрія, індикатор - метиловий червоний:



Алкаліметрія

Алкаліметрію використовують для кількісного визначення лікарських речовин, що представляють собою неорганічні і органічні кислоти, а також речовини складної гетероциклічної структури, що містять в молекулі карбоксильну групу.

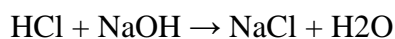


Приклад:

Кислота хлористоводнева - Acidum hydrochloridum HCl

Опис. Кислота хлористоводнева концентрована - безбарвна прозора летюча рідина зі своєрідним запахом. Кислота хлористоводнева розведена - безбарвна прозора рідина з кислою реакцією середовища.

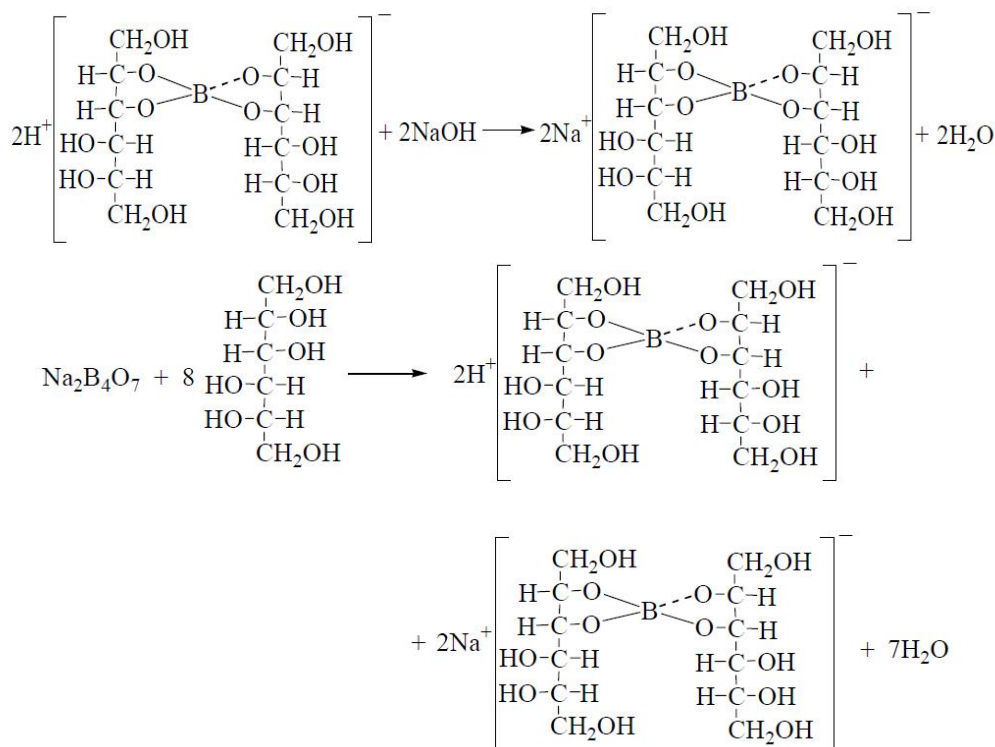
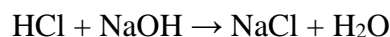
Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор - метиловий червоний:



Натрію тетраборат - Natrii tetraboras Na₂B₄O₇*10H₂O

Опис. Кристалічний порошок білого кольору, або безбарвні кристали, або кристалічна маса. Вивірюється на повітрі. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, легко розчинний у гліцерині.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в присутності маніту, пряме титрування, індикатор - фенолфталеїн:

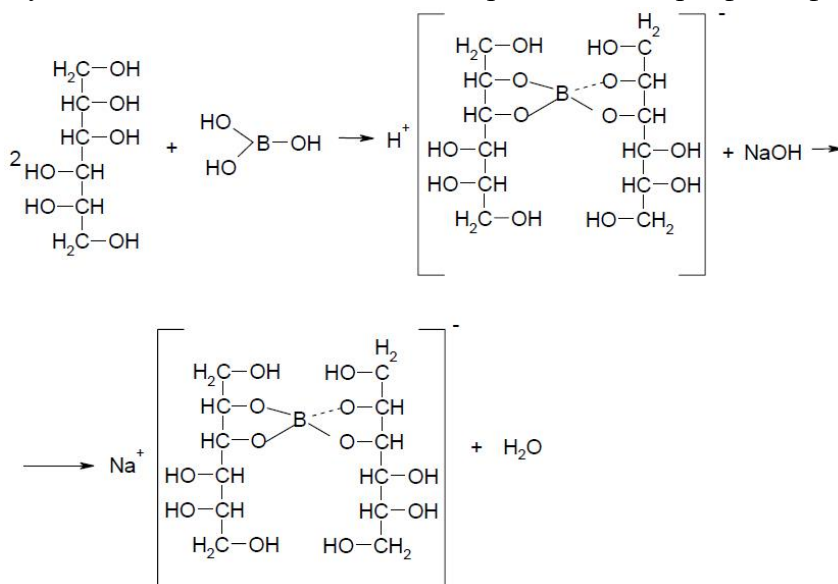


Кислота борна – Acidum boricum

H_3BO_3

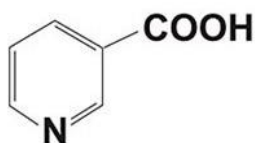
Опис. Кристалічний порошок або кристали білого кольору або безбарвні, блискучі, жирні на дотик пластинки. Розчинний у воді, 96% спирті, легко розчинний у киплячій воді і гліцерині (85%). При тривалому нагріванні (до 100 °С) втрачає частину води, переходячи в метаборну кислоту HBO_2 , потім утворюється склоподібна сплавлена маса, яка при подальшому нагріванні спучується і, втративши всю воду, утворює борний ангідрид B_2O_3 .

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в присутності маніту (ДФУ) або в присутності інших багатоатомних спиртів, індикатор - фенолфталеїн:



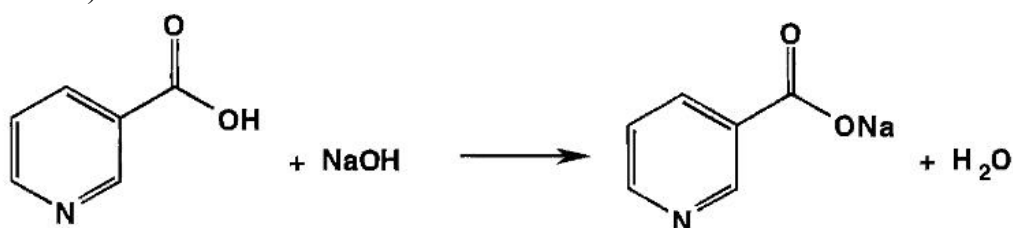
При титруванні розчином натрію гідроксиду водних розчинів кислоти борної без додавання багатоатомних спиртів утворюється натрію метаборат (NaBO_2), який сильно гідролізується. В результаті середовище стає лужний раніше, ніж настає точка еквівалентності.

Кислота нікотинова – Nicotinic acid

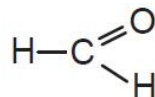


Опис. Біла кристалічна речовина, яке помірно розчинна у воді, мало - в етанолі, практично не розчинна в ефірі і хлороформі.

Кількісне визначення. Для кількісного визначення кислоти нікотинової використовують кислотні властивості її водних розчинів. Наважку кислоти нікотинової розчиняють в гарячій воді (так як в холодній воді вона помірно розчинна) і після охолодження титрують 0,1 М розчином гідроксиду натрію до утворення натрієвої солі (індикатор фенолфталеїн):

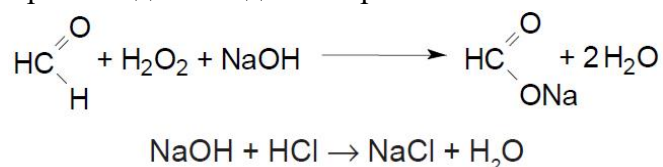


Формальдегіда розчин (35%) – Formaldehydi solutio (35 per centum)

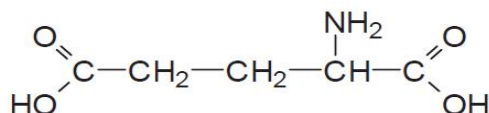


Опис. Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96% спиртом. При зберіганні може мутніти за рахунок полімеризації з утворенням параформа. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор - метиловий спирт (до 15%).

Кількісне визначення. Зворотня алкаліметрія після окислення субстанції пероксидом водню в лужному середовищі, індикатор - фенолфталеїн. Надлишок натрію гідроксиду відтитровують кислотою хлористоводневою до знебарвлення:

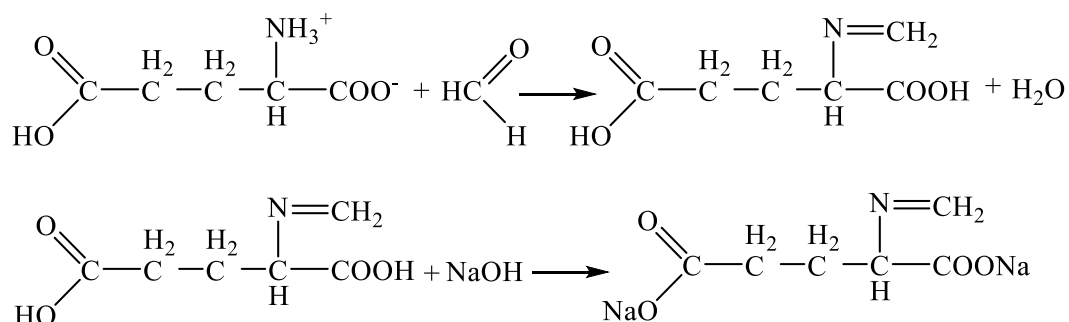


Глутамінова кислота – Acidum glutamicum

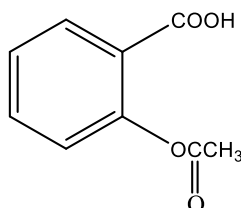


Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у киплячій воді, мало розчинний в холодній воді, практично не розчиняється в кислоті оцтовій, ацетоні, 96% спирті і ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування). Титрування амінокислот лугом ускладнене, оскільки вони існують у вигляді внутрішніх солей, тому до розчину амінокислоти додають нейтралізований за фенолфталеїном формалін. При цьому утворюється N-метиленова похідна, а вільна карбоксильна група може бути відтитрована натрій гідроксидом:



Ацетилсаліцилова кислота – Acidum acetylsalicylicum

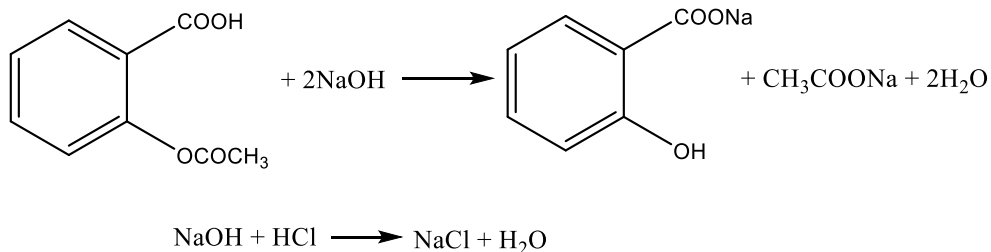


Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Лікарський засіб стійкий в сухому повітрі, у вологому поступово гідролізується з утворенням оцтової та

саліцилової кислоти. Мало розчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті, розчинний в ефірі, розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

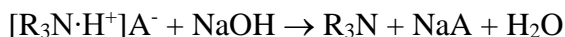
Кількісне визначення. Алкаліметрія, зворотне титрування (ДФУ). Метод заснований на омиленні субстанції розчином натрію гідроксиду, надлишок якого відтитрують кислотою хлористоводневою (індикатор - фенолфталеїн).

Паралельно проводять контрольний дослід:



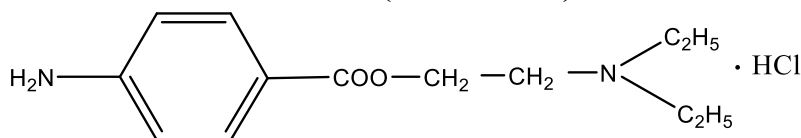
Алкаліметрія по зв'язаній кислоті

Солі органічних основ (в тому числі алкалоїдів, вітамінів) визначають по зв'язаній хлористоводневій, азотній або фосфатній кислоті.



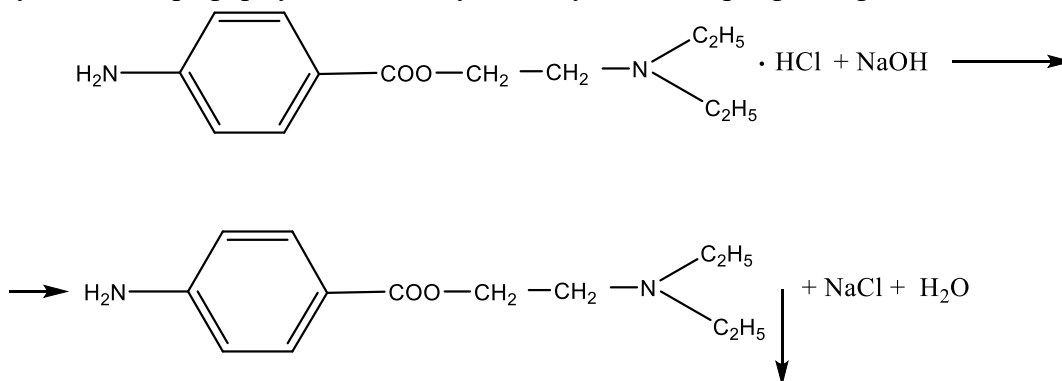
Приклад:

Прокаїну гідрохлорид (Procaini hydrochloridum) (ДФУ) Новокаїн (Novocainum)

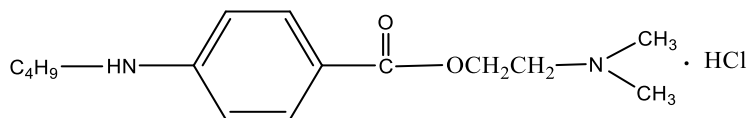


Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Викликає відчуття оніміння на язиці. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96% спирті, практично не розчиняється в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія по зв'язаній кислоті хлористоводневій. Титрування ведуть в присутності хлороформу, який витягує основу, індикатор - фенолфталеїн:

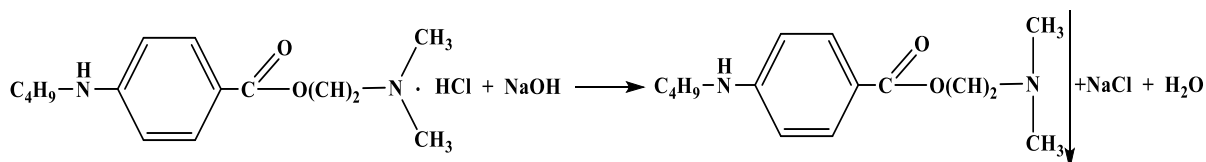


Дикаїн – Dicainum
Tetracaini hydrochloridum

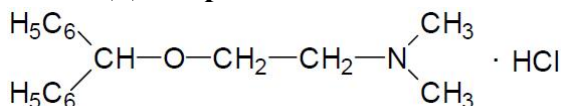


Опис. Білий кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді і спирті, важко розчинний в хлороформі, практично не розчиняється в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія по зв'язаній кислоті хлористоводневій. Титрування ведуть в присутності хлороформу, який витягує основу, індикатор - фенолфталеїн:

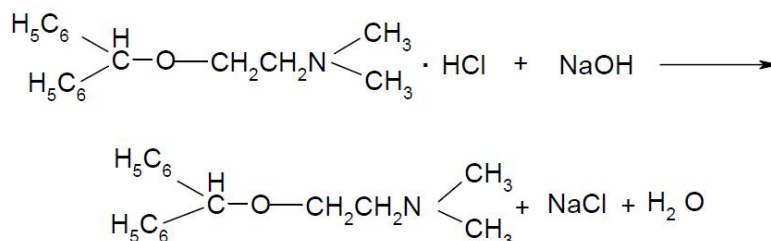


Діфенгідраміну гідрохлорид – Diphenhydramini hydrochloridum
Димедрол – Dimedrolum

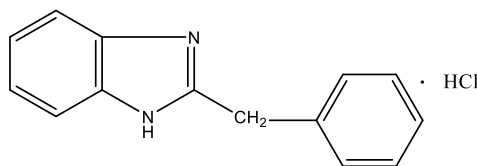


Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті.

Кількісне визначення. Алкаліметрія по зв'язаній хлористоводневій кислоті в присутності ефіру, пряме титрування, індикатор - фенолфталеїн:

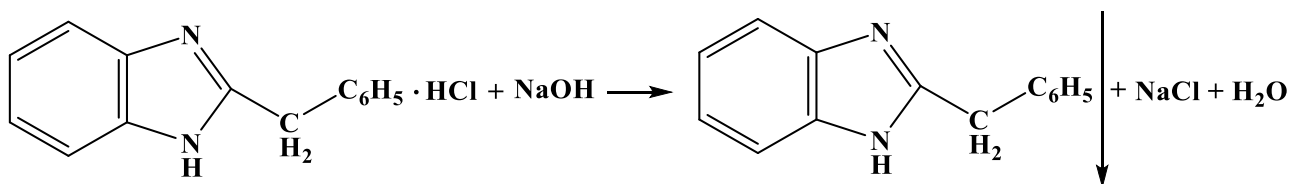


Дибазол – Dibazolium



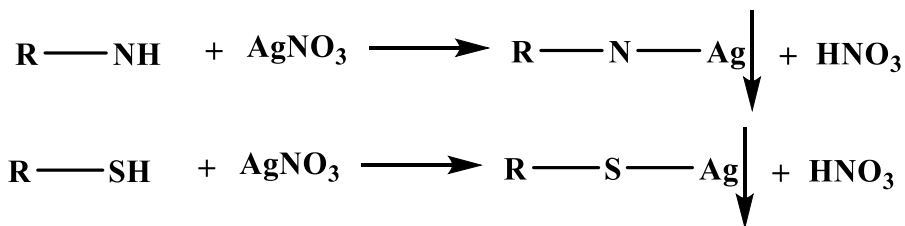
Опис. Білий, іноді з ледь сірим або жовтуватим відтінком, кристалічний порошок, гіркосолюний на смак. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів, важко розчинний у воді, легко розчинний у спирті і важко розчинний в хлороформі, розчинний в ацетоні, практично не розчинний в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія по зв'язаній кислоті хлористоводневій:



Непряма (замісна) нейтралізація

Непряма (замісна) нейтралізація заснована на реакції осадження іонами срібла органічних основ, що містять в молекулі вторинну аміногрупу або меркаптогрупу:



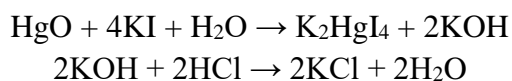
Кислоту, яка виділилася, відтитровують лугом.

Приклад:

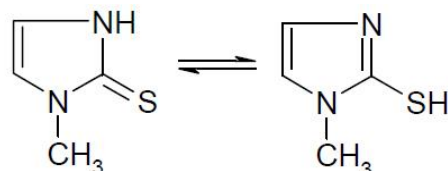
Ртуті оксид жовтий Hydrargyri oxydum flavum HgO

Опис. Залежно від ступеня дисперсності може бути жовтого або червоного кольору, дрібнодисперсний ртуті оксид жовтого кольору. У свою чергу ступінь дисперсності залежить від способу отримання. У медичній практиці застосовується тільки жовта окис ртуті.

Кількісне визначення. Ацидиметрія по заміснику, пряме титрування. Метод заснований на тому, що при розчиненні наважки ртуті окису в насиченому розчині калію йодиду, виділяється еквівалентну кількість калію гідроксиду, який оттитровивають хлористоводневою кислотою:

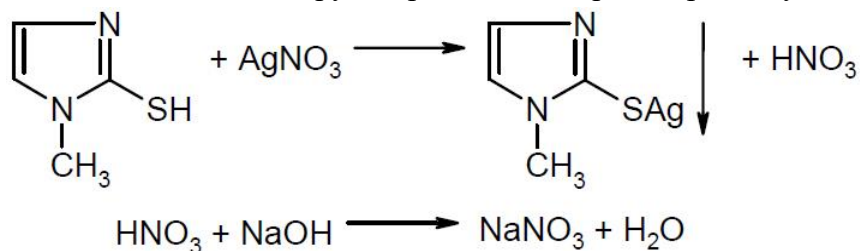


Мерказоліл (Mercazololum) Тіамазол (Tiamazololum)

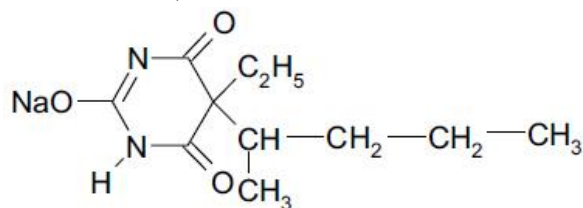


Опис. Білий або жовтуватий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, етанолі, хлороформі, мало розчинний в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія по заміснику, пряме титрування, індикатор - бромтимоловий синій. Метод полягає в утворенні солі при взаємодії з срібла нітратом. Еквівалентну кількість кислоти азотної титрують розчином натрію гідроксиду:

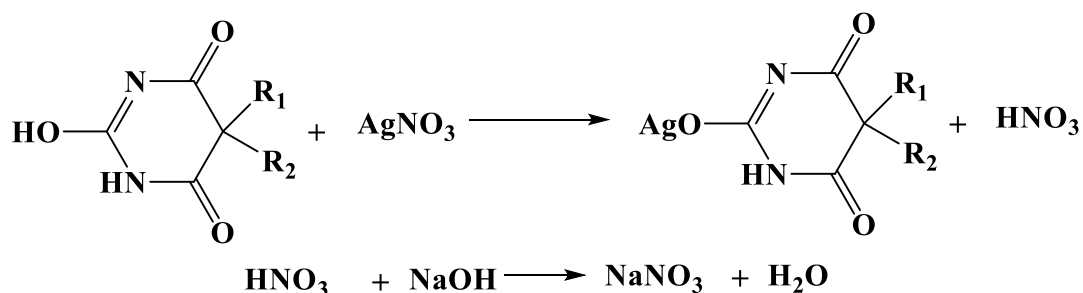


Етамінал-натрій – Aethaminalum-natrium
Nembutal, Pentobarbitalum Natrium

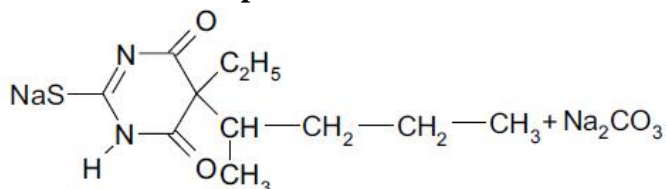


Опис. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак, який розчинний або легко розчинний у воді і спирті, практично не розчиняється в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія по заміснику. Метод заснований на утворенні солі срібла при взаємодії барбітала з розчином срібла нітрату в піридині, в результаті чого виділяється еквівалентна кількість кислоти азотної, яку відтитрують спиртовим розчином натрію гідроксиду, індикатор - тимолфталейн. Паралельно проводять контрольний дослід:



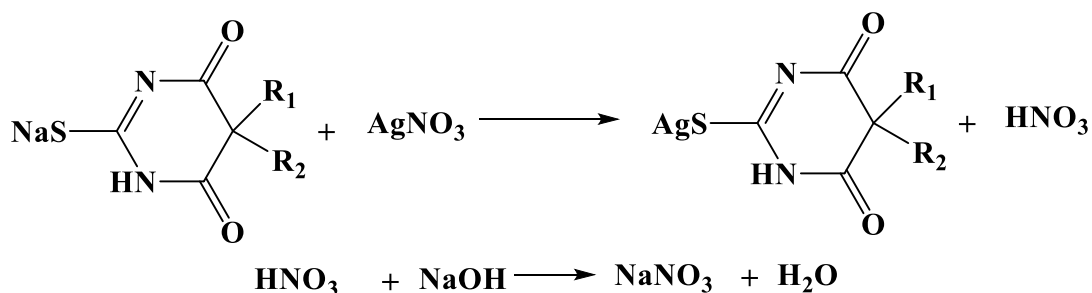
Тіопентал-натрій
Thiopentalum-natrium



Опис. Суха пориста маса жовтуватого кольору зі своєрідним запахом, яка розчинна або легко розчинна у воді і спирті, практично нерозчинна в ефірі.

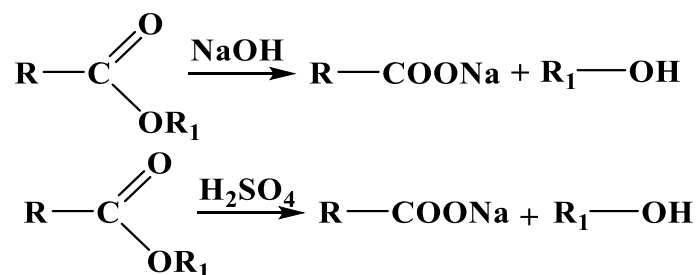
Кількісне визначення. Алкаліметрія по заміснику. Метод заснований на утворенні солі срібла при взаємодії барбітала з розчином срібла нітрату в піридині, в результаті чого виділяється еквівалентна кількість кислоти азотної, яку відтитрують спиртовим розчином натрію гідроксиду, індикатор - тимолфталейну.

Паралельно проводять контрольний дослід:



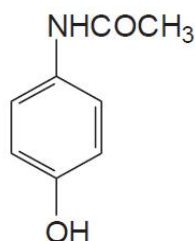
Ацидиметрія в поєднанні з гідролізом

Ацидиметрія в поєднанні з гідролізом у лужному або кислому середовищі лежить в основі кількісного визначення складних ефірів:



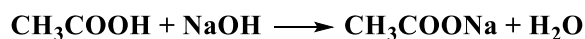
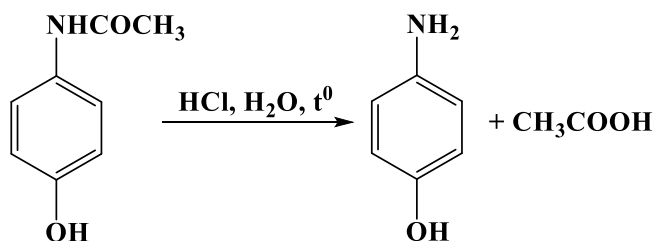
Приклад:

Парацетамол - Paracetamol, Paracetamol



Опис. Кристалічний порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті, дуже мало розчинний в метиленхлориді. Завдяки фенольному гідроксилу розчиняється в лугах.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування після кислотного гідролізу, індикатор - фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід:



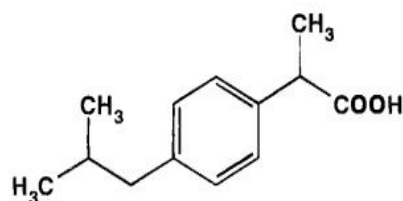
Титрування в змішаних розчинниках

Титрування в змішаних розчинниках, що складаються з води і органічних розчинників, застосовують тоді, коли препарат погано розчинний у воді або водні розчини мають слабо виражені кислотні (лужні) властивості.

Деякі лікарські речовини при розчиненні в змішаних розчинах змінюють кислотно-основні властивості. Підбираючи відповідні поєднання розчинників можна підвищувати кислотність або лужність розчинів і виконувати кількісне визначення ацидиметричним або алкаліметричним методом.

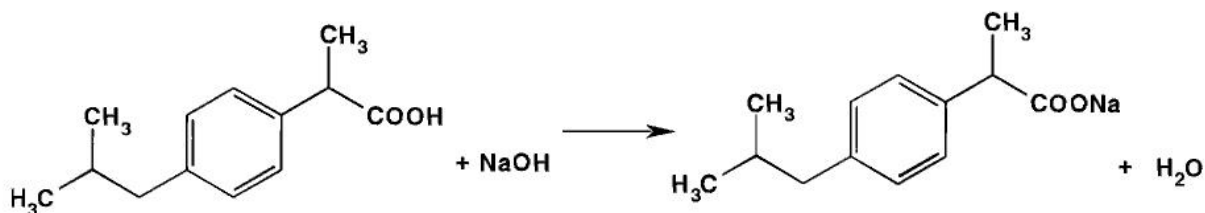
Приклад:

Ибупрофен – Ibuprofen

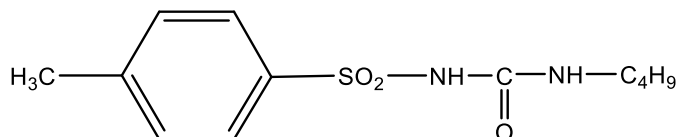


Опис. Біла або майже біла кристалічна речовина. Практично не розчинна в органічних розчинниках (етанолі, ефірі, хлороформі), малорозчинна в етилацетаті.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в середовищі попередньо нейтралізованого за фенолфталеїном етанолу.

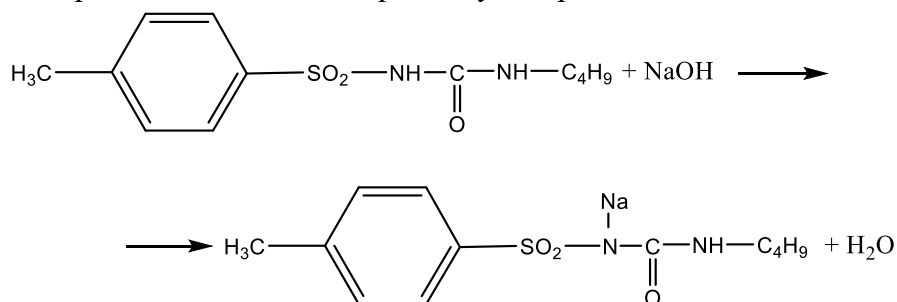


Бутамід – Butamidum, Tolbutamide

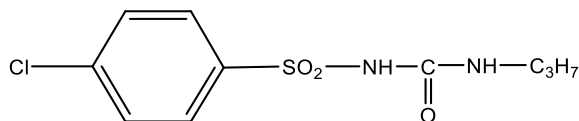


Опис. Білий кристалічний порошок без запаху або з легким запахом, гіркий на смак. Практично не розчиняється у воді, розчинний у 96% спирті, легко розчинний в ацетоні і хлороформі, малорастворим в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор - тимолфталеїну. Використовують кислотні властивості лікарської речовини, обумовлені наявністю сульфамідної групи. Розчинник - нейтралізований по тимолфталеїну, спирт етиловий:

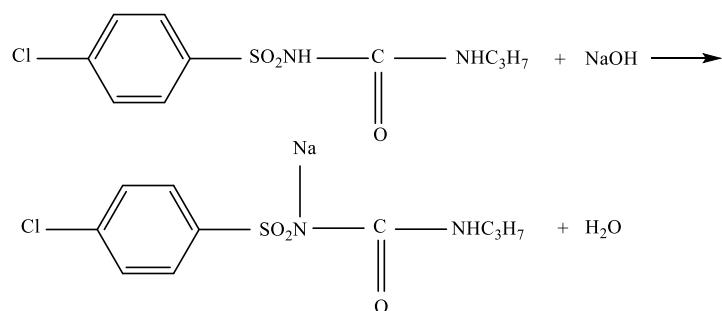


Хлорпропамід – Chlorpropamidum



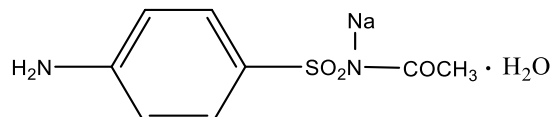
Опис. Білий кристалічний порошок без запаху і смаку. Практично не розчиняється у воді, розчинний у спирті, ацетоні, бензолі, хлороформі і розчинах лугів, мало розчинний в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в спирті. Індикатор - тимолфталеїн.



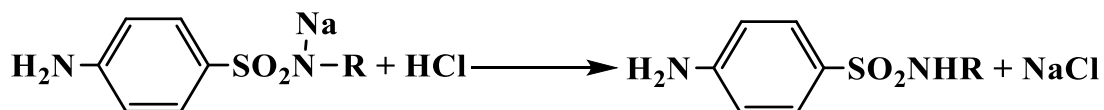
Сульфацил-натрій – Sulfaaculum-natrium

Альбуцид – Albucid-natrium

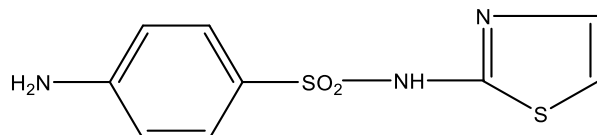


Опис. Білий, кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, практично не розчиняється в спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

Кількісне визначення. Натрієві солі сульфаніламідів можна титрувати кислотою хлористоводневою в спирто-ацетоновому середовищі, індикатор - метиловий оранжевий:

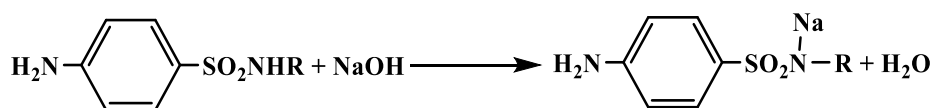


Норсульфазол – Norsulfazolum, Sulfathiazole



Опис. Білий, кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, практично не розчиняється в спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

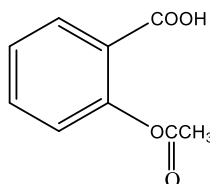
Кількісне визначення. Алкаліметрія. Метод заснований на кислотних властивостях водню в імідній групі. Кислотні форми титрують розчином лугу в присутності індикатора тимолфталейну:



Оскільки натрієва сіль легко гідролізується з утворенням лугу, то результати виходять занижені. Тому важливим є вибір розчинника (з урахуванням констант дисоціації). Норсульфазол з константою дисоціації

$10^{-7} - 10^{-8}$ розчиняють в водно-ацетонових розчинах або в спирті.

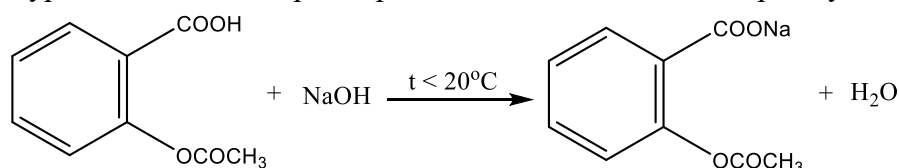
Ацетилсаліцилова кислота – Acidum acetylsalicylicum



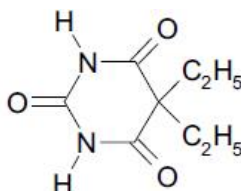
Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Лікарський засіб стійкий в сухому повітрі, у вологому поступово гідролізується з утворенням оцтової та саліцилової кислот. Малорозчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті, розчинний в ефірі, розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в нейтралізованому за фенолфталеїном етанолі:

При температурі вище 20 °С лікарська речовина може частково гідролізуватися.

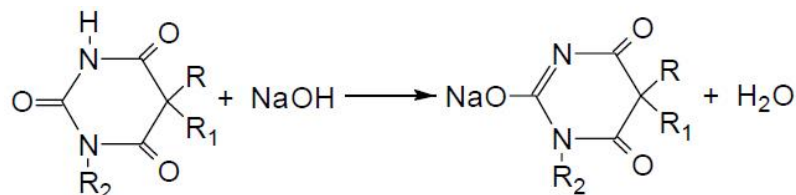


Барбітал – Barbitalum, Barbital

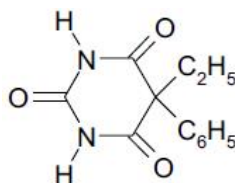


Опис. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Практично не розчинний або дуже малорозчинний у воді, розчинний або важко розчинний в спирті і інших органічних розчинниках, легко розчинний в розчинах лугів.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в водно-спиртовому середовищі. Наважку розчиняють в нейтралізованом за тимолфталеїном етанолі для поліпшення розчинності барбітала і зменшення гідролізу його солей:

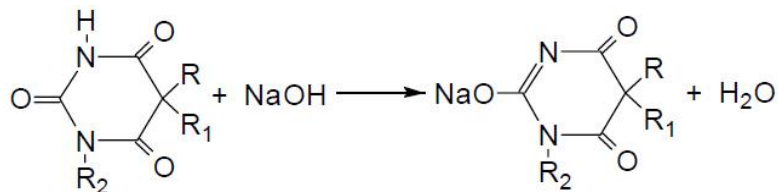


Фенобарбітал – Phenobarbitalum, Luminal



Опис. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Практично не розчинний або дуже малорозчинний в воді, розчинний або важко розчинний в спирті і інших органічних розчинниках, легко розчинний в розчинах лугів.

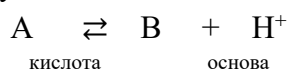
Кількісне визначення. Алкаліметрія в водно-спиртовому середовищі. Наважку розчиняють в нейтралізованом за тимолфталейном етанолі для поліпшення розчинності барбітала і зменшення гідролізу його солей:



Титрування в середовищі неводних розчинників (неводне титрування)

Метод кислотно-основного титрування в неводних розчинниках застосовується для кількісного визначення слабких кислот (барбітурати, сульфаніламідні препарати та ін.), слабких основ (кофеїн, резерпін та ін.), солей органічних основ (солі алкалоїдів і ін.). Цей метод дозволяє з великою точністю визначити вміст багатьох фармацевтичних препаратів, які при титруванні в водних розчинах не дають різких кінцевих точок титрування (КТТ).

Згідно протонної теорії Бренстеда і Лоурі, кислотою називається речовина, яка здатна віддавати протон (іон Гідрогену H^+), а основою - речовина, здатна приймати протон від кислоти. В основі цієї теорії лежить наступна схема взаємодії:



Реакція нейтралізації на основі цієї теорії розглядається як процес, що супроводжується переходом протона кислоти до основи.

Кислота і основа, молекули яких відрізняються вмістом протона, називаються сполученими, наприклад, H_2O і OH^- ; NH_4^+ і NH_3 ; CH_3COOH і CH_3COO^- .

Протонна теорія кислот і основ розширила межі кислотно-основних реакцій, показала, що сила кислот і основ залежить від природи розчинника, тобто від його здатності приймати або віддавати протон.

Під впливом наведених розчинників різко змінюються властивості різних речовин. Залежно від розчинника одна і та ж речовина може бути кислотою, основою або взагалі не проявляти кислотно-основних властивостей.

Сила кислоти або основи визначається ступенем їх взаємодії з розчинником.

За характером участі в кислотно-основному процесі розчинники поділяють на дві групи - апротонні і протолітичні.

Апротонні розчинники - це хімічні сполуки нейтрального характеру, молекули яких не іонізовані і не здатні ні віддавати, ні приєднувати протон. Апротонні розчинники не вступають у взаємодію з розчиненою речовиною. Це більшість вуглеводнів, наприклад, бензол, толуол, гексан, і їх галогенпохідні, наприклад хлороформ, тетрахлорметан, дихлоретан та ін. Апротонні розчинники часто додають до іонізуючих розчинників для придушення сольволізу (процес аналогічний гідролізу у водному середовищі) продукту нейтралізації, що дає можливість більш чітко встановити КТТ.

Протолітичні розчинники - хімічні сполуки, молекули яких здатні віддавати або приєднувати протони, вони беруть участь в кислотно-основному процесі. До них відносяться всі розчинники, що не належать до апротонних. Протолітичні розчинники поділяють на три групи:

- **амфіпротні (амфотерні)** - розчинники, які можуть як віддавати, так і приєднувати протони. Це спирти, кетони, нітрил і ін;

- **протогенні (кислі)** - розчинники, у яких здатність до віддачі протона значно перевищує здатність до його приєднання. Це мурашина, оцтова, пропіонова і інші кислоти. У кислих розчинниках, що відрізняються схильністю віддавати свої протони, іонізація за типом основ посилюється, тобто посилюються основні властивості аналізованої речовини;

- **протофільні (основні)** - розчинники основного характеру, що відрізняються яскраво вираженою спорідненістю до протону. У них акцепторні властивості по відношенню до протону переважають над донорними. До основних розчинників відносять рідкий аміак, піридин, диметилформамід, етилендіамін, діоксан і ін. В основних розчинниках, що відрізняються схильністю до приєднання протонів, іонізація за типом кислот посилюється, тобто посилюються кислотні властивості визначаємої речовини.

За характером впливу розчинників на відносну силу кислот, основ і солей і по їх здатності змінювати співвідношення в силі електролітів всі розчинники поділяються на дві групи - нівелюючі і диференційні. У нівелюючих розчинниках різні кислоти, основи та солі зрівнюються за своєю силою. В диференціюючих розчинниках виявляється значна різниця в силі електролітів (кислот, основ, солей).

Визначення вмісту основ і їх солей

Як правило, в цьому випадку в якості розчинника застосовують суху (вміст оцтової кислоти не менше 99,6%) або крижану (вміст оцтової кислоти не менше 98,0%) оцтову кислоту, яка посилює основні властивості слабких основ. Умови титрування в оцтовій кислоті значно поліпшуються при додаванні оцтового ангідриду, підвищує кислотність і діелектрична проникність середовища, а також апротонних розчинників (бензолу, дихлоретану, хлороформу), що знижують іонний добуток середовища.

Діелектрична проникність - фізична величина, що характеризує електричні властивості речовини і показує, у скільки разів сила взаємодії зарядів в даному середовищі менше сили їх взаємодії у вакуумі.

Як титранту використовують 0,1 М розчин хлорної кислоти HClO_4 в безводній оцтовій кислоті, так як хлорна кислота є найсильнішою кислотою в середовищі безводної оцтової кислоти: $K_a(\text{HClO}_4) = 1,6 \cdot 10^{-4}$; $K_a(\text{HCl}) = 1,4 \cdot 10^{-7}$.

Як індикатор частіше використовують 0,1% розчин кристалічного фіолетового в безводній оцтовій кислоті, який має перехід забарвлення при неводному титруванні:

фіолетовий ($\text{pH} > 7$) \rightarrow синьо-зелений ($\text{pH} = 7$) \rightarrow жовтувато-зелений колір ($\text{pH} < 7$)

Аналіз дуже слабких основ з $\text{p}K_b > 12$ не може проводитися в безводній оцтовій кислоті з достатньою точністю, так як посилення основних властивостей речовин недостатньо велике. У оцтовому ангідриді такі основи значно збільшують свою силу, тому оцтовий ангідрид використовують як розчинник для дуже слабких основ. Для отримання більш чіткого переходу забарвлення індикатора титрування краще проводити після висушування препаратів до постійної маси і, крім того, додавати апротонний розчинник - бензол.

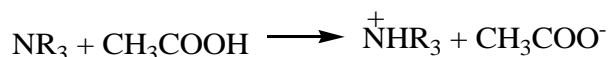
Кількісне визначення солей (крім солей галогеноводневих кислот) проводиться за тим же принципом, що і визначення основ, так як кислоти (фосфорна, молочна, виннокам'янна (винна, тартратна) та ін.), що утворюють дані солі, в безводній оцтовій кислоті не проявляють кислотних властивостей.

Титрування в безводній оцтовій кислоті хлорною кислотою солей галогеноводневих кислот, а також солей четвертинних амонієвих основ (галогенідів) проводять в присутності ацетату окисної ртуті. При цьому галогенід-іон зв'язується в малодисоційоване з'єднання HgHal_2 і заміщується еквівалентною кількістю ацетат-іона.

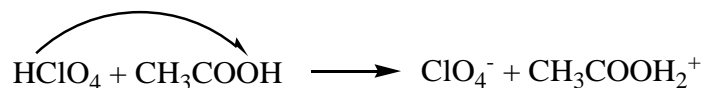
При кількісному визначенні лікарських речовин в розчинах для ін'єкцій методом неводного титрування необхідно попередньо видалити воду. Це досягається випарюванням на водяній бані або нагріванням з оцтовим ангідридом (при цьому вода перетворюється в оцтову кислоту).

Загальна схема визначення основ і солей негалогеноводневих кислот:

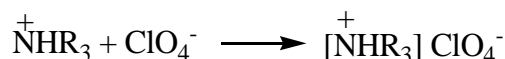
1. Під дією неводного розчинника (наприклад, безводної оцтової кислоти) посилюються основні властивості визначаємої речовини:



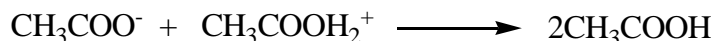
2. В розчині титранту (0,1 М розчин хлорної кислоти в безводній оцтовій кислоті) оцтова кислота проявляє властивості основи, тобто приймає протон від більш сильної кислоти - хлорної:



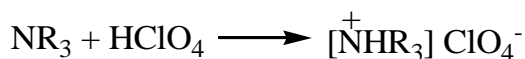
3. Взаємодія визначаємої речовини з титрантом (основне рівняння):



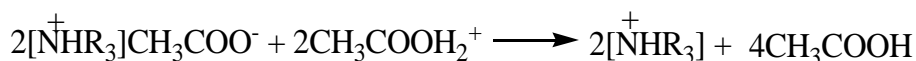
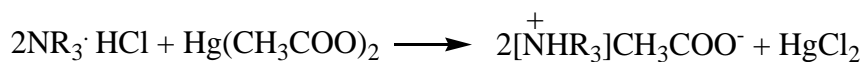
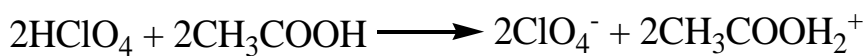
4. В процесі титрування також відбувається реакція нейтралізації ацетат-іонів (обумовлюють в безводній оцтовій кислоті лужність розчину) іонами ацетону (обумовлюють кислотність розчину). Як видно з наступного рівняння утворюються молекули того розчинника, в середовищі якого протікає реакція:



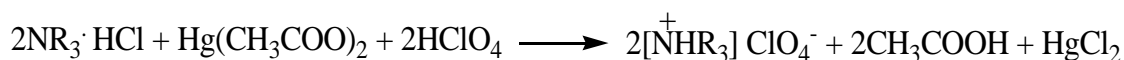
Загально:



Загальна схема титрування солей галогенпохідних кислот:



Сумарно:



Неводне титрування галогенводнів може бути виконано без додавання ацетату ртуті, якщо в якості протогених розчинників використовувати суху мурашину кислоту в присутності оцтового ангідриду.

Визначення кислот

Визначаємі речовини - карбонові кислоти, амінокислоти, барбітурати, алкалоїди теобромін і теофілін, сульфаніламідні препарати, феноли та інші сполуки.

Розчинники основного характеру: диметилформамід, піридин, бутиламін, етилендіамін.

Титранти - 0,1 М розчин гідроксиду натрію в суміші метанолу і бензолу;

0,1 М розчини метилат лужних металів (натрію, калію, літію);

0,1 М розчин гідроксиду тетрабутиламонію.

Індикатор - найчастіше тимоловий синій (титрують від жовтого до синього забарвлення). КТТ можна також встановлювати потенціометрично.

Неводні розчинники основного характеру посилюють кислотні властивості слабких кислот і амфотерних сполук.

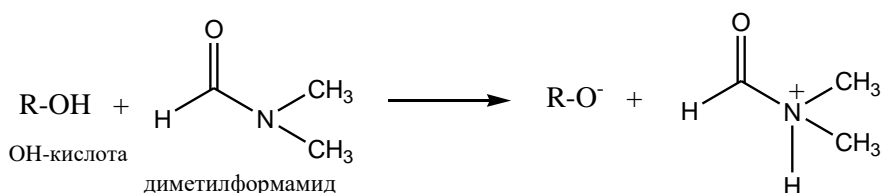
Одним з кращих розчинників є диметилформамід, так як він має високу діелектричну проникність, доступний, мало леткий. Він містить кислі домішки, тому його нейтралізують безпосередньо перед титруванням. Але цей розчинник не підходить для титрування дуже слабких кислот (феноли, стрептоцид). Для таких кислот використовують розчинник з більш сильними основними властивостями - етилендіамін, н-бутиламін.

Вибір титранту також визначається силою титруємої кислоти. Так, в разі титрування більш сильних кислот (наприклад, барбітал, фенобарбітал) в якості титранту використовують 0,1 М розчин гідроксиду натрію в суміші метанолу і бензолу, а дуже слабких кислот (гексобарбітал) - 0,1 М розчин метилат натрію. При цьому користуються правилом: кислота (H_2O або CH_3OH), яка утворюється при титруванні основою ($NaOH$ або CH_3ONa відповідно), повинна бути значно слабкіше, ніж титрована кислота (визначена речовина). Метанол - слабша кислота, ніж вода. Тому в разі визначення гексобарбітала, який є дуже слабкою кислотою, потрібно використовувати титрант, який дає в результаті реакції метанол (а не більш сильну кислоту - воду), тобто 0,1 М розчин метилат натрію (титрант).

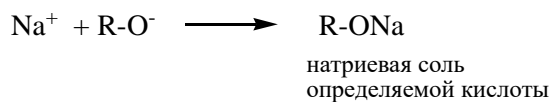
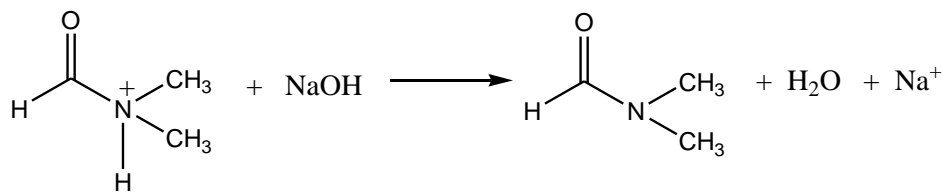
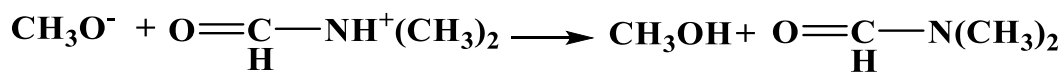
Титрування в основних розчинниках необхідно проводити в ретельно закритому посуді для титрування або в атмосфері інертного газу для виключення впливу вуглекислого газу, що міститься в повітрі.

Загальна схема титрування:

1. Під дією основного розчинника (наприклад, диметилформаміду), здатного приєднати протон, відбувається посилення кислотних властивостей визначається кислоти:

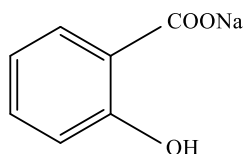


2. При титруванні розчином гідроксиду натрію в суміші метанолу і бензолу утворюються диметилформамід, вода і іон натрію, який з аніоном визначається кислоти утворює її натрієву сіль:



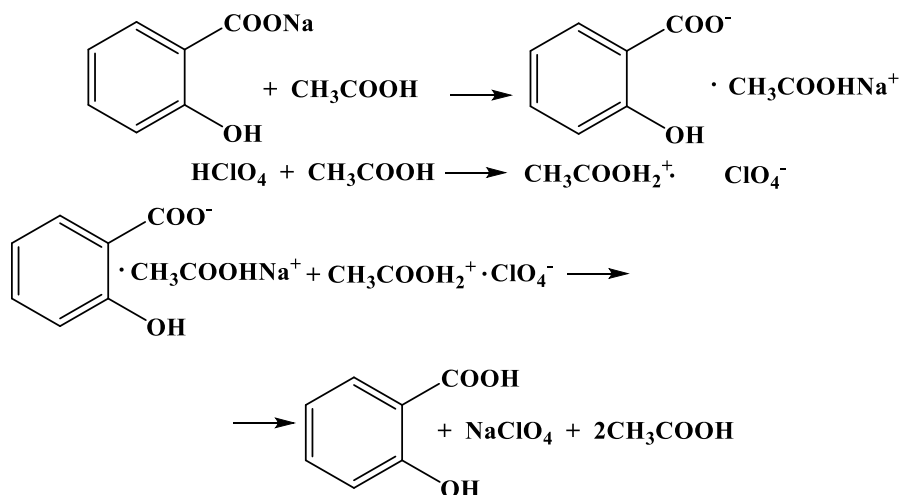
Приклад:

Натрія саліцилат -- Natrii salicylas

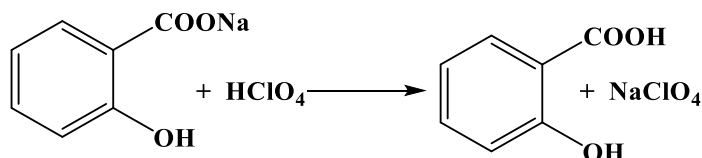


Опис. Кристалічний порошок білого кольору, або дрібні безбарвні кристали, або блискучі пластівці. Легко розчинний у воді, помірно розчинний в 96% спирті.

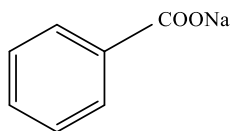
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор - нафтолбензеїн:



Сумарно:

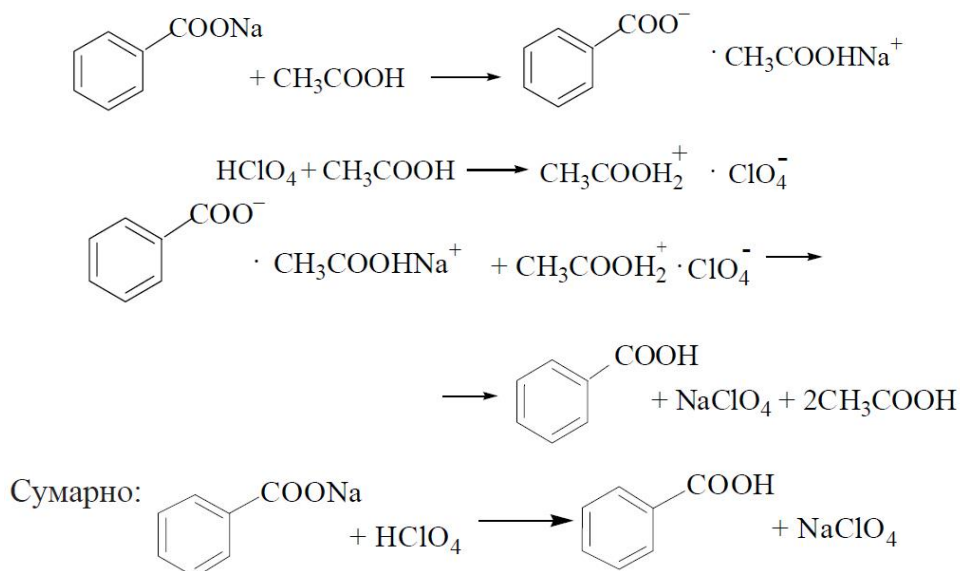


Натрію бензоат – Natrii benzoas, Natrium benzoicum

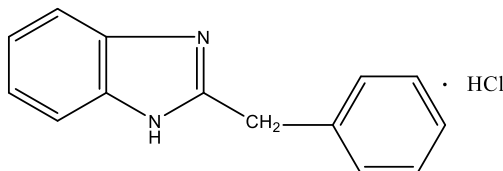


Опис. Кристалічний або гранульований порошок або пластівці білого кольору, слабо гігроскопічний. Легко розчинний у воді, помірно розчинний у спирті 90% -вому.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн:

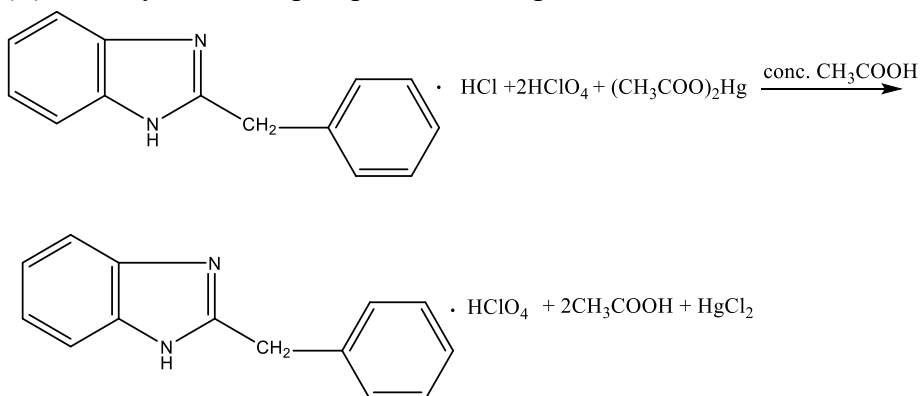


Дибазол – Dibazolium



Опис. Білий, іноді з ледь сірим або жовтуватим відтінком, кристалічний порошок, гірко-солоний на смак. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів, важко розчинний у воді, легко розчинний у спирті і важко розчинний в хлороформі, розчинний в ацетоні, практично не розчинний в ефірі.

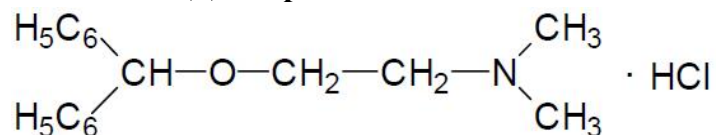
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату, індикатор - кристалічний фіолетовий:



Паралельно проводять контрольний дослід.

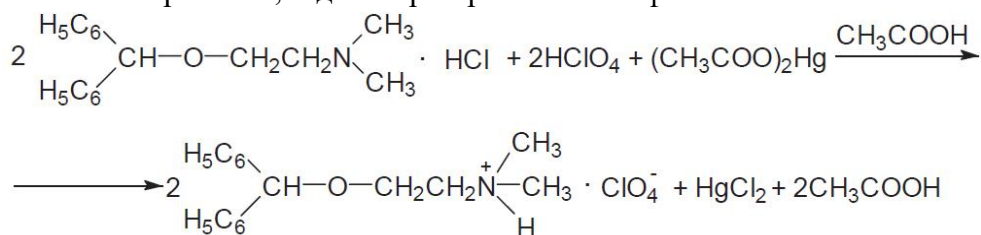
Дифенгідраміна гідрохлорид – Diphenhydramini hydrochloridum

Димедрол – Dimedrolum

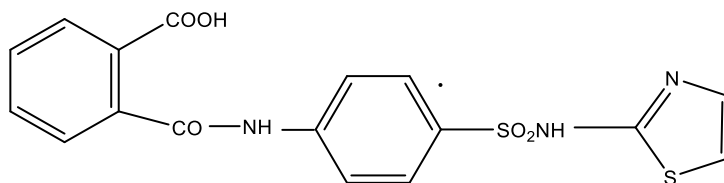


Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі. Лікарський засіб розчиняють в кислоті оцтовій льодяній, додають розчин ртуті (II) ацетату (для зв'язування хлороводню) і титрують розчином кислоти перхлоратної в кислоті оцтовій льодяній до зеленувато-блакитного забарвлення, індикатор - кристалічний фіолетовий:

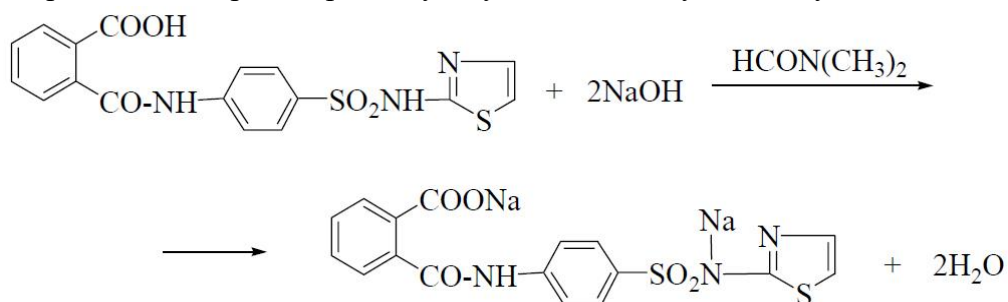


Фталазол – Phthalazolum, Phthalylsulfathiazole

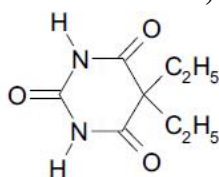


Опис. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок, який практично не розчиняється у воді, ефірі і хлороформі, дуже малорозчинний в спирті, розчинний у водних розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі, індикатор - тимолової синій. Лікарський засіб розчиняють в диметилформаміді, нейтралізованому з тимоловим синім, титрують розчином натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу:

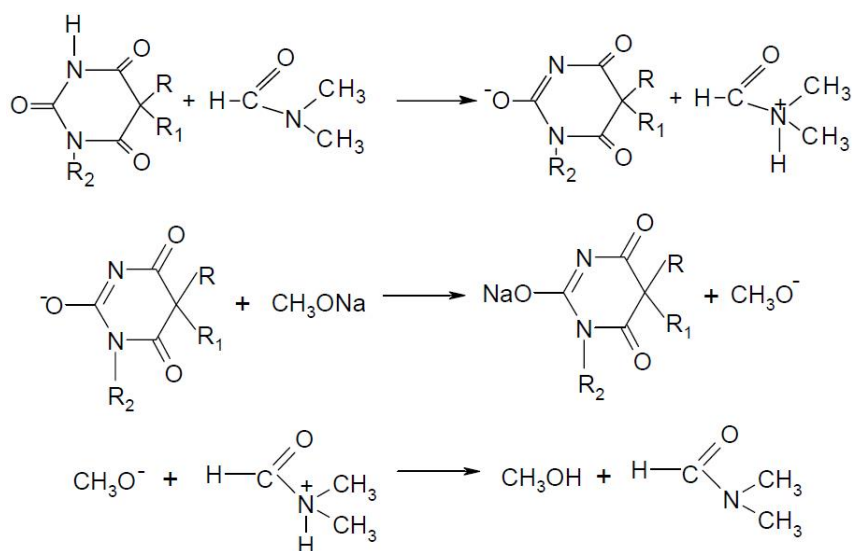


Барбітал – Barbitalum, Barbital

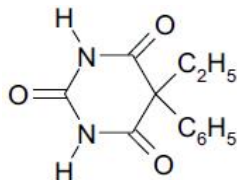


Опис. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Практично не розчинний або дуже малорозчинний в воді, розчинний або важко розчинний в спирті і інших органічних розчинниках, легко розчинний в розчинах лугів.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі. Наважку субстанції розчиняють в диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізованих з тимоловим синім (підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію Метилат або розчином натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу, індикатор - тимолової синій:

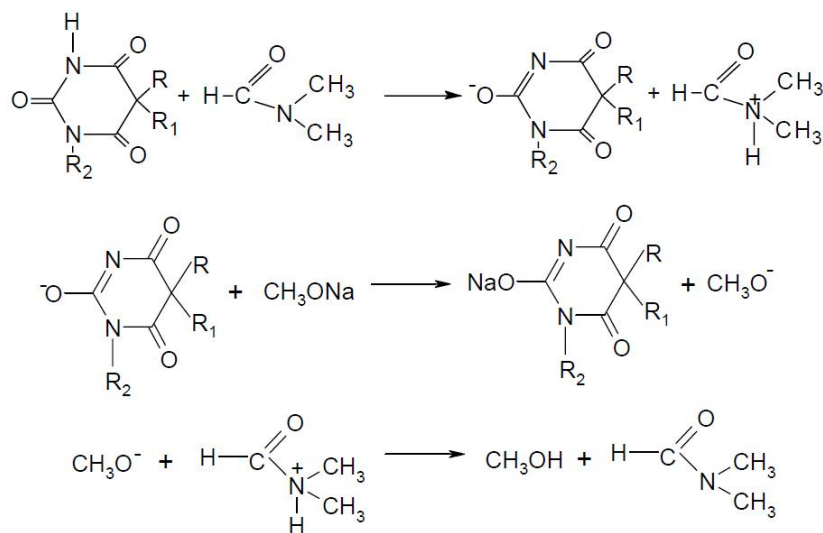


Фенобарбітал – Phenobarbitalum, Luminal

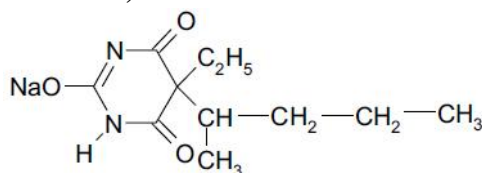


Опис. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Практично не розчинний або дуже малорозчинний в воді, розчинний або важко розчинний в спирті і інших органічних розчинниках, легко розчинний в розчинах лугів.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі. Наважку субстанції розчиняють в диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізованому з тимоловим синім (підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію метилату або розчином натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу, індикатор - тимолової синій:

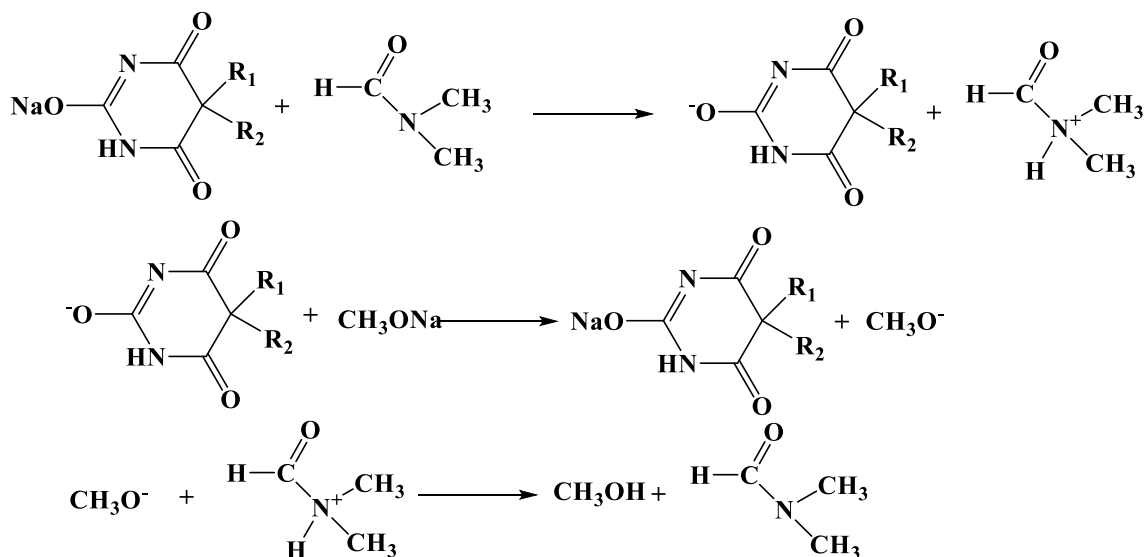


**Етамінал – натрій - Aethaminalum-natrium
Nembutal, Pentobarbitalum Natrium**



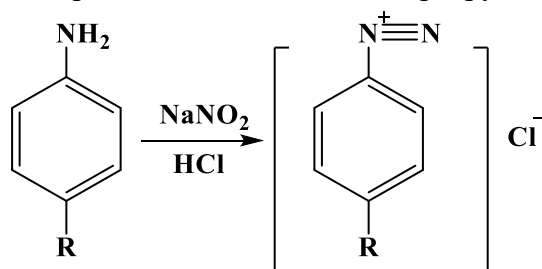
Опис. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак, який розчинний або легко розчинний у воді і спирті, практично не розчиняється в ефірі.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі. Наважку субстанції розчиняють в диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізованому за тимоловим синім (підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію метилату або розчином натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу, індикатор - тимолової синій:



II. ВИЗНАЧЕННЯ АМІННОГО АЗОТУ В СПОЛУКАХ, ЩО МІСТЯТЬ ПЕРВИННУ АРОМАТИЧНУ АМІНОГРУПУ (НІТРИТОМЕТРІЯ)

Нітритометричне титрування застосовують для кількісного визначення сполук, які містять первинну або вторинну ароматичну аміногрупу, для визначення гідразидів, а також ароматичних нітросполук після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи.



Титрант - 0,1 М розчин натрію нітриту;

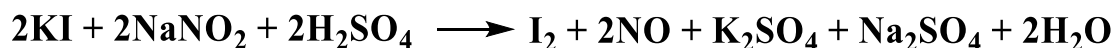
Середовище – кислота хлористоводнева розбавлена;

Спосіб титрування - прямий;

Титрування натрію нітритом проводять повільно, так як утворення солі діазонію йде в часі.

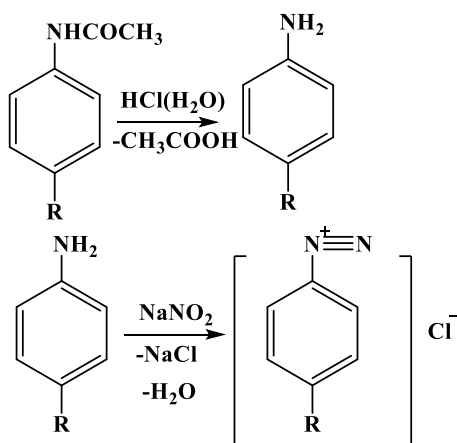
У реакційну середу для стабілізації солі діазонію додають калію бромід (сіль діазонію дуже нестійка), а титрування проводять при температурі нижче кімнатної. Охолодження реакційної суміші дозволяє уникнути втрат азотної кислоти і запобігти розкладанню солей діазонію.

В якості індикаторів використовують внутрішні і зовнішні; точка еквівалентності встановлюється також методом потенціометрії (R = H). Як індикатор використовують тропеолін 00 (внутрішній) або йодкрахмальний папір (зовнішній).



Точку еквівалентності також встановлюють потенціометрично.

При визначенні ацильних похідних ароматичних амінів попередньо проводять кислотний гідроліз:

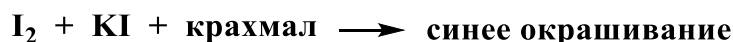
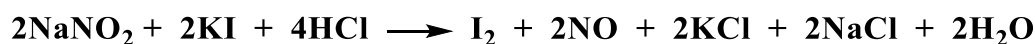


Індикація заснована на окислювальних властивостях титранту - нітриту натрію.

Застосовуються:

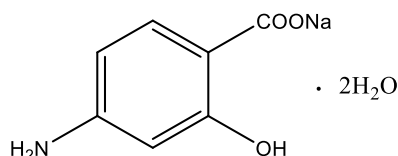
1. **Внутрішні індикатори:** тропеолін 00 (зміна забарвлення від червоного до безбарвного (жовтої), внаслідок окислення тропеоліну 00), нейтральний червоний (від червоно-фіолетового до синього);

2. **Зовнішній індикатор** - йодкрахмальний папір: крапля аналізованої суміші наноситься на йодкрахмальний папір.



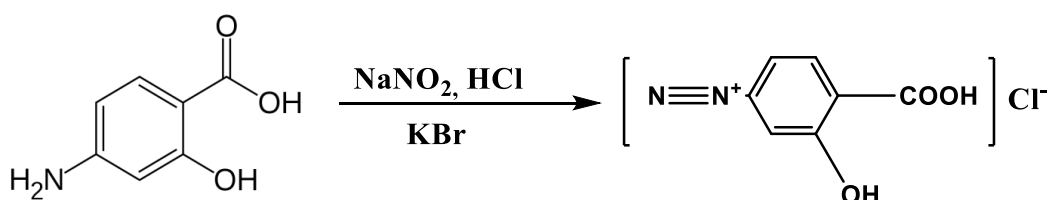
Приклад:

Натрія p-аміносаліцилат – Natrii para-aminosalicylas



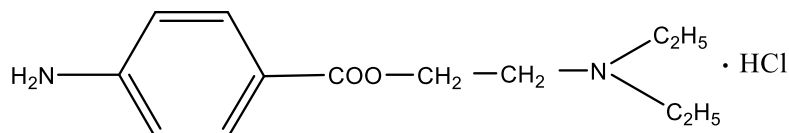
Опис. Білий, іноді з ледь жовтуватим або рожевим відтінком дрібнокристалічний порошок. Водні розчини при стоянні темніють. Легко розчинний у воді, важко розчинний в спирті. Розкладається при температурі 80 ° С, тому розчин не можна стерилізувати методом нагріву.

Кількісне визначення. Нітритометрія із зовнішнім індикатором (йодкрахмальна папір):



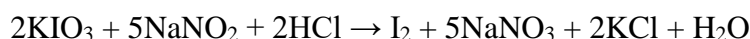
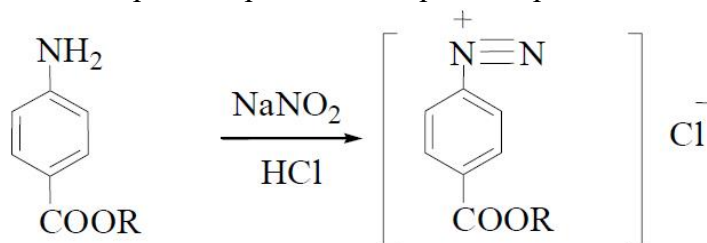
Прокаїна гідрохлорид – Procaini hydrochloridum

Новокаїн – Novocainum



Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Мовою викликає відчуття оніміння. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96% спирті, практично не розчиняється в ефірі.

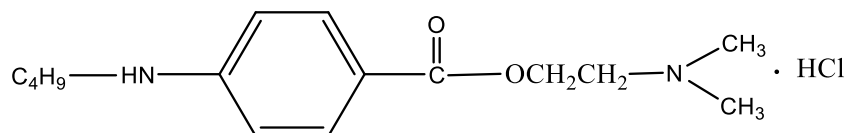
Кількісне визначення. Нітритометрія, індикатор – йодкрахмальний папір:



Паралельно проводять контрольний дослід.

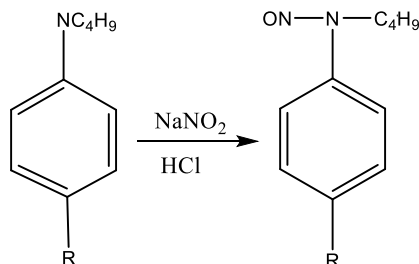
У разі застосування внутрішніх індикаторів використовують нейтральний червоний або тропеолін-00 в суміші з метиленовим синім.

Дикаїн – Dicainum
Tetracaini hydrochloridum

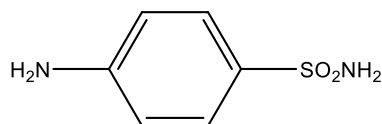


Опис. Білий кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді і спирті, важко розчинний в хлороформі, практично не розчиняється в ефірі.

Кількісне визначення. Нітритометрія із зовнішнім або внутрішнім індикатором:

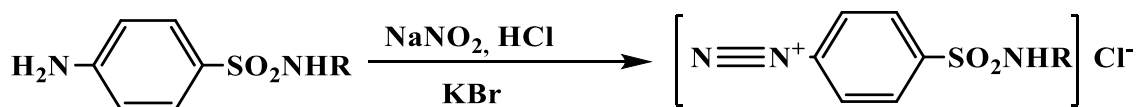


Стрептоцид – Streptocidum, Sulfanilamide



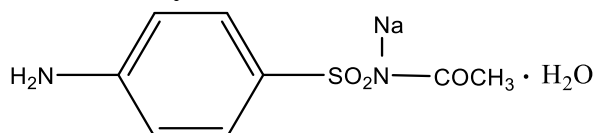
Опис. Білий кристалічний порошок без запаху. Мало розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, в розведеної хлористоводневої кислоти, розчинах натрію гідроксиду, ацетоні, важко розчинний в спирті, практично не розчиняється в ефірі і хлороформі.

Кількісне визначення. Нітритометрія із зовнішнім або внутрішнім індикатором:



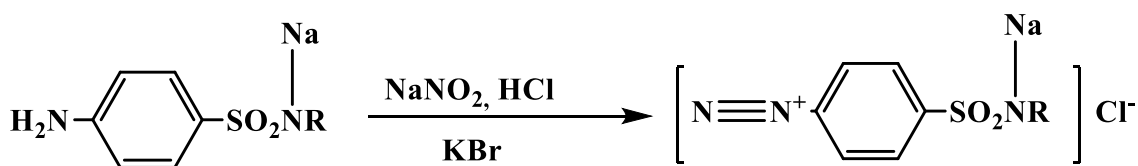
Сульфацил-натрій – Sulfacylum-natrium

Альбуцид – Albucid-natrium

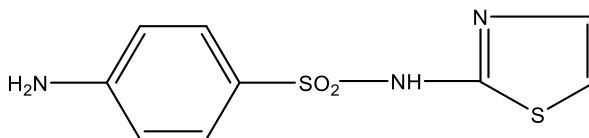


Опис. Білий, кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, практично не розчиняється в спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

Кількісне визначення. Нітритометрія з зовнішнім або внутрішнім індикатором:



Норсульфазол – Norsulfazolum, Sulfathiazole

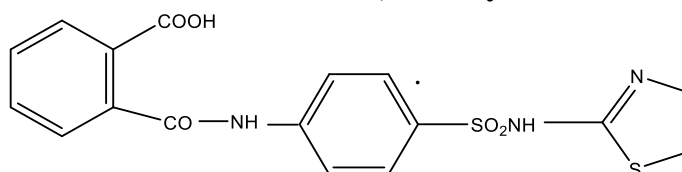


Опис. Білий, кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, практично не розчиняється в спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

Кількісне визначення. Нітритометрія із зовнішнім або внутрішнім індикатором:

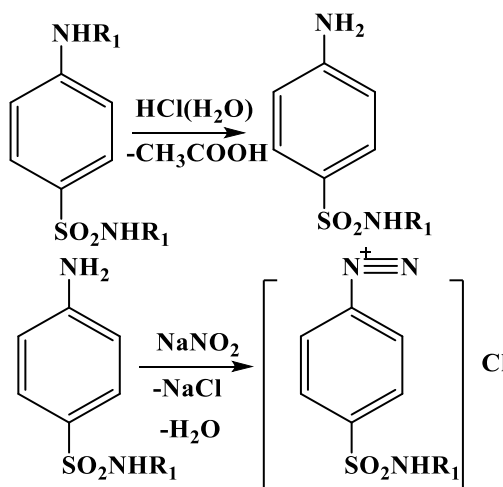


Фталазол – Phthalazolum, Phthalylsulfathiazole

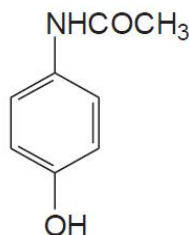


Опис. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок, який практично не розчиняється у воді, ефірі і хлороформі, дуже малорастворим в спирті, розчинний у водних розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

Кількісне визначення. Нітритометрія після гідролізу в кислому середовищі, пряме титрування, індикатор - йодкрохмальний папір:

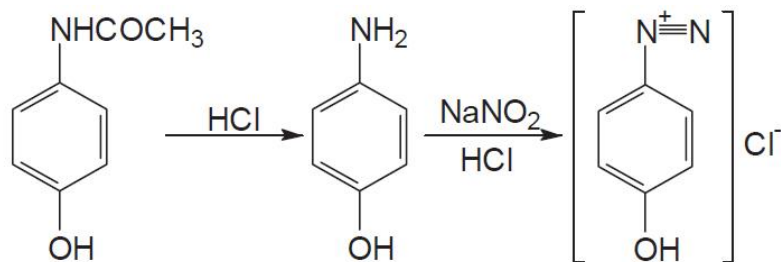


Парацетамол – Paracetamol, Paracetamol

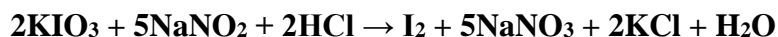


Опис: Кристалічний порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті, дуже мало розчинний в метіленхлориді. Завдяки фенольному гідроксилу розчиняється в лугах.

Кількісне визначення. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, пряме титрування, індикатор - йодкрохмальний папір:



Точку еквівалентності визначають по посинінню йодкрохмального паперу від надлишкової краплі титранту:



III. МЕТОДИ РЕДОКСИМЕТРІЇ

У методах редоксиметрії використовують реакції окислення-відновлення, пов'язані з переходом електронів від одного іона до іншого. Речовина, що втрачає електрони, в цих реакціях є відновником, а яка отримує - окислювачем. Уявити напрямок окисно-відновної реакції можна, знаючи кількісну характеристику відносної сили окислювально-відновної системи. Такою характеристикою є величина окислювально-відновного потенціалу.

Величина окислювальних потенціалів різних пар залежить не тільки від сили окислювача і відновника, а й від відношення їх концентрацій (активностей). Для отримання порівнянних результатів створюють однакові концентрації, в загальному випадку рівні одиниці. Отримувані при цьому окисні потенціали називаються стандартними окислювально-відновними потенціалами.

При виборі окислювача або відновника, використовуваного як титрований розчин, необхідно враховувати стандартний потенціал пари: окислювач-відновник.

Чим більше стандартний потенціал пари, тим сильнішим окислювачем є її окислена форма і тим слабшим відновником - відновлена форма.

Стандартні окислювально-відновні потенціали (E^0).

| Вища ступінь окислення | Кількість електронів | Нижча ступінь окислення | E^0 |
|---|----------------------|---|--------|
| $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ | 2 | 2SO_4^{2-} | +2,9 |
| $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+$ | 2 | $2\text{H}_2\text{O}$ | +1,77 |
| Ce^{4+} | 1 | Ce^{3+} | +1,44 |
| $2\text{BrO}_3^- + 12\text{H}^+$ | 10 | $\text{Br}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ | +1,52 |
| $\text{MnO}_4^- + 8\text{H}^+$ | 5 | $\text{Mn}^{2+} + 4\text{H}_2\text{O}$ | +1,45 |
| $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} + 14\text{H}^+$ | 6 | $2\text{Cr}^{3+} + 7\text{H}_2\text{O}$ | +1,33 |
| $2\text{JO}_3^- + 12\text{H}^+$ | 10 | $\text{J}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ | +1,19 |
| $\text{NO}_3^- + 4\text{H}^+$ | 1 | $\text{NO} + \text{H}_2\text{O}$ | +0,99 |
| $\text{NO}_2 + 3\text{H}^+$ | 3 | $\text{NO} + 2\text{H}_2\text{O}$ | +0,96 |
| J_2 | 2 | 2J | +0,536 |
| $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$ | 2 | $2\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ | +0,009 |

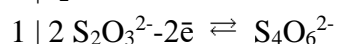
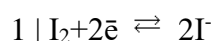
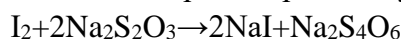
На величину окисно-відновного потенціалу впливає концентрація протонів водню (рН середовища). До методів редоксиметрії відносять: бромометрію (бромато)-метрію, йодометрію, перманганатометрію, дихроматометрію, цериметрію.

В аналітичній практиці використовують як прямий, так і зворотній способи титрування.

Приклад:

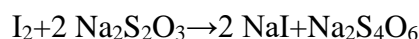
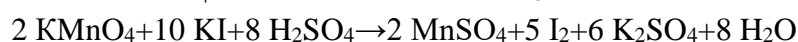
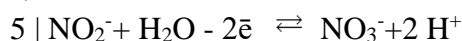
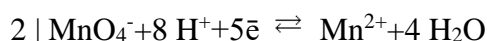
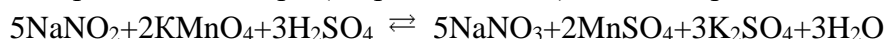
1. Метод прямого титрування:

В основу кількісного визначення йоду покладена його окислювальна здатність. Йод є слабким окислювачем, його титрують розчином натрію тіосульфату, який при цьому окислюється до натрію тетратіонату.



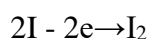
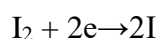
2. Метод зворотного титрування:

Згідно з вимогами Державної фармакопеї кількісне визначення натрію нітриту проводиться методом перманганатометрії (зворотній спосіб) з йодометричним закінченням:

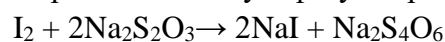


Йодометрія

Йодометрія - метод, заснований на окислювальних властивостях йоду і відновлювальних властивостях йодид-іонів:



Титрант - розчин йоду (індикатор - крохмаль) використовують для прямого титрування неорганічних і органічних речовин, здатних окислюватися або утворювати з йодом продукти приєднання або заміщення. Використовують також зворотне йодометричне титрування. При цьому надлишок йоду титрують 0,1 М розчином тіосульфату натрію:

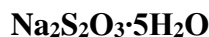


Відновлювальні властивості йодиду калію використовують для кількісного визначення речовин, що володіють окисними властивостями. Виділену еквівалентну кількість йоду відтитрують тіосульфатом натрію.

Використовують також поєднання реакцій заміщення (отримання нерозчинних у воді моно-, ди- і трійодпохідних) і зворотньої йодометрії. Йодпохідні відфільтровують, а у фільтраті визначають надлишок титруваного розчину йоду.

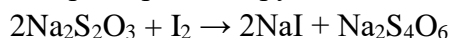
Препарати, які визначаються йодометрично:

Натрію тіосульфат – Natrii thiosulfas

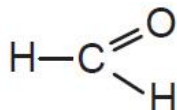


Опис. Кристали безбарвні, прозорі. У сухому повітрі вивірюється, у вологому - злегка розпливається. Дуже легко розчиняється у воді, практично не розчиняється в 96% спирті.

Кількісне визначення. Йодометрія, пряме титрування, індикатор - крохмаль:

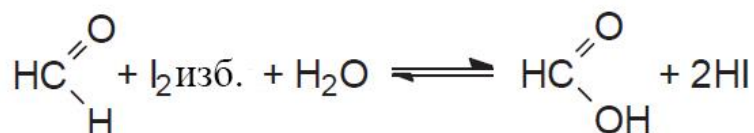


Формальдегіду розчин (35%) - Formaldehydi solutio (35 per centum)

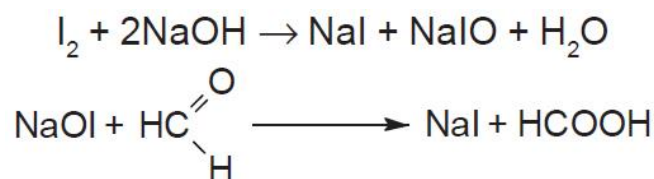


Опис. Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96% спиртом. При зберіганні може мутніти за рахунок полімеризації з утворенням параформа. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор - метиловий спирт (до 15%).

Кількісне визначення. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор - крохмаль:



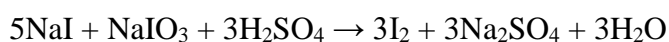
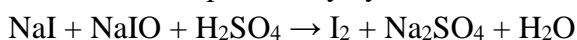
Кислота йодистоводородна, яка утворюється в результаті реакції, може відновлювати кислоту мурашину до формальдегіду, тому окислення формальдегіду розчином йоду проводять у лужному середовищі:



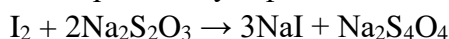
Паралельно може відбуватися реакція диспропорціонування:



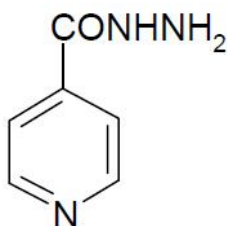
Після завершення реакції окислення в реакційну суміш додають кислоту сульфатну:



Надлишок йоду відтитрують натрієм тіосульфатом:

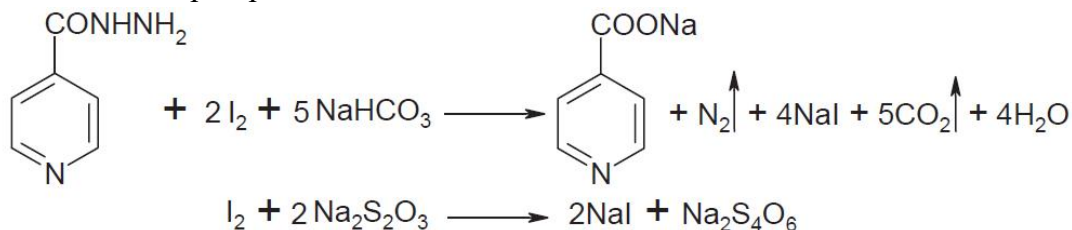


Ізоніазид – Isoniazidum



Опис. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, важко розчинний в спирті, дуже мало розчинний в хлороформі, практично не розчиняється в ефірі.

Кількісне визначення. Йодометрія в присутності натрію гідрокарбонату, зворотне титрування, індикатор - крохмаль:



Паралельно проводять контрольний дослід.

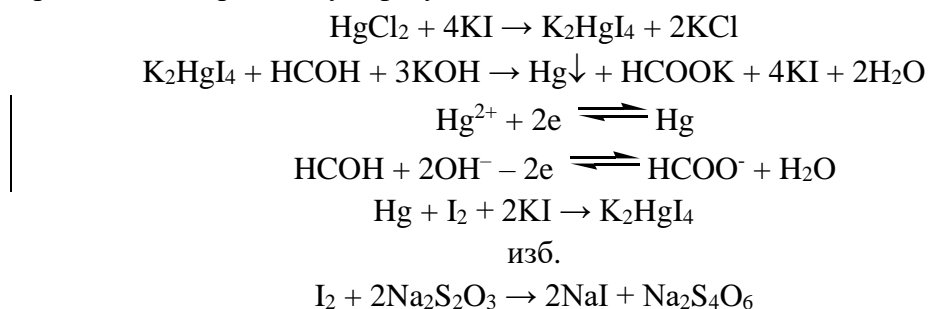
Ртуті дихлорид - *Hydrargyri dichloridum*

HgCl_2

Опис. Кристалічний порошок білого кольору або білі або безбарвні кристали, або важка кристалічна маса. Розчинний у воді, ефірі і гліцерині, легко розчинний в 96% спирті. Плавиться при нагріванні і випаровується при прожаренні (випробування проводять під тягою).

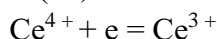
Водні розчини мають кислу реакцію середовища внаслідок утворення комплексної кислоти $\text{H}[\text{HO}^*\text{HgCl}_2]$.

Кількісне визначення. Ртуті дихлорид визначають кількісно методом йодометрії. До водного розчину ртуті дихлориду додають надлишок калію йодиду і відновлюють отриманий комплекс розчином формальдегіду в лужному середовищі. Калію йодид необхідний для того, щоб в лужному середовищі не утворився нерозчинний оксид ртуті. Потім розчин підкислюють, додають надлишок титруваного розчину йоду. Надлишок йоду, який не вступив в реакцію, відтитрують розчином натрію тіосульфату:



Цериметрія

Цериметрія заснована на застосуванні титруваного розчину солей церію (IV), які в кислому середовищі відновлюються до церію (III)

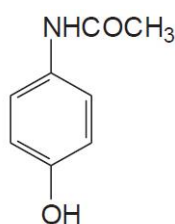


Сполуки церію (IV) володіють стійкістю титрованих розчинів як при кімнатній температурі, так і при нагріванні до 100 °C і вище.

Препарати, які визначаються цериметрично

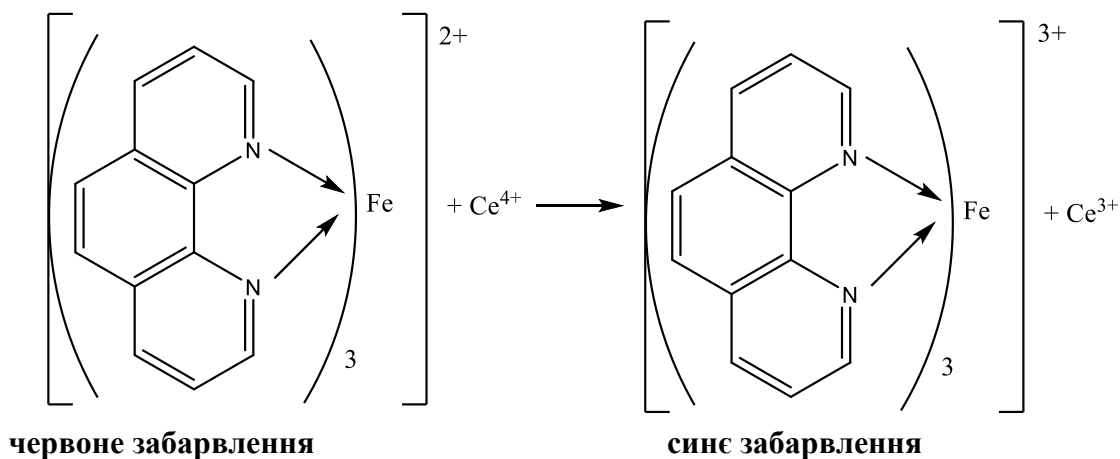
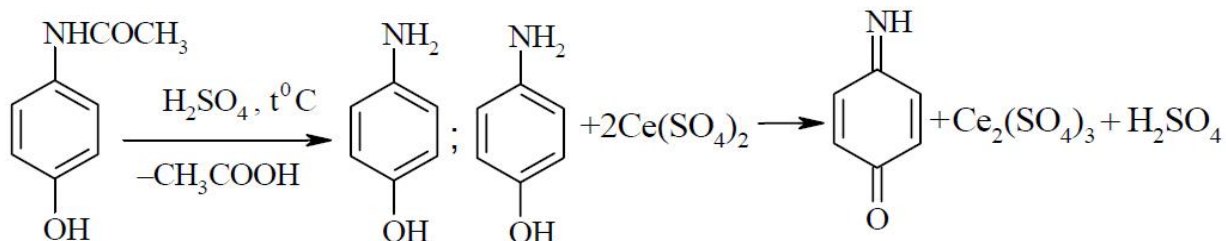
Парацетамол - *Paracetamololum*

Paracetamol

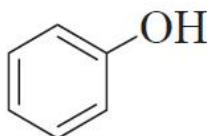


Опис. Кристалічний порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у 96% спирті, дуже мало розчинний в метиленхлориді. Завдяки фенольному гідроксилу розчиняється в лугах.

Кількісне визначення. Цериметрично після попереднього гідролізу субстанції кислотою сірчаною розведеною. Утворений п-амінофенол титрують розчином церію (IV) сульфату, індикатор - ферроїн. Паралельно проводять контрольний дослід:

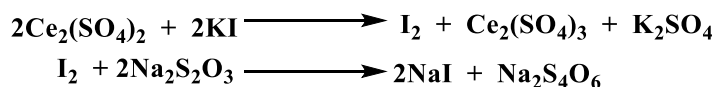
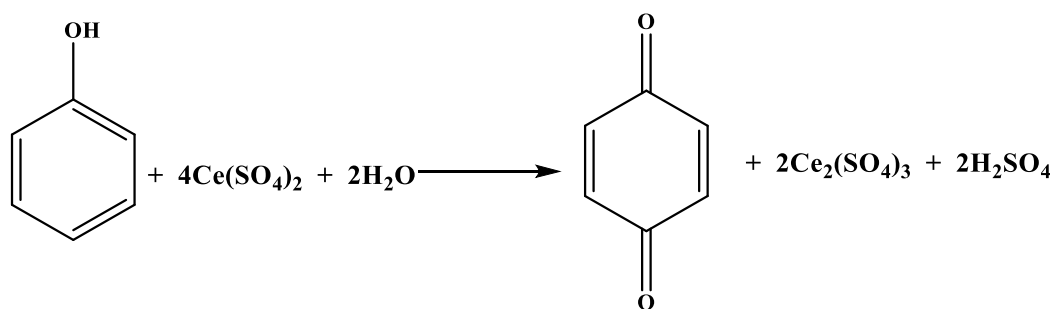


Фенол – Phenolum



Опис. Безбарвні, блідо-рожеві або блідо-жовті кристали або кристалічна маса, яка розпливається на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний в 96% спирті, гліцерині, метиленхлориді і в оліях. У розчинах лугів і аміаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабокисла. При додаванні невеликої кількості води до кристалічному фенолу він переходить в рідину внаслідок утворення гідрату $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, плавиться при 16°C .

Кількісне визначення. Для кількісного визначення фенолу може бути використаний цериметричний метод. Він заснований на окисненні фенолу надлишком 0,1 М розчину сульфату церію (IV) в кислому середовищі при нагріванні до $70\text{-}80^\circ\text{C}$:

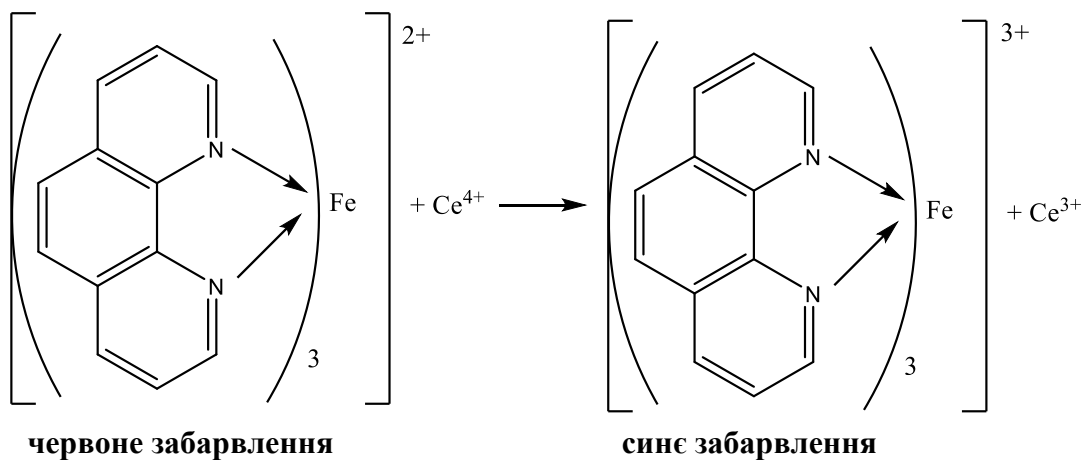
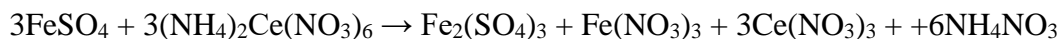


Заліза сульфат гептагідрат – Ferrosi sulfas heptahydricus FeSO₄*7H₂O

Опис. Кристалічний порошок світло-зеленого кольору або блакитно-зелені кристали. Вивірюється на повітрі. Легко розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично не розчинний в 96% -ному спирті. Заліза сульфат окислюється на вологому повітрі, забарвлюючись в коричневий колір.

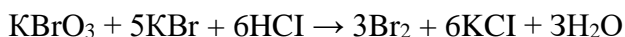
Кількісне визначення. Цериметрія, пряме титрування, індикатор - ферроїн).

Натрію гідрокарбонат розчиняють в суміші кислоти сульфатної і води. Після припинення бурхливого виділення бульбашок до розчину додають субстанцію і титрують розчином амонію-церію нітрату до зникнення червоного кольору:



Броматометрія

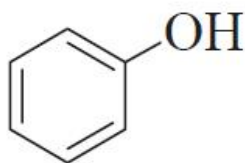
Броматометрія (бромід-броматометрія) заснована на використанні окислювальних властивостей або реакції заміщення (отримання моно-, ди- або трибромпохідних) за рахунок чого утворюється вільний бром:



Індикаторами при прямому титруванні служать азобарвники, які знебарвлюються бромом в еквівалентній точці (метилловий червоний). У разі зворотнього титрування еквівалентну точку встановлюють йодометрично по надлишку титранту (бромата калію).

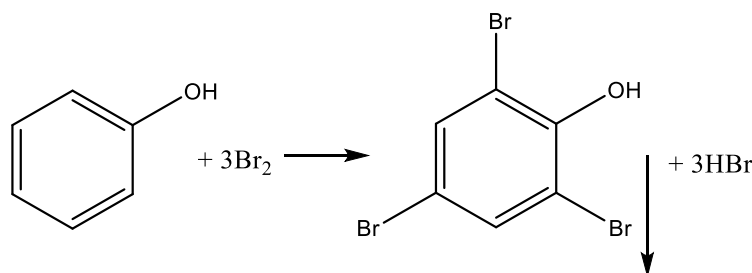
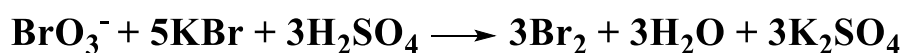
Препарати, які визначаються методом броматометрії

Фенол – Phenolum

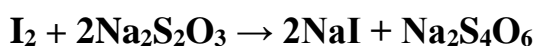
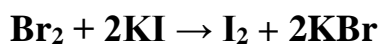


Опис. Безбарвні, блідо-рожеві або блідо-жовті кристали або кристалічна маса, яка розпливається на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний в 96%-вому спирті, гліцерині, метиленхлориді і в оліях. У розчинах лугів і аміаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабокисла. При додаванні невеликої кількості води до кристалічному фенолу він переходить в рідину внаслідок утворення гідрату $C_6H_5OH \cdot H_2O$, плавиться при 16 °С.

Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування. У склянку з притертою пробкою в розчин наважки додають надлишок титрованого розчину бромід-бромата, підкисляють кислотою хлористоводневою, перемішують і залишають на деякий час:

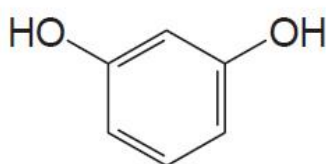


Надлишок калію бромату визначають йодометрично, індикатор - крохмаль, хлороформ додають в кінці титрування:



Паралельно проводять контрольний дослід.

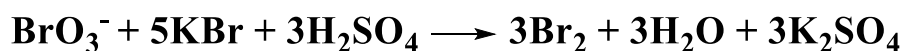
Резорцин – Resorcinum

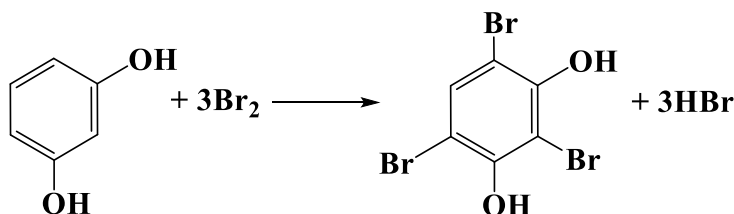


Опис. Кристалічний порошок або кристали, безбарвні або блідо-рожево-сірого кольору. Червоніють під впливом світла і повітря.

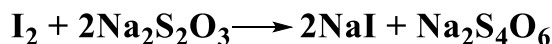
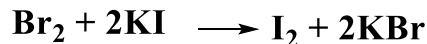
Дуже легко розчинний у воді, 96% спирті, легко розчинний в ефірі, розчинний в жирах і гліцерині. При нагріванні повністю випаровується.

Кількісне визначення. Броматометрія. Аналізований розчин підкислюють, додають надмірну кількість титранту калію бромату, надлишок калію броміду. Суміш перемішують і залишають на час для бромовання:

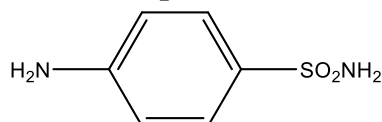




Надлишок бромів визначають йодометрично

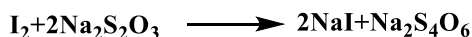
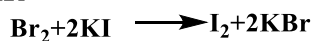
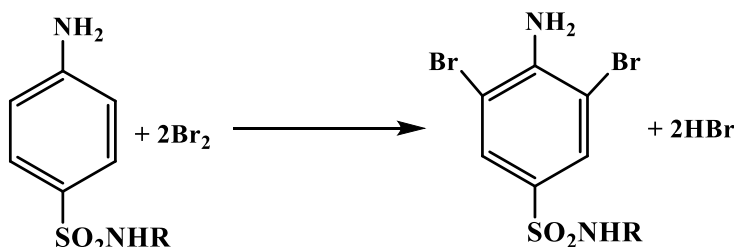
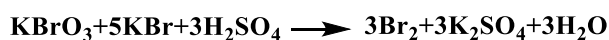


Стрептоцид – Streptocidum, Sulfanilamide

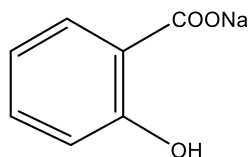


Опис. Білий кристалічний порошок без запаху. Мало розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, в розведеної хлористоводневої кислоти, розчинах натрію гідроксиду, ацетоні, важко розчинний в спирті, практично не розчиняється в ефірі і хлороформі.

Кількісне визначення. Броматометрія. Титрант - розчин калію бромату. Надлишок бромів визначається йодометрично (індикатор - крохмал).

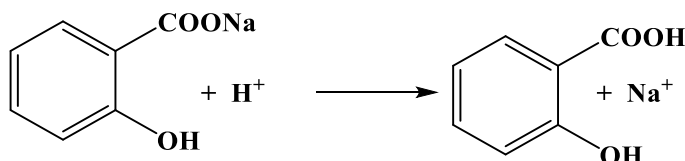


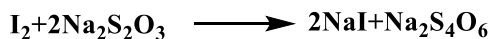
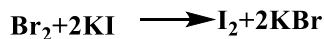
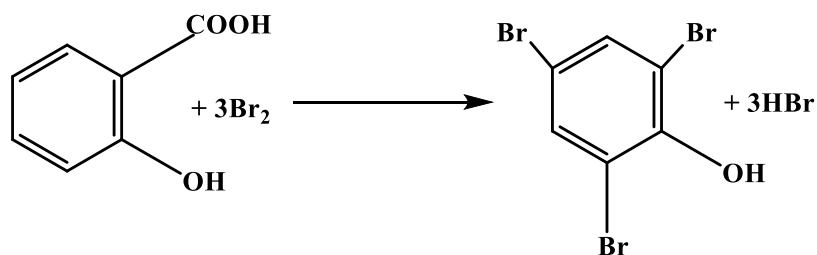
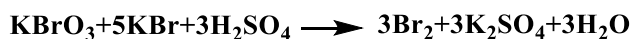
Натрія саліцилат – Natrii salicylas



Опис. Кристалічний порошок білого кольору, або дрібні безбарвні кристали, або блискучі пластівці. Легко розчинний у воді, помірно розчинний в 96% спирті.

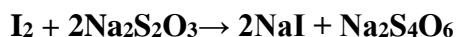
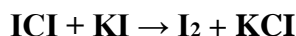
Кількісне визначення: броматометрія, зворотне титрування, індикатор - крохмаль. Аналізований розчин підкислюють, додають надмірну кількість титранту калію бромата, надлишок калію бромідів. Суміш перемішують і залишають на час для бромовання. Надлишок бромів визначають йодометрично:



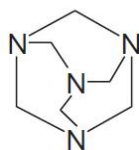


Йодхлорметрія

Йодхлорметрія - відрізняється від йодометрії використанням в якості титранту не розчину йоду, а більш стійкого розчину йодмонохлорида. Аналогічно йоду, йодмонохлорид утворює йодпохідне органічних основ. Надлишок титранту встановлюють йодометрично:

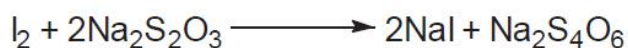
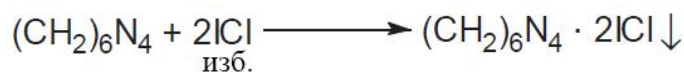


Препарати, які визначаються йодхлорметрично Гексаметилентетрамін –Hexamethylentetraminum Уротропін – Urotropinum, Methenaminum

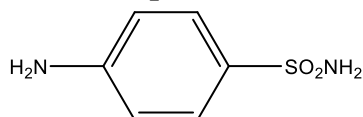


Опис. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні сублімується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легко розчинний у воді і спирті, розчинний в хлороформі.

Кількісне визначення. Йодхлорметрія, зворотне титрування, індикатор - крохмал:

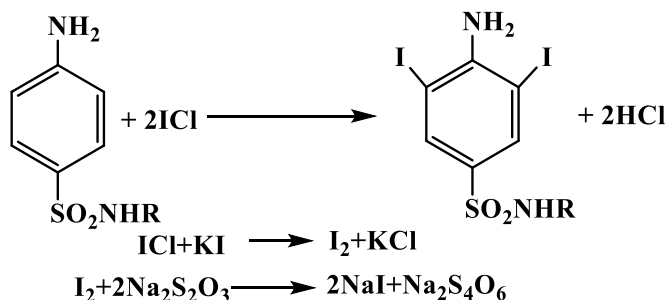


Стрептоцид – Streptocidum, Sulfanilamide

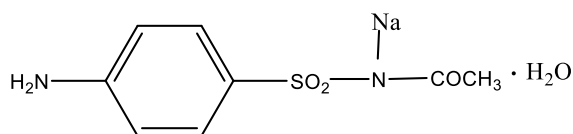


Опис. Білий кристалічний порошок без запаху. Мало розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, в розведеній хлористоводневій кислоті, розчинах натрію гідроксиду, ацетоні, важко розчинний в спирті, практично не розчиняється в ефірі і хлороформі.

Кількісне визначення. Йодхлорметрія. Титрант - розчин йодмоноклорида. Надлишок йодмоноклорида реагує з калію йодидом, який відтитровують натрієм тіосульфатом (індикатор - крохмал).

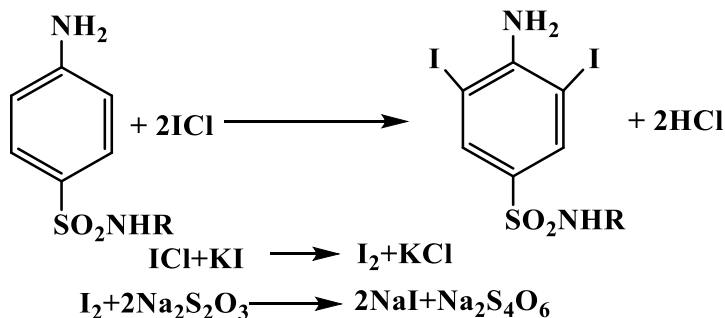


Сульфацил-натрій–Sulfacylum-natrium
Альбуцид–Albucid-natrium, Sulfacetamidum natrium

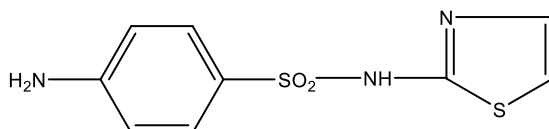


Опис. Білий, кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, практично не розчиняється в спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

Кількісне визначення. Йодхлорметрія. Титрант - розчин йодмоноклорида. Надлишок йодмоноклорида реагує з калію йодидом, який відтитровують натрію тіосульфатом (індикатор - крохмал).

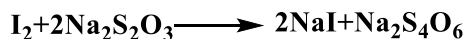
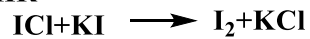
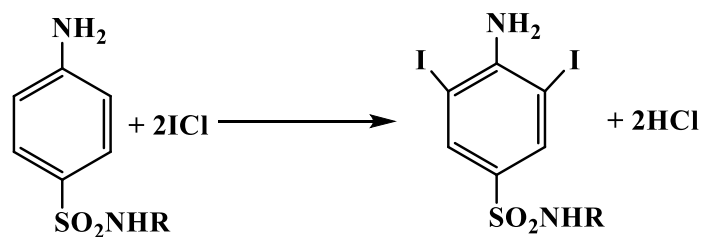


Норсульфазол–Norsulfazolum
Sulfathiazole

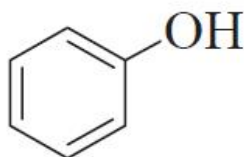


Опис. Білий, кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний в воді, практично нерозчинний в спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

Кількісне визначення. Йодхлорметрія. Титрант - розчин йодмоноклорида. Надлишок йодмоноклорида реагує з калію йодидом, який відтитровують натрію тіосульфатом (індикатор - крохмал):

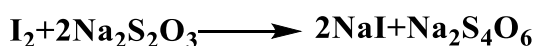
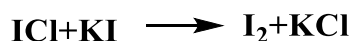
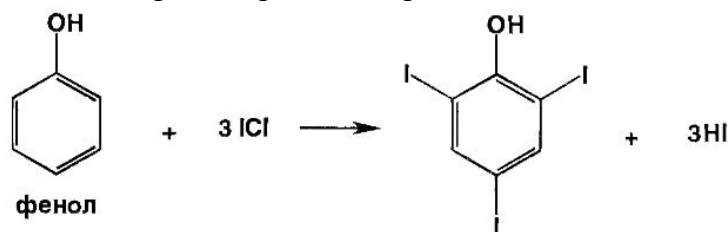


Фенол – Phenolum

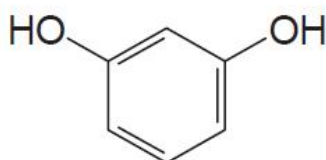


Опис. Безбарвні, блідо-рожеві або блідо-жовті кристали або кристалічна маса, яка розпливається на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний в 96%-ному спирті, гліцерині, метиленхлориді і в оліях. У розчинах лугів і аміаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабкокисла. При додаванні невеликої кількості води до кристалічному фенолу він переходить в рідину внаслідок утворення гідрату $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, плавиться при 16°C .

Кількісне визначення. Феноли можна визначати зворотнім йодхлорметричним методом. Сутність його аналогічна бромід-броматометрії:

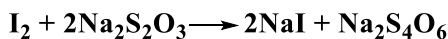
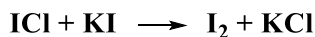
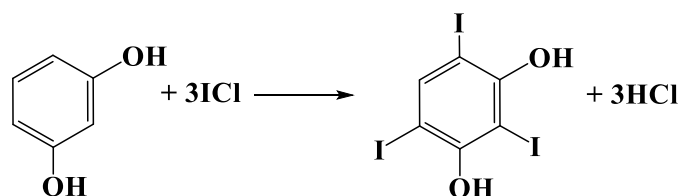


Резорцин – Resorcinum



Опис. Кристалічний порошок або кристали, безбарвні блідно-рожево-сірого кольору. Червоніють під впливом світла і повітря. Дуже легко розчинний у воді, 96% спирті, легко розчинний в ефірі, розчинний в жирах і гліцерині. При нагріванні повністю випаровується.

Кількісне визначення. Метод зворотнього титрування. Як титрований розчин використовують надлишок йодмоноклориду. Відбувається йодування препарату; надлишок йодмоноклориду визначають йодометрично:



Перманганатометрія

Перманганатометрія заснована на використанні окисних властивостей титранту - перманганату калію в кислому середовищі:



Індикатором при прямому титруванні служить сам титрант (з'являється фіолетове забарвлення), а при зворотньому титруванні надлишок титранту встановлюють йодометричним методом.

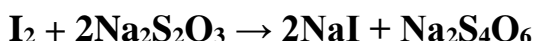
Препарати, які визначаються методом перманганатометрії

Натрія нітрит – Natrii nitris



Опис. Білий з трохи жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гігроскопічний. Водний розчин має слаболужну реакцію середовища. Легко розчинний у воді, важко розчинний в спирті.

Кількісне визначення. Зворотня перманганатометрія, надлишок титранту визначають йодометрично, індикатор - крохмал.



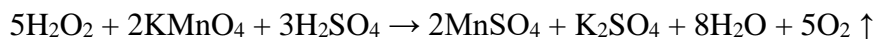
Паралельно проводять контрольний дослід.

Пероксид водню розчин 3% – Hydrogenii peroxydum 3 per centum



Опис. Безбарвна, прозора рідина зі слабкислою реакцією. Розкладається на світлі, при нагріванні. Взаємодіє з окислювачами, лугами, важкими металами з утворенням кисню. Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

Кількісне визначення. Перманганатометрія без індикатору, пряме титрування:



Натрія йодид – Natrii iodidum

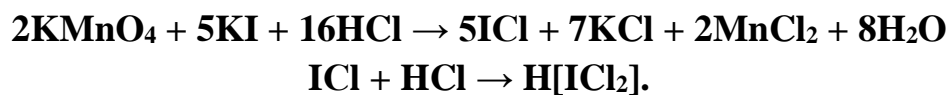


Калія йодид – Kalii iodidum



Опис. Білі кристалічні порошки без запаху. Натрію йодид - гігроскопічний. На повітрі набираються вологи і розкладаються з виділенням йоду. Розчинні у воді, спирті і гліцерині.

Кількісне визначення. Перманганатометричне визначення йодидів, пряме титрування, безіндикаторний метод:

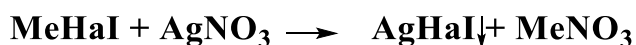


IV. МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СОЛЕЙ ГАЛОГЕНОВОДНЕВИХ КИСЛОТ

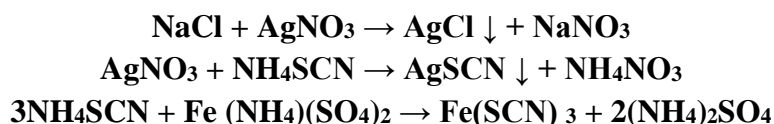
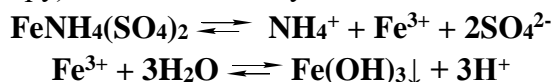
У деяких методах титриметричного аналізу застосовують титранти, що утворюють осад з визначаємими речовинами. Методи, в яких використовуються дані титровані розчини називаються методами осаджувального титрування (осадження). Точку еквівалентності в методах осаджувального титрування визначають хімічним шляхом за допомогою індикаторів, які взаємодіють з надлишком титранту або по зникненню (зв'язування) визначаємої речовини, а також використовують інструментальну індикацію зміну фізико-хімічних властивостей розчину в процесі титрування. Для осаджувального титрування використовують тільки швидко протікаючі реакції, що супроводжуються кількісними осадженням осаду і відсутністю процесів співосадження. Кількісне утворення осаду залежить від його розчинності, яка визначається добутком розчинності.

Методи аргентометрії

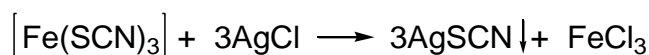
У фармацевтичному аналізі широко використовують аргентометрія, яка передбачає взаємодію галогенів з нітратом срібла:



Застосовується метод у вигляді прямого (методи Мора, Фаянсу) і зворотнього титрування (метод Фольгарда). Титрантами є 0,1 М і 0,05 М розчини срібла нітрату і амонію тіоціаната. Метод Фольгарда, згідно з вимогами ДФУ використовується для визначення концентрації хлоридів, бромідів способом зворотнього титрування. Індикатором є розчин заліза (III) амонію сульфату (розчин залізоаммонієві галуни). Аналіз проводиться в середовищі азотної кислоти. Кисле середовище потрібне для того, щоб заліза (III) амонію сульфат піддавався гідролізу з утворенням нерозчинних гідроксидів. Продукт гідролізу - заліза (III) гідроксид (червоно-бурого кольору) заважає точному визначенню точки еквівалентності.



При титруванні хлоридів за методом Фольгарда не можна поблизу точки еквівалентності сильно струшувати реакційну суміш, так як внаслідок менші за розміром розчинності срібла тіоціаната ($\approx 10^{-12}$) в порівнянні з срібла хлоридом ($\approx 10^{-10}$) може статися часткове перетворення срібла хлориду в срібла тіоціанат, в результаті чого будуть отримані занижені результати. Також при титруванні хлоридів можлива взаємодія осаду срібла хлориду з комплексним з'єднанням $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$ червоного кольору:

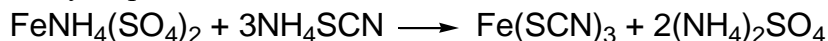


Це ускладнює визначення точки еквівалентності. Щоб уникнути взаємодії між срібла хлоридом і комплексною сполукою, необхідно відфільтрувати осад і в фільтраті відтитрувати надлишок нітрату срібла. Уникнути взаємодії осаду можна також шляхом додавання перед титруванням в аналізований розчин 5-10 мл органічного розчинника з великою щільністю, наприклад чотирьоххлористого вуглецю, ксилолу, толуолу, які ізолюють поверхню осаду срібла

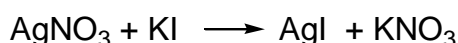
хлориду. Згідно вимог ДФУ для цих цілей використовується дибутилфталат. При титруванні йодидів індикатор - розчин залізоамонійних галунів - додають після додавання надлишку срібла нітрату. Якщо цього не зробити, то можливо окислювально-відновну взаємодію йодид-іона з індикатором:



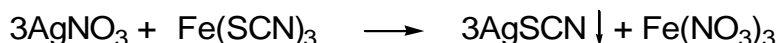
Видозмінений метод Фольгарда використовується при визначенні хлоридів і йодидів. Цей спосіб дозволяє уникнути взаємодії йодидов з комплексним з'єднанням $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$ і тим самим поліпшити умови титрування. До розчиненої наважки галогеніда додають 2-3 мл розведеної кислоти азотної, 1 мл 0,1 М розчину амонію тіоціаната. Розчин забарвлюється в червоний колір внаслідок утворення заліза тіоціаната:



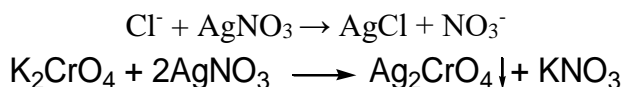
Титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до зникнення забарвлення. Срібла нітрат реагує спочатку з галогенідами:



Після досягнення точки еквівалентності надлишкова крапля розчину срібла нітрату реагує з заліза тіоціанатом, внаслідок чого розчин знебарвлюється:



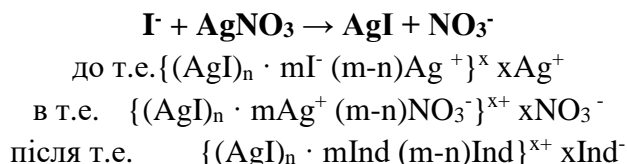
Не фармакопейними методами кількісного визначення солей галогеноводневих кислот є метод Мора і метод Фаянсу. За методом Мора титрування розчином срібла нітрату виконують при рН 6,5-10,0 в присутності 5-7 крапель 5%-ного водного розчину калію хромату як індикатора. У процесі титрування утворюються малорозчинні галогеніди срібла, і, коли їх осадження закінчиться повністю, утворюється червоний осад срібла хромата, який свідчить про досягнення точки еквівалентності:



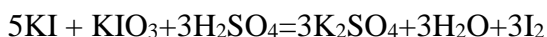
Цим методом визначають концентрацію хлоридів і бромідів. Йодиди визначати не рекомендується, тому що поява червоного забарвлення відбувається раніше точки еквівалентності, що пояснюється адсорбцією йодид-іонів поверхнею осаду, а також внаслідок того, що осади йодиду срібла та хромату срібла близькі за кольором і в точці еквівалентності важко помітний перехід забарвлення. У кислому середовищі K_2CrO_4 переходить в $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, що не володіє індикаторними властивостями внаслідок високої розчинності $\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. У лужному середовищі утворюється AgOH , розпадається на Ag_2O і H_2O .

Метод Фаянса застосовується для визначення концентрації йодидів, але він може використовуватися також для хлоридів і бромідів. На відміну від методу Мора, титрування виконується не тільки в нейтральному середовищі, але і в середовищі оцтової кислоти. Як індикатор в методі Фаянсу застосовують адсорбційні індикатори - флуоресцеїну і тетрабромфлуоресцеїн - еозин. У точці еквівалентності спостерігається поява яскраво-рожевого забарвлення осаду. Флуоресцеїн і еозин є кислоти HInd , при дисоціації розпадаються на іони H^+ і Ind^- . При титруванні йодидів розчином срібла нітрату в присутності індикаторів утворюється осад AgI , адсорбує на собі інші іони з розчинів до точки еквівалентності згідно з правилом Панета- Фаянсу-Гана. Осад AgI адсорбує іони I^- , що знаходяться в надлишку, і набуває негативний заряд $\text{AgI} \cdot n\text{I}^-$. Іони Ind^- адсорбуються не можуть, так як їх однойменний заряд з частинками осаду перешкоджає цьому. При досягненні точки еквівалентності іони I^- зв'язуються в осад AgI , і в розчині з'являється надлишок іонів Ag^+ . Осад AgI адсорбує їх і

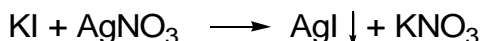
набуває позитивний заряд $\text{AgI} \cdot m \text{Ag}^+$. Зміна осадом заряду призводить до адсорбції на ньому іонів індикатора $\text{AgI} \cdot m \text{Ag}^+ \cdot \text{Ind}^-$ і появи рожевого забарвлення. Еозин не можна застосовувати при титруванні хлоридів. Він являє собою сильнішу кислоту, ніж флуоресцеїн, адсорбується на AgCl раніше Cl^- , і осад з початку титрування набуває рожевий колір. Еозин використовують при титруванні тільки бромидов і йодидів. Титрування за методом Фаянсу проводиться в нейтральному і слабокислому середовищі. У лужному середовищі вести аналіз не можна внаслідок утворення AgOH .



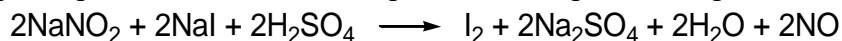
Описані вище методи осаджувального титрування не є вибірковими, при аналізі розчину суміші галогенідів визначається їх загальний вміст. Для визначення йодидів в розчинах з хлоридами і бромідами існують виборчі методи. Метод Кольтгофа є методом прямого аргентометричного титрування. Використовують зазвичай для визначення йодидів у присутності хлоридів і бромідів. Суть методу полягає в тому, що осад йодиду срібла менш розчинний, ніж хлориди і броміди срібла і тому випадає в осад у першу чергу. Для фіксування точки еквівалентності до досліджуваного розчину додають розчин калію йодату, кислоту сірчану розведену і крохмал:



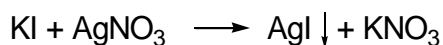
Розчин повільно, ретельно перемішуючи, титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до переходу синього забарвлення в жовте, обумовлене кольором осаду срібла йодиду. У процесі титрування в розчині зменшується концентрація калію йодиду, рівновага зміщується вліво, зменшується концентрація йоду, і синє забарвлення зникає. Можливість визначення йодидів у присутності інших галогенідів досягається тому, що в розчині утворюється буферна суміш, що підтримує значення $\text{pH} < 5,5$. Броміди в цих умовах не окислюються йодатом калію при його незначній концентрації. У точці еквівалентності з розчину зникають йодид-іони, що супроводжується зникненням синього забарвлення.



Визначенню йодидів за методом Кольтгофа не заважають хлориди. При наявності бромідів необхідно до додавання сірчаної кислоти додати до реакційної суміші 5 мл 10% розчину карбонату амонію. Іншим методом прямого аргентометричного титрування є метод Шика (зі зовнішнім індикатором - нітросо-крохмальний паперу). До аналізованого розчину доливають 4-5 мл води, 5 мл розведеної сірчаної кислоти і титрують розчином нітрату срібла. Індикатор - нітросо-крохмальний папір (смужка фільтрувального паперу, просочена сумішшю розчинів нітрату натрію і крохмалю). При нанесенні на її поверхню краплі розчину до моменту еквівалентності папір забарвлюється в синій колір внаслідок протікання реакції:



При титруванні срібла нітратом, коли йод-іони віддаляються з системи, відбувається знебарвлення крохмалю.



Колір паперу не змінюється після досягнення точки еквівалентності. Для отримання більш точних результатів доцільно попередньо розрахувати кількість титрованого розчину

нітрату срібла, необхідного для титрування взятого кількості йодидів, або виконати орієнтовне титрування, а потім при повторному титруванні мати на увазі результати розрахунків.

Приклад:

Натрія хлорид –Natrii chloridum

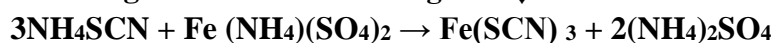
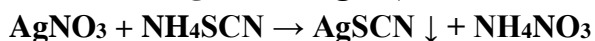
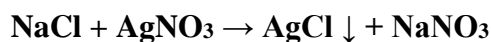
NaCl

Калія хлорид –Kalii chloridum

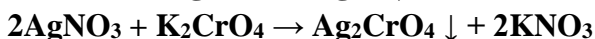
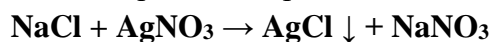
KCl

Опис. Безбарвні кристали або білі кристалічні порошки без запаху, солоного смаку; розчинні у воді, нерозчинні в 96% спирті.

Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дібутилфталата, індикатор - заліза (III) амонію сульфат, перерахунок проводять на суху речовину:



Натрію хлорид можна визначати прямою аргентометрією з потенціометричним визначенням точки еквівалентності, перерахунок проводять на суху речовину. Аргентометрія за методом Мора, пряме титрування, індикатор - калію хромат:



І інші методи кількісного визначення хлоридів і бромідів наведені вище (див. Вище методи кількісного визначення солей галогеноводневих кислот).

Натрія бромид –Natrii bromidum

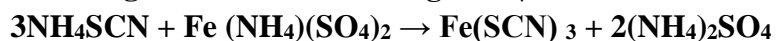
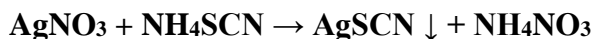
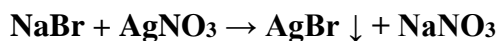
NaBr

Калія бромид –Kalii bromidum

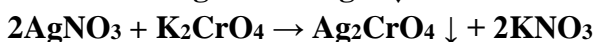
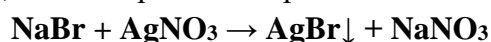
KBr

Опис. Натрію бромід - гранульований порошок білого кольору або дрібні, прозорі або матові кристали. Слабогіроскопічний. Легко розчинний у воді, розчинний в 96% спирті. Калію бромід - кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді і гліцерині, розчинний в 96% спирті.

Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дібутилфталата, індикатор - заліза (III) амонію сульфат, перерахунок проводять на суху речовину:

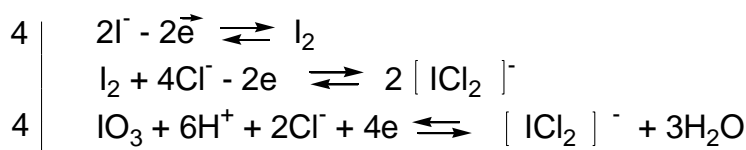
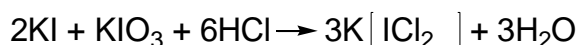
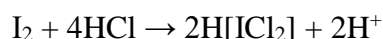


Натрію хлорид можна визначати прямою аргентометрією з потенціометричним визначенням точки еквівалентності, перерахунок проводять на суху речовину. Аргентометрія за методом Мора, пряме титрування, індикатор - калію хромат:



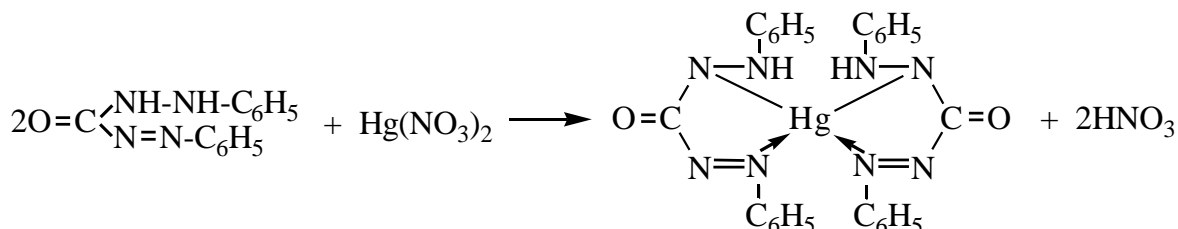
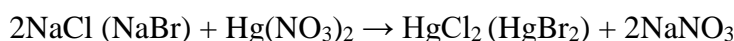
Метод йодатометрії

Йодиди по ДФУ визначають методом йодатометрії, ґрунтуючись на їх відновних властивостях. Відбувається процес окислення лікарських речовин титрованим розчином калію йодату KIO_3 . Водний розчин досліджуваного препарату підкислюють кислотою хлористоводневою і титрують 0,05М розчином калію йодату до переходу забарвлення від червоної до жовтої. Додають хлороформ і продовжують титрувати, інтенсивно перемішуючи до знебарвлення хлороформного шару. При цьому йодиди спочатку окислюються до вільного йоду, який потім окислюється калію йодатом і в середовищі кислоти хлористоводневої утворюють комплекс, який витягується хлороформом. Точку еквівалентності визначають по знебарвлення хлороформного шару: коли йод перетвориться в монохлорид йоду.

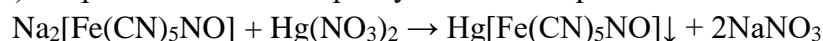


Меркуриметричне визначення

При додаванні сильно іонізованої солі окисної ртуті (наприклад, нітрату ртуті) до випробуваного розчину хлориду з розчину зникають іони Cl^- внаслідок утворення малодисоційованих галогенідів срібла ртуті. Найменший надлишок іонів ртуті реагує з індикатором дифенілкарбазидом, з утворенням забарвленого в червоно-фіолетовий колір сполуки.



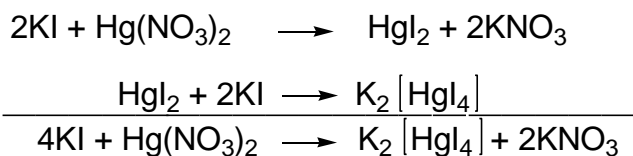
Точку еквівалентності можна встановити за допомогою нітропрусида натрію: (титрують до утворення каламуті) потрібно вводити поправку на індикатор.



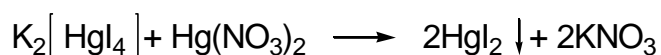
Примітка: Для поліпшення умов титрування можна до водного розчину хлориду або броміду додати кілька мілілітрів 95% етилового спирту.

Приклад:

Меркуриметричне визначення йодидів. Точну масу калію або натрію йодиду розчиняють в мінімальному об'ємі води і титрують без індикатора розчином нітрату окисної ртуті до появи не зникаючої рожевої каламуті:



Надлишкова крапля нітрату окисної ртуті реагує з комплексом K_2HgI_4 з виділенням осаду дийодиду ртуті, який і спостерігається в кінці титрування



V. КОМПЛЕКСОМЕТРІЯ

Комплексонометрія - метод кількісного визначення, заснований на властивості катіонів металів кількісно вступати в реакцію з комплексом (амінополікарбовоними кислотами і їх солями) з утворенням в стехіометричному співвідношенні 1: 1 міцних, розчинних у воді, безбарвних внутрішньоконплєксних сполук. Комплексонами називають органічні сполуки, що відрізняються наявністю в їх молекулах груп, які виявляють основні і кислотні властивості, які забезпечують утворення міцних розчинних у воді внутрішньоконплєксних сполук (хелатів) з іонами різних металів. Основні властивості проявляє третинна аміногрупа, в якій атом азоту має неподілену пару електронів (N:). Кислотні властивості проявляє ацетатна, карбоксильна і ін. групи.

Для комплексонометричного титрування в якості титранту зазвичай застосовують розчин натрію едетату - динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (скорочено Na_2H_2TrB , трилон Б, комплексон III). Утворені конплєксні сполуки називають конплєксонатами. В якості індикаторів використовують: металлоіндикатори - органічні барвники, які мають різне забарвлення у вільному вигляді і у вигляді конплєксу з металом. Конплєкси іонів металів з натрію едетатом характеризуються константами стійкості, причому, як правило, чим вище заряд іона, тим міцніше конплєкс. На міцність конплєксів впливає рН середовища. Деякі конплєкси, наприклад, кальцію і магнію, стійкі тільки в лужному середовищі. Іони, що утворюють більш міцні конплєкси (Zn^{2+} , Pb^{2+}), можна титрувати в помірно кислому середовищі, а трьох- і чотирьох зарядні іони - навіть в сильно кислому середовищі. Наприклад, щодо цинку, кислотно-основна пара утворює буферний розчин з прийнятним значенням рН (8,0-9,0). Крім того, аміак запобігає осадження гідроксиду цинку внаслідок утворення конплєксів.

Залежність металлоіндикаторів від рН середовища:

а) рН 9,5-10 створюється аміачним буфером. Індикатори: кислотний хром чорний спеціальний (або еріохром чорний Т), кислотний хромовий темно-синій. Перехід забарвлення від червоно-фіолетового або вишнево-червоною до синьої або синьо-фіолетового. Титрують: Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} .

б) рН 1-2 створюється додаванням розведеної азотної кислоти; рН 4,5-6 створюється додаванням ацетатного буферного розчину; рН 7,8-8,2 створюється додаванням гексаметилентетраміна (метенамін). Індикатор: ксиленоловий помаранчевий, перехід забарвлення від червоної до жовтої.

Титрують: Bi^{3+} (рН 1-2); Cu^{2+} (рН 4,5-6); Zn^{2+} , Pb^{2+} , Al^{3+} (рН 7,8-8,2).

в) рН 12-14 створюється 30% розчином натрію гідроксиду поблизу точки еквівалентності.

Індикатор: кальконкарбовонова кислота, перехід забарвлення від червоно-бузкового до блакитний.

Титрують: Ca^{2+} . Для чіткого і правильного встановлення точки кінця титрування, слід дотримуватись таких вимог:

- конплєкс індикатора з іоном металу (MeInd) повинен бути досить стійким;

- індикатор повинен утворювати з іоном металу комплекс з константою стійкості в 10 разів меншою, ніж константа стійкості комплексу металу з трилоном Б, інакше титрування закінчиться передчасно; навпаки, якщо відмінність у величинах констант стійкості занадто мало, точка кінця титрування буде фіксуватися пізніше;

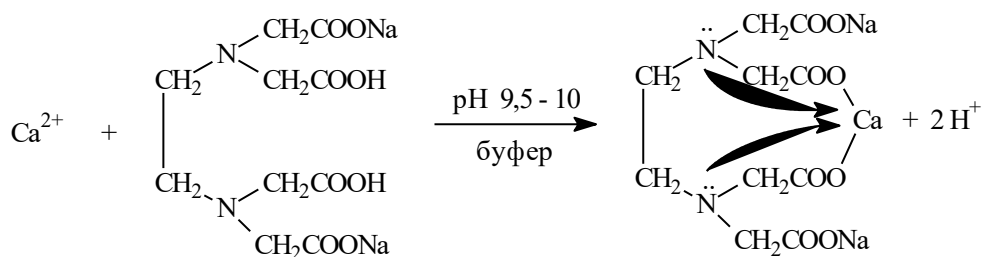
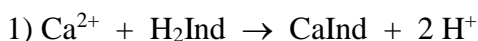
- концентрація індикатора в розчині повинна бути досить малою (індикатор повинен пов'язувати менше 0,01 іонів металу);

- зміна забарвлення індикатора повинно бути чітким, контрастним і швидким.

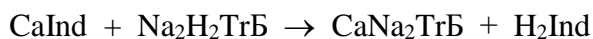
Варіанти титрування:

1. *Пряме титрування.* Проводять наступним чином: до аналізованого розчину, при необхідності нейтралізувати, додають буферний розчин для створення необхідного значення рН, потім додають металлоіндикатор. У процесі титрування розчином натрію едетату в точці еквівалентності забарвлення розчину змінюється від забарвлення комплексу металлоіндикатора аналізованих катіоном металу до фарбування вільного металлоіндикатора.

Цим способом визначають: цинку сульфат, кальцію хлорид, магнію сульфат, цинку оксид, магнію оксид, кальцію лактат, кальцію глюконат, вісмуту нітрат основний. Реакція комплексоутворення протікає швидко:



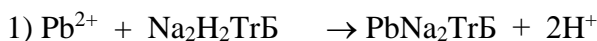
в точці еквівалентності:



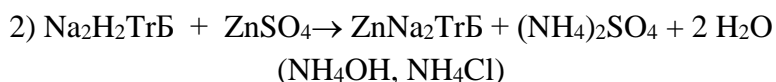
Забарвлення розчину за рахунок вільного індикатора

2. *Зворотнього титрування.* При зворотньому титруванні до випробуваному розчину додають натрію едетат, а потім, його надлишок відтитрують при певному значенні рН в присутності відповідного металлоіндикатора розчинами солей свинцю, цинку та ін. Цей спосіб використовують, якщо: реакція комплексоутворення проходить повільно (Al^{3+});

- немає відповідного індикатора (Pb^{2+});
- аналізована речовина не розчиняється у воді



надл. кільк рН 9,5-10



У точці еквівалентності: $\text{H}_2\text{Ind} + \text{Zn}^{2+} \rightarrow \text{ZnInd} + 2\text{H}^+$

забарвлення розчину за рахунок комплексу металу з індикатором. Натрію едетат утворює з катіонами металів комплексонати в стехіометричному співвідношенні 1: 1 незалежно від заряду катіона, тому $f_{\text{екв}} = 1$. Виняток становить препарат - вісмуту нітрат основний, тому що ця речовина непостійного складу і розрахунок йде на Bi_2O_3 , тому $f_{\text{екв}}(\text{Bi}_2\text{O}_3) = 1/2$.

3. *Непрямого титрування.* Заснований на властивості органічних лікарських речовин з третинної аміногрупи (папаверину гідрохлорид, морфіну гідрохлорид, атропіну сульфат, хініну гідрохлорид та ін.) Утворювати комплексні солі із загальноалкалоїдними реактивами,

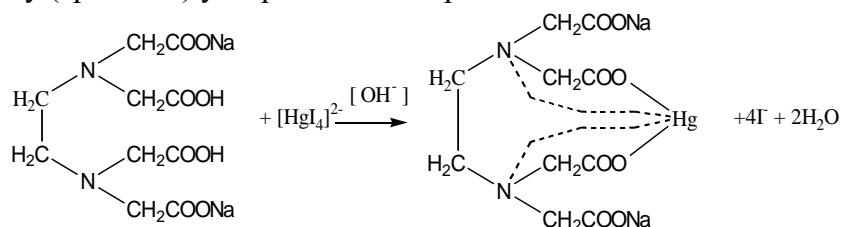
наприклад, тетрароданоцинклатом амонію, калію тетраіодовісмутатом (III) (нефармакопейний метод).

Приклад:

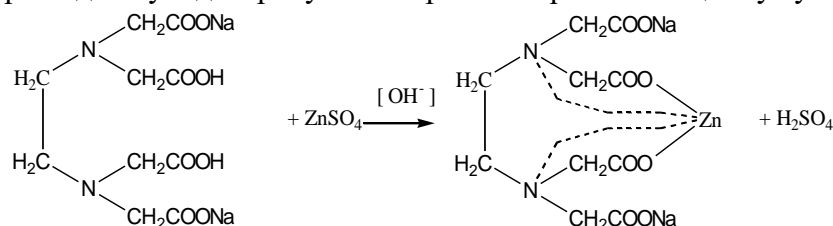
**Ртуті дихлорид – Hydrargyridichloridum ГФУ
HgCl₂**

Опис. Кристалічний порошок білого кольору або білі або безбарвні кристали, або важка кристалічна маса. Розчинний у воді, ефірі і гліцерині, легко розчинний в 96% спирті. Плавиться при нагріванні і випаровується при прожаренні (випробування проводять під тягою). Водні розчини мають кислу реакцію середовища внаслідок утворення комплексної кислоти Н [НО · HgCl₂].

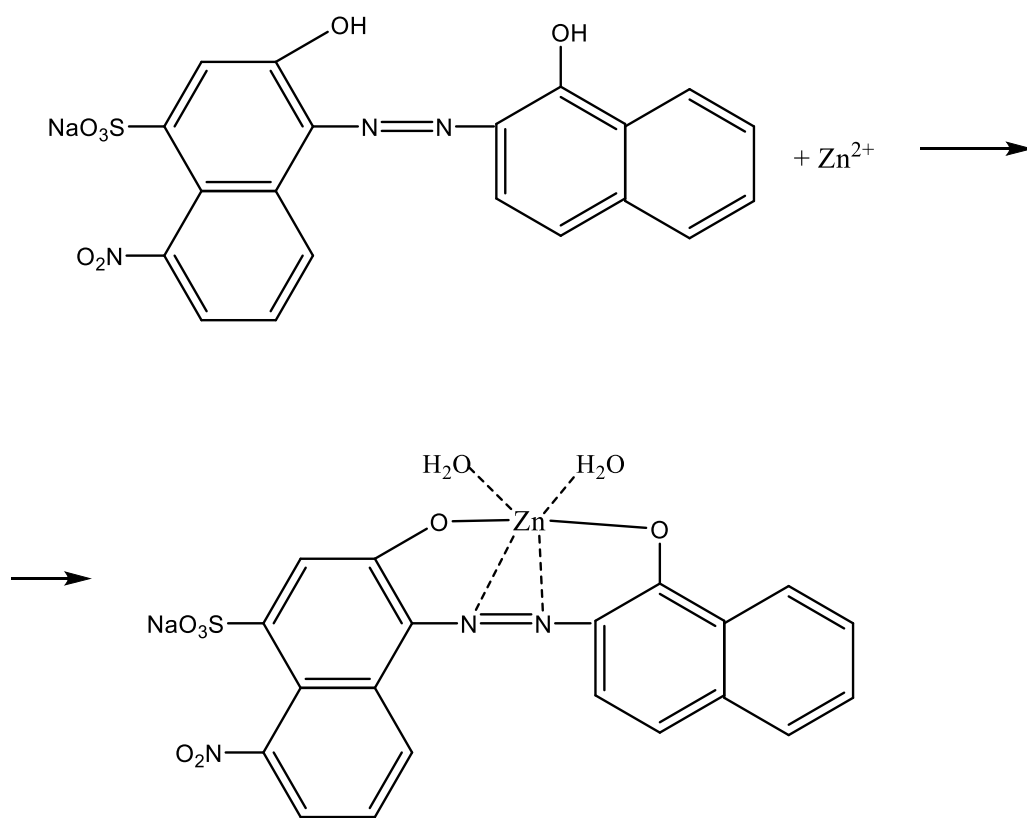
Кількісне визначення. Метод комплексонометрії, спосіб зворотній. Ртуть (II), як і інші важкі метали здатна утворювати комплекси з натрію едетатом (трилоном Б). Так як, складно підібрати індикатор для утворення комплексу з ртуттю і внаслідок того, що ртуті дихлорид практично не дисоціює - використовують зворотне титрування. При додаванні титрованого розчину натрію едетату (трилон Б) утворюється водорозчинний комплекс:



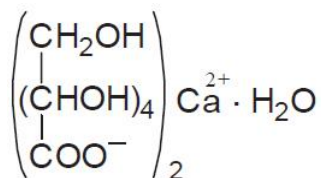
Надлишок натрію едетату відтитрують титруванням розчином цинку сульфату:



Надлишкова крапля титрованого розчину взаємодіє з індикатором протравним чорним, утворюючи забарвлений комплекс червоно-фіолетового кольору:



Кальція глюконат– *Calcii gluconas*

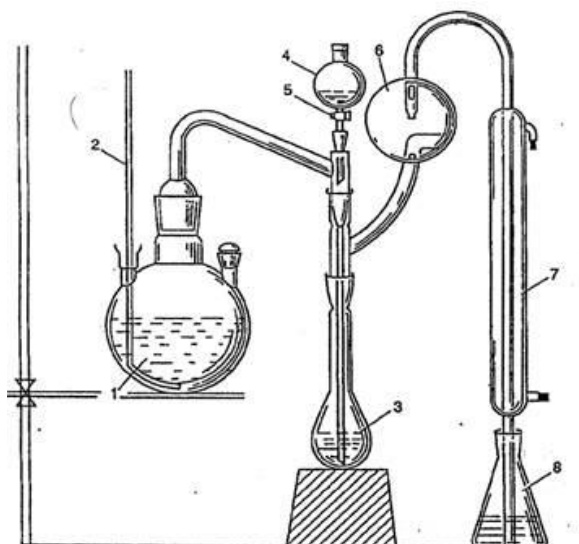


Опис. Кристалічний або гранульований порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді.

Кількісне визначення. Комплексонометрія (аналогічно кальцію лактату).

VI. ВИЗНАЧЕННЯ АЗОТУ ПІСЛЯ МІНЕРАЛІЗАЦІЯ СУЛЬФАТНОЮ КИСЛОТОЮ (МЕТОД КЬЕЛЬДАЛЯ)

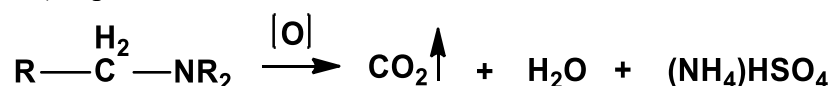
В аналізі використовуються два варіанти методу: класичний і видозмінений. Метод Кьельдаля (класичний) - визначення азоту в препараті. Метод заснований на попередній мінералізації азотовмісної органічної сполуки до гідросульфату амонію. Визначення виконують за допомогою приладу:



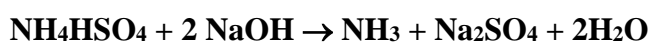
Мал. 1. Прилад для визначення азоту в органічних сполуках: 1 - парообразователь; 2 - запобіжна трубка; 3 - реакційна колба з термостійкого скла з довгим горлом (колба Кьельдаля). При проведенні аналізу її встановлюють похило, під кутом 45°; 4 - воронка для введення луку з затискачем або краном - 5; 6 - бризгоуловлювач; 7 - холодильник; 8 - приймач.

Складається з декількох стадій:

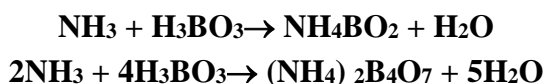
1. Мінералізація (нагрівання з конц. H_2SO_4):



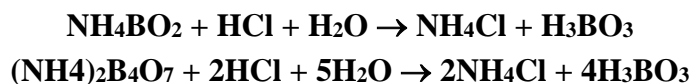
2. Розкладання NH_4HSO_4 гідроксидом натрію і відгона утворюється аміаку в приймач, що містить розчин борної кислоти:



3. Взаємодія аміаку NH_3 в приймачі з борною кислотою H_3BO_3 з утворенням солей (метаборат NH_4BO_2 і тетраборат амонію $(\text{NH}_4)_2\text{B}_4\text{O}_7$):



4. Титрування відгону 0,1 розчином соляної кислоти:

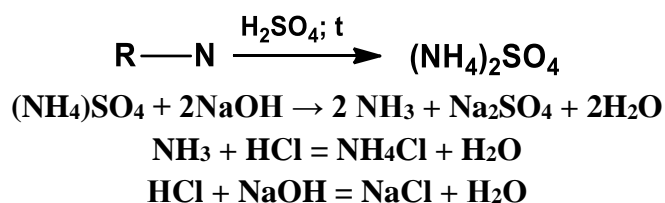


Паралельно проводять контрольний досвід для підвищення точності результатів аналізу.

3. Визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою (видозмінений варіант методу Кьельдаля).

Метод заснований на окисленні органічних сполук, що містять азот, концентрованою сірчаною кислотою при нагріванні в присутності каталізатора. При цьому азот органічної сполуки переходить в сульфат амонію.

При дії концентрованого розчину лугу на сульфат амонію виділяється аміак, який поглинають певною кількістю титрованого розчину кислоти, а потім надлишок кислоти титрують розчином лугу. За кількістю сірчаної кислоти, яка вступила в реакцію з аміаком, визначають вміст азоту в уже згадуваному речовині.



Вміст азоту в відсотках обчислюють за формулою:

$$\text{N}\% = 0,01401 (n_2 - n_1) / m,$$

де: m - маса наважки досліджуваної субстанції, в грамах;

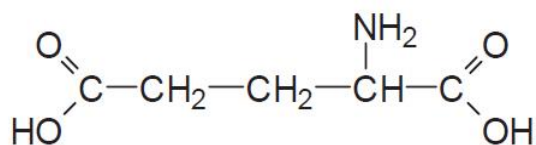
n_1 – об'єм 0,01 М розчину гідроксиду натрію NaOH, витрачений на титрування розчину, отриманого після спалювання випробуваного речовини, в мл;

n_2 – об'єм 0,01 М розчину гідроксиду натрію NaOH, витрачений на титрування розчину, отриманого після спалювання глюкози, в мл.

Методика. Наважку випробуваної субстанції, яка містить близько 2 мг азоту, поміщають в колбу для спалювання, додають 4 г подрібненої суміші, що містить 100 г калію сульфату Р, 5 г міді сульфату Р і 2,5 г селену Р і три скляні кульки. Додають 5 мл кислоти сірчаної Р таким чином, щоб вона змивала все частки, які прилипли до стінок колби, і стікала по стінках колби. Вміст колби перемішують круговими рухами. Щоб уникнути великих втрат сірчаної кислоти, горло колби закривають нещільно. Колбу підігривають, поступово доводячи до кипіння з конденсацією парів сірчаної кислоти в горлі колби; при цьому необхідно стежити, щоб верхня частина колби не перегрівалася. Нагрівання продовжують протягом 30 хв., Якщо немає інших вказівок у монографії. Охолоджують, розчиняють твердий залишок, додаючи до суміші обережно 25 мл води Р, знову охолоджують і приєднують до пристрою для перегонки з водяною парою. Додають 30 мл натрію гідроксиду розчину концентрованого Р і негайно починають перегонку, пропускаючи пар через суміш. Близько 40 мл відігнати рідини збирають в приймач, що містить 20 мл 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти і достатню кількість води Р для того, щоб кінець холодильника був занурений. В кінці перегонки приймач розташовують таким чином, щоб кінець холодильника знаходився над поверхнею рідини. Оттон титрують 0,01М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор метиловий червоний змішаний розчин Р. Випробування повторюють, використовуючи замість випробуваної субстанції 50 мг глюкози Р [ДФУ].

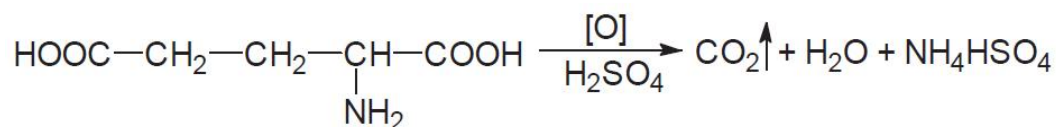
Приклад

Кислота глутамінова – Acidum glutamicum



Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у киплячій воді, мало розчинний в холодній воді, практично не розчиняється в кислоті оцтової, ацетоні, 96% спирті і ефірі.

Кількісне визначення. Визначення азоту після мінералізації кислотою сульфатної. Метод включає дві стадії: мінералізацію органічної речовини (кип'ячать в спеціальному приладі в присутності калію сульфату, купрум сульфату, концентрованої сірчаної кислоти і селену) і ацидиметрія:

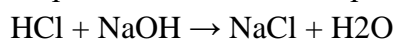


Потім додають концентрований розчин натрію гідроксиду

Аміак, який виділився, відганяють в колбу-приймач, що містить 0,01 М розчин кислоти хлористоводневої:



Надлишок кислоти хлористоводневої титрують 0,01 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор змішаний розчин метилового червоного:



Випробування повторюють, використовуючи замість випробуваного речовини глюкозу (контрольний експеримент). Вміст азоту розраховують за формулою:

$$\text{содержание азота}\% = \frac{0,01401 * (n_1 - n_2)}{m_n}$$

де: n_1 – об'єм 0,01 М NaOH в основному досвіді, мл;

n_2 – об'єм 0,01 М NaOH в контрольному досліді, мл;

m_n - маса наважки випробуваної речовини, г.

VII. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ПО ТЕМІ «ОСНОВНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН»:

1. Для кількісного визначення натрію гідрокарбонату використовують метод:

- А. Ацидиметрії
- В. Алкаліметрії
- С. Цериметрії
- Д. Перманганатометрії
- Е. Аргентометрії

2. До складу таблеток «Антитуссин» входять екстракт трави термопсису і натрію гідрокарбонат. Кількісне визначення натрію гідрокарбонату в даному лікарському засобі можна провести методом:

- А. Нітритометрії
- В. Ацидиметрії

- C. Цериметрії
- D. Перманганатометрії
- E. Аргентометрії

3. Які умови необхідно створити фармацевту при кількісному визначенні натрію бензоату для екстракції бензойної кислоти, яка може впливати на рН розчину і змінювати забарвлення індикатора раніше точки еквівалентності?

- A. Титрування в присутності діетилового ефіру
- B. Використання суміші індикаторів метилового оранжевого і метиленового синього
- C. Титрування в присутності ртуті (II) ацетату
- D. Титрування після гідролізу
- E. Титрування в присутності розчину лугу

4. Відповідно до вимог ДФУ, кількісне визначення кислоти борної проводять методом алкаліметрії в присутності:

- A. Розчину маніту
- B. Розчину ртуті (II) ацетату
- C. Розчину фруктози
- D. Розчину глюкози
- E. Розчину сорбіту

5. В контрольно-аналітичну лабораторію на аналіз поступила субстанція натрію тетраборату. Відповідно до вимог ДФУ, кількісний вміст натрію тетраборату можна визначити методом:

- A. Броматометрії
- B. Йодхлорметрії
- C. Алкаліметрії
- D. Нітритометрії
- E. Йодометрії

6. Вкажіть, який реактив використовує фармацевт для кількісного визначення натрію тетраборату алкаліметричним методом відповідно до вимог ДФУ:

- A. Хлороформ
- B. Пропанол-2
- C. Спирт етиловий
- D. Бензол
- E. Манніт

7. Кількісне визначення кислоти хлористоводневої проводять методом:

- A. Алкаліметрії
- B. Гравіметрії
- C. Ацидиметрії
- D. Комплексонометрії
- E. Перманганатометрія

8. Кількісний вміст кислоти нікотинової, згідно ДФУ, визначають методом:

- A. Перманганатометрії
- B. Аргентометрії
- C. Нітритометрії
- D. Алкаліметрії
- E. Броматометрії

9. Під час визначення кількісного вмісту нікотинової кислоти в лікарській формі, фармацевт використав алкаліметричний метод. На яких властивостях нікотинової кислоти ґрунтується це визначення?

- A. На кислотних
- B. На окислювальних
- C. На основних
- D. На амфотерних
- E. На відновлюваних

10. В контрольно-аналітичну лабораторію на аналіз поступила субстанція лимонної кислоти. Відповідно до вимог ДФУ, кількісний вміст кислоти лимонної можна визначити методом:

- A. Броматометрії
- B. Ацидиметрії
- C. Йодхлорметрії
- D. Йодометрії
- E. Алкаліметрії

11. Кількісне визначення неодикумарину проводиться методом алкаліметрії. Які властивості неодикумарина лежать в основі зазначеного методу аналізу?

- A. Кислотні
- B. Основні
- C. Амфотерні
- D. Окислювальні
- E. Відновлювальні

12. Фармацевт виконує аналіз субстанції гліцерину згідно ДФУ. Для кількісного визначення гліцерину він використовує метод алкаліметрії після реакції:

- A. Гідролізу
- B. Окислення
- C. Дегідратації
- D. Відновлення
- E. Дегідрування

13. Вкажіть, яким з перерахованих методів неможливо визначити кількісний вміст гексаметилентетраміну [Уротропіну, Urotropinum]:

- A. Комплексонометрія [пряме титрування]
- B. Ацидиметрія [пряме титрування]
- C. Ацидиметрія [зворотне титрування]
- D. Йодхлорметрія [зворотне титрування]
- E. Аргентометрія [за методом Фольгарда]

14. Фахівець контрольно-аналітичної лабораторії для кількісного визначення лікарських засобів з групи α -амінокислот використовує формольне титрування (по Серенсену). При цьому роль формальдегіду зводиться до:

- A. Нейтралізації карбоксильної групи
- B. Карбоксилюванням аміногрупи
- C. Блокування аміногрупи
- D. Алкілування карбоксильної групи
- E. Утворення бетаїну

15. Фармацевт лабораторії Держлікслужби проводить кількісне визначення «Кислоти глутамінової» згідно вимог ДФУ. Вкажіть, яким методом він буде проводити кількісне визначення?

- А. Алкаліметрії
- В. Нітрітометрії
- С. Броматометрії
- Д. Аргентометрії
- Е. Комплексонометрії

16. Фармацевт контрольно-аналітичної лабораторії досліджує субстанцію кислоти бензойної відповідно до вимог ДФУ. Яким методом ДФУ рекомендує визначати кількісний вміст цього препарату?

- А. Броматометрії
- В. Алкаліметрії
- С. Ацидиметрії
- Д. Нітрітометрії
- Е. Комплексонометрії

17. Для кількісного визначення вмісту саліцилової кислоти використовують метод:

- А. Перманганатометрії
- В. Нітрітометрії
- С. Аргентометрії
- Д. Алкаліметрії
- Е. Комплексонометрії

18. Хімік-аналітик лабораторії таблеткового цеху фармацевтичного підприємства аналізує вироблені таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г. Яким з перерахованих методів він визначає кількісний вміст діючої речовини в зазначених таблетках?

- А. Алкаліметричним
- В. Перманганатометричним
- С. Комплексонометричним
- Д. Нітрітометричним
- Е. Аргентометричним

19. Кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової згідно НТД проводять методом алкаліметрії. Проводити титрування при температурі 8-10 °С рекомендується з метою запобігання:

- А. Гідролізу складноєфірної групи
- В. Побічної реакції етерифікації
- С. Окислення лікарської речовини
- Д. Декарбоксілюванню
- Е. Осадження утвореної солі

20. Кількісний вміст дифенгідраміну гідрохлориду відповідно до вимог ДФУ визначається методом алкаліметрії. Як титрант використовується розчин:

- А. Натрію тіосульфату
- В. Калію бромата
- С. Натрію гідроксиду
- Д. Калію перманганату
- Е. Кислота хлористоводнева

21. Кількісний вміст димедролу в порошках фармацевт визначає методом:

- A. Алкаліметрії
- B. Нітритометрії
- C. Броматометрії
- D. Перманганатометрії
- E. Комплексонометрії

22. Фармацевт виконує внутрішньоаптечний контроль лікарської форми, яка містить одночасно димедрол і натрію хлорид. Для визначення вмісту димедролу в лікарській формі він використовує метод:

- A. Аргентометрії
- B. Алкаліметрії
- C. Меркуриметрії
- D. Йодометрії
- E. Ацидиметрії

23. Кількісне визначення прокаїну гідрохлориду (новокаїну) методом прямого алкаліметричного титрування засноване на наявності в його структурі:

- A. Пов'язаної кислоти хлористоводневої
- B. Первинної ароматичної аміногрупи
- C. Складноєфірного зв'язку
- D. Вакантного ароматичного циклу
- E. Залишку п-амінобензойної кислоти

24. Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду відповідно до вимог ДФУ фармацевт визначає методом:

- A. Броматометрії
- B. Йодометрії
- C. Цериметрії
- D. Комплексонометрії
- E. Алкаліметрії

25. Який з перерахованих методів використовують для кількісного визначення мерказоліла [Mercazolilum]:

- A. Алкаліметрія за замісником
- B. Перманганатометрія [зворотнє титрування]
- C. Ацидиметрія [прямє титрування]
- D. Йодхлорметрія [зворотнє титрування]
- E. Броматометрія

26. Вкажіть специфічну домішку фталазолу, кількісний вміст якої визначають методом алкаліметрії:

- A. Фталєва кислота
- B. Норсульфазол
- C. Фтазин
- D. Нікотинова кислота
- E. Норсульфазол-натрій

27. Фармацевт виконує кількісний аналіз субстанції фталілсульфатіазолу згідно ДФУ методом:

- A. Ацидиметрії в двофазному середовищі

- В. Ацидиметрії в неводному середовищі
- С. Алкаліметрії в неводному середовищі
- Д. Аргентометрії
- Е. Комплексонометрії

28. Згідно ДФУ, кількісне визначення фталілсульфатіазолу проводять методом алкаліметрії в неводному середовищі. Як розчинник при цьому використовують:

- А. Диметилформаїд
- В. Безводну оцтову кислоту
- С. Спирт етиловий
- Д. Бензол
- Е. Безводну оцтову кислоту і оцтовий ангідрид

29. В контрольній-аналітичній лабораторії на аналіз поступила субстанція фуросеміду. Кількісне визначення фуросеміду згідно ДФУ фармацевт здійснює методом:

- А. Нейтралізації у водному середовищі
- В. Алкаліметрії у водному розчині
- С. Ацидиметрії в ацетоновому розчині
- Д. Ацидиметрії в розчині кислоти оцтової льодяній
- Е. Алкаліметрії в диметилформаїдному розчині

30. Яким методом, згідно ДФУ, проводять кількісне визначення клонідину гідрохлориду?

- А. Алкаліметрія в спиртовому середовищі
- В. Ацидиметрія в спиртовому середовищі
- С. Алкаліметрія в ефірному середовищі
- Д. Ацидиметрія в ефірному середовищі
- Е. Алкаліметрія в неводному середовищі

31. Лікарські засоби з групи барбітуратів-кислот кількісно визначаються методом алкаліметрії в неводному середовищі. Як розчинник при цьому слід використовувати:

- А. Диметилформаїд
- В. Кислоту оцтову крижану
- С. Оцтовий ангідрид
- Д. Спирт етиловий
- Е. Гліцерин

32. Титрантом методу «Комплексонометричне титрування», згідно з вимогами ДФУ, є:

- А. Розчин натрію едетату (динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти)
- В. Розчин кислоти хлористоводневої
- С. Розчин натрію гідроксиду
- Д. Розчин калію перманганату
- Е. Розчин натрію тіосульфату

33. Чим обумовлений перехід забарвлення розчину в точці еквівалентності при прямому комплексонометричному титруванні?

- А. Зміною рН реакційного середовища
- В. Руйнуванням комплексу метал - трилон Б
- С. Виділенням вільної форми індикатору
- Д. Зміною хімічної структури індикатору
- Е. Декарбоксілюванням молекули трилону Б (натрію едетату)

34. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства проводить кількісне визначення вмісту діючої речовини в розчині магнію сульфату 25% для ін'єкцій. Який розчин він повинен використовувати як титрант?

- A. Свинцю нітрат
- B. Кислоту хлорну
- C. Натрію нітрит
- D. Натрію едетат (Трилон Б)
- E. Натрію гідроксид в суміші метилового спирту і бензолу

35. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства точку еквівалентності в комплексонометрії фіксує з використанням:

- A. Паперу, просоченого свинцю ацетатом
- B. Редокс-індикаторів
- C. Без індикаторним методом
- D. Йодкрахмального паперу
- E. Металоіндикаторів

36. В умовах аптеки кількісне визначення магнію сульфату гептагідрату можна провести методом:

- A. Комплексонометричним титруванням
- B. Кислотно-основним титруванням
- C. Йодометричним титруванням
- D. Аргентометричним титруванням
- E. Нітритометричним титруванням

37. Аналітик в контрольно-аналітичній лабораторії методом комплексонометрії в кислому середовищі кількісно визначає:

- A. Заліза сульфат гептагідрат
- B. Кальцію хлорид
- C. Міді сульфат пентагідрат
- D. Магнію сульфат гептагідрат
- E. Вісмуту нітрат основний

38. Фахівець контрольно-аналітичної лабораторії проводить пряме Комплексонометричне титрування розчину субстанції Кальцію хлориду або 10% ампульного розчину Кальцію хлориду для ін'єкцій, згідно з вимогами ДФУ. До досліджуваного розчину перед початком титрування, крім індикаторної суміші, необхідно додати:

- A. Розчин кислоти хлористоводневої
- B. Спирто-хлороформну суміш у співвідношенні 2: 1
- C. Розчин кислоти оцтової розведеної
- D. Розчин натрію гідроксиду концентрований
- E. Розчин амонію ацетату

39. При комплексонометричному кількісному визначенні субстанції магнію оксиду легкого аналітик використовує індикатор:

- A. Тропеолін 00
- B. Бромтимоловий синій
- C. Протравний чорний
- D. Метиленовий червоний
- E. Бромфеноловий синій

40. Хімік-аналітик ВТК фармацевтичного підприємства проводить кількісне визначення вмісту діючої речовини в розчині кальцію хлориду для ін'єкцій. Який індикатор він повинен використовувати відповідно вимог ДФУ?

- A. Кальконкарбонову кислоту
- B. Крохмаль
- C. Фенолфталеїн
- D. Тимолфталеїн
- E. Без індикаторний метод

41. Як індикатор при кількісному визначенні хлорид-іонів аргентометричним методом Мору використовують; середовище має бути:

- A. Натрію еозонат, оцтова кислота
- B. Калію хромат, нейтральна
- C. Калію хромат, кисла
- D. Калію хромат, лужна
- E. Заліза сульфат (III), азотнокисла

42. Кількісне визначення калію хлориду потрібно виконати методом аргентометрії (по Мору). Як індикатор при цьому використовують:

- A. Калію хромат
- B. Кристалічний фіолетовий
- C. Мурексид
- D. Фенолфталеїн
- E. Йодкрахмальний папір

43. Проводячи кількісний аналіз галогенідів за методом Фольгарда, фармацевт як індикатор використовує:

- A. Заліза (II) хлорид
- B. Калію хромат
- C. Калію дихромат
- D. Заліза (III) амонію сульфат
- E. Міді (II) сульфат

44. Аналітику необхідно провести аналіз субстанції калію броміду. Кількісне визначення калію броміду, згідно Фармакопеї України, необхідно виконати зворотнім аргентометричним методом (метод Фольгарда) в присутності дибутилфталату. Який індикатор при цьому повинен використовувати провізор-аналітик?

- A. Розчин калію хромату
- B. Розчин заліза (III) амонію сульфату (залізо-амонійні галуни)
- C. Розчин тропеоліну 00
- D. Розчин протравний чорний
- E. Розчин фенолфталеїну

45. Титрантом при кількісному визначенні меркуриметричним методом є:

- A. Срібла нітрат
- B. Амонію роданід
- C. Ртуті (II) ацетат
- D. Ртуті (I) нітрат
- E. Ртуті (II) нітрат

46. Який індикатор, при кількісному визначенні субстанції натрію броміду методом меркуриметрії використовують:

- A. Метилловий червоний і метиловий оранжевий

- В. Тимолового синій або феноловий червоний
 - С. Фенолфталеїн або тимолфталеїн
 - Д. Бромтимоловий синій або бромфеноловий синій
 - Е. Дифенілкарбазон або дифенілкарбазид
47. Броматометричне визначення лікарських препаратів, похідних фенолів (Фенол, Резорцин таїн) засновано на реакції:
- А. Окислення
 - В. Заміщення
 - С. Приєднання
 - Д. Елімінування
 - Е. Відновлення
48. Індикатором при зворотньому броматометричному методі кількісного визначення лікарських засобів служить:
- А. Крохмаль
 - В. Нейтральний червоний
 - С. Метилловий червоний
 - Д. Метилловий помаранчевий
 - Е. Тимолфталеїн
49. У фармацевтичному аналізі широко використовуються окислювально-відновні методи. Для кількісного визначення фенолу, тимола, резорцину використовують метод:
- А. Броматометрія
 - В. Нітритометрії
 - С. Перманганатометрії
 - Д. Алкаліметрії
 - Е. Аргентометрії
50. Який з фізико-хімічних методів використовується для встановлення точки еквівалентності в нітритометрії?
- А. Поляриметрія
 - В. Потенціометрія
 - С. Спектрофотометрія
 - Д. Рефрактометрія
 - Е. Фотоелектроколориметрія
51. З якою метою при нітритометричному титруванні додають калію бромід:
- А. Для підвищення температури реакційного середовища
 - В. Для зміни рН середовища
 - С. Як буферний розчин
 - Д. Як каталізатор
 - Е. Як інгібітор реакції
52. До умов нітритометричного визначення відносять всі фактори крім одного:
- А. Додавання органічного розчинника
 - В. Реакція середовища - кисла
 - С. Температурний режим
 - Д. Швидкість титрування
 - Е. Використання каталізатору
53. Вкажіть, що використовується в якості зовнішнього індикатору в нітритометрії:
- А. Сулемовий папір
 - В. Лакмусовий папір

- C. Нітрузо-крохмальний папір
- D. Йодкрохмальний папір
- E. Ртутно-бромідний папір

54. При нітритометричному кількісному визначенні стрептоциду слід дотримуватись таких умов:

- A. Дотримання температурного режиму
- B. Попереднє гідролітичне розкладання
- C. Використання зворотнього способу титрування
- D. Нейтральна реакція середовища
- E. Використання азосполучення (α -нафтол, фенол)

55. Нітритометричний метод кількісного визначення використовується для лікарських речовин, що мають первинну ароматичну аміногрупу (сульфаніламідні препарати). Яке середовище при цьому повинно бути створено провізором-аналітиком у аналізованому розчині:

- A. Нейтральне
- B. Лужне
- C. Кислота хлористоводнева
- D. Аміачна
- E. Фосфорнокисла

56. Хімік-аналітик контрольно-аналітичної лабораторії при нітритометричному методі кількісного визначення субстанції Стрептоциду використовує спосіб фіксування точки кінця титрування за допомогою:

- A. Абсорбційного індикатору
- B. Металоіндикатору
- C. Зовнішнього індикатору (йодкрахмальний папір)
- D. Без індикаторним способом
- E. Розчину крохмалю

VIII. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ

Методи дослідження ЛР підрозділяються на фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні. Для сучасного фармацевтичного аналізу характерні стрімкі темпи розвитку. Пріоритет у цьому процесі мають фізичні та фізико-хімічні методи аналізу, які називають інструментальними методами. Вимірюють густину, в'язкість, прозорість, показник заломлення, кут обертання площини поляризації оптично активних речовин, електропровідність та ін. До досягнень останнього часу можна віднести впровадження в практику фармацевтичного аналізу всіх видів хроматографії, фотометричних методів. Все більше використовуються такі сучасні фізико-хімічні методи як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), електронний парамагнітний резонанс (ЕПР) та ін. В сучасному фармацевтичному аналізі почали широко використовувати неводні розчинники (безводну оцтову кислоту, диметилформамід, діоксан та ін.), що дозволяє змінити основність та кислотність речовин, які аналізуються. Одержав розвиток мікрометод, зокрема крапельний метод аналізу, зручний для застосування при експрес-аналізі при аптечному контролі якості ліків.

В залежності від поставлених завдань, фармацевтичний аналіз включає різні форми контролю за якістю лікарських засобів: фармакопейний аналіз; постадійний контроль виробництва ліків; аналіз лікарських форм індивідуального виготовлення; експрес-аналіз в умовах аптеки та біофармацевтичний аналіз. Складовою фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз, який являє собою сукупність способів досліджень лікарських препаратів і лікарських форм, викладених у Державній фармакопеї або іншій методиці контролю якості (МКЯ). На підставі результатів, отриманих при виконанні фармакопейного аналізу, робиться висновок про відповідність лікарського засобу вимогам Державної фармакопеї або іншої МКЯ. В разі відхилення від цих вимог ліки не допускаються до застосування.

Аналіз будь-якої ЛР або сировини необхідно починати з зовнішнього огляду, звертаючи при цьому увагу на колір, запах, форму кристалів, цілісність упаковки, колір скла. Після зовнішнього огляду беруть середню пробу для аналізу відповідно до вимог ДФУ.

Висновок про якість ЛЗ можна зробити тільки при аналізі проби (вибірки). Відбирають пробу тільки з непошкоджених, запакованих та закупорених відповідно до норм технічної документації упаковок. Після контролю за зовнішнім виглядом відбирають пробу у кількості, що необхідна для 4-х повних фізико-хімічних аналізів. Для контролюючих організацій кількість проб зростає до 6-ти.

Сипкі та в'язкі ЛЗ відбирають пробовідбірником з інертного матеріалу. Рідкі ЛЗ перед відбором ретельно перемішують.

Виконання фармакопейного аналізу дозволяє встановити справжність ЛЗ, його чистоту, визначити кількісний вміст фармакологічно-активної речовини або інгредієнту. Ці етапи не можна розглядати ізольовано. Наприклад, температура плавлення, розчинність, рН водного розчину є критеріями як справжності, так і чистоти ЛЗ.

Фізичні і фізико-хімічні методи кількісного аналізу

Державна Фармакопея України, яка гармонізована з Європейською Фармакопеєю, особливого значення надає використанню фізичних та фізико-хімічних методів аналізу. Тому в ДФУ є окремий розділ **“Фізичні та фізико-хімічні методи”**.

У кожній монографії на лікарську субстанцію наводиться перелік тих фізичних констант, за якими встановлюється її ідентичність та чистота: опис зовнішнього вигляду, розчинність у різних розчинниках (найчастіше у воді та спирті), температура плавлення, температура кипіння, забарвленість і каламутність розчинів, відносна густина, в'язкість, рН розчинів, показник заломлення, питоме оптичне обертання (для оптично активних речовин) та ін.

ФІЗИЧНІ МЕТОДИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ

Ця група методів ґрунтується на перевірці фізичних властивостей або вимірюванні фізичних констант ЛЗ.

Справжність ЛЗ підтверджують:

- агрегатний стан;
- забарвлення, запах;
- форма кристалів або вид аморфної речовини;
- розчинність;
- температура плавлення або кипіння;
- температурний інтервал перегонки;
- густина;
- в'язкість;
- рН водного розчину;
- показник заломлення розчину;
- кут обертання для оптично активних речовин;
- леткість, рухливість, горючість (рідин) та ін.

Забарвлення твердого ЛЗ – характерна властивість, яка дозволяє здійснити його попередню ідентифікацію

Більш об'єктивним є встановлення різних фізичних констант.

Температура плавлення та твердіння – це температура, за якої речовина знаходиться в рівновазі з твердою фазою при насиченій фазі пари. За цієї температури тверда кристалічна речовина здійснює перехід у рідкий стан і навпаки. При температурі плавлення речовина може знаходитися як в рідкому, так і в твердому стані. При підведенні додаткового тепла речовина перейде в рідкий стан, а температура не буде змінюватися, поки вся речовина в розглянутій системі не розплавиться. При відведенні зайвого тепла (охолодженні) речовина буде переходити в твердий стан (застигати), до тих пір поки вона не затвердіє повністю, температура не зміниться. Температура плавлення (твердіння) є важливою фізичною константою речовини. Температура твердіння збігається з температурою плавлення тільки для чистих речовин. Наявність будь-яких домішок буде змінювати цей показник. Прикладом визначення температури плавлення є капілярний метод і метод мішаних проб.

Температура кипіння – інтервал між початковою та кінцевою температурою кипіння при тиску 760 мм рт. ст.(101,3 кПа). Температура, при якій в приймач потрапили перші 5 крапель рідини, називається початковою температурою кипіння, а температура, за якої в приймач перейшло 95% рідини – кінцевою температурою кипіння. Ці температури встановлюють для обмеженої кількості рідких ЛЗ, використовуючи прилади, узгоджені з фармакопеею. Для визначення спирту (у настоянках) за температурою кипіння використовують методики та прилади, які дозволені ДФУ.

Густину визначають за допомогою пікнометра або ареометра, за методиками, які описані в фармакопеї, суворо дотримуючись температурного режиму.

В'язкість – фізична константа, яка підтверджує справжність таких лікарських форм як креми і мазі. Розрізняють динамічну, кінематичну та відносну в'язкість. Для визначення кінематичної в'язкості використовують різні модифікації віскозиметрів типу Оствальда і Уббелодє. Для визначення динамічної в'язкості використовують ротаційні віскозиметри та мікроареометри.

Розчинність розглядається як орієнтовна характеристика ЛЗ, за якою встановлюють справжність і чистоту лікарського засобу. Для цього використовують методи фазової розчинності, які ґрунтуються на правилі фаз Гіббса. Цей метод є також і кількісним, він потребує використання спеціальної апаратури, знання природи та структури сумішей (табл.1).

Таблиця 1

Умовні терміни для характеристики розчинності ЛР

| Умовний термін | Мінімальний об'єм розчинника на 1,0 г ЛЗ, мл | Максимальний об'єм розчинника на 1,0 г ЛЗ, мл |
|-----------------------|--|---|
| Дуже легко розчинний | - | 1 |
| Легко розчинний | 1 | 10 |
| Розчинний | 10 | 30 |
| Помірно розчинний | 30 | 100 |
| Мало розчинний | 100 | 1000 |
| Дуже мало розчинний | 1000 | 10000 |
| Практично нерозчинний | - | >10000 |

Препарат вважається розчинним, якщо при спостереженні розчину у світлі, що проходить крізь нього, не видно частинок речовини.

Зміна розчинності ЛР під час її зберігання може бути пов'язана з утворенням домішок.

Фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів

Фізико-хімічні методи набувають все більшого значення для цілей об'єктивної ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин. Недеструктивний аналіз (без руйнування об'єкта аналізу), що одержав поширення в різних галузях, останнім часом все більше застосовується у фармацевтичному аналізі. Для його виконання застосовують такі фізико-хімічні методи, як ЯМР-, УФ- та ІЧ-спектроскопія, високоефективна газо-рідинна хроматографія тощо. Більшість таких методів широко застосовуються для встановлення хімічної структури органічних сполук.

Фізико-хімічні методи аналізу мають ряд переваг перед класичними хімічними методами. Вони ґрунтуються на використанні як фізичних, так і хімічних властивостей речовин і в більшості випадків відрізняються швидкістю виконання, вибірковістю, високою чутливістю, можливістю уніфікації та автоматизації.

У фармацевтичному аналізі найбільш широко використовують фізико-хімічні методи, які можуть бути класифіковані на наступні групи:

Оптичні методи:

- рефрактометрія (використовується для випробування рідин);
- поляриметрія (використовується для оптично-активних речовин);
- хімічна мікроскопія;
- рентгенофлуоресцентний аналіз;
- інфрачервона спектроскопія.

Абсорбційні методи (поглинання випромінювання):

- атомно-абсорбційна спектрофотометрія;
- рентгенівська абсорбційна спектроскопія;
- ультрафіолетова спектрофотометрія;
- методи диференційного аналізу;
- фотоколориметричний метод.

Методи випромінювання:

- емісійна та полум'яна спектрометрія;
- люмінесцентні методи;
- флуоресцентні (в УФ-випромінненні);
- флуориметрія (за допомогою ртутно-кварцевих ламп);
- рентгенівська флуоресценція;
- хемілюмінесценція;
- радіометричний аналіз.

Методи з використанням магнітного поля:

- ядерно-магнітний резонанс (ЯМР) – спектроскопія;
- мас-спектроскопія.

Електрохімічні методи:

- потенціометрія;
- амперметричне титрування;
- іонометрія;
- полярографія;
- кондуктометрія;
- метод діелектричних вимірювань.

Методи розділення:

- хроматографія;
- електрофорез;
- екстракція.

Термічні методи:

- термографія (визначає термічну стабільність до руйнування ЛЗ);
- термогравіметрія (визначає температуру за якої відбувається зменшення маси ЛЗ);
- термографічний аналіз;
- дериватографія.

Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин (ДФУ)

Для визначення прозорості і ступеня каламутності рідин використовують однакові пробірки, виготовлені з *безбарвного прозорого нейтрального скла*, із плоским дном, внутрішнім діаметром від 15 мм до 25 мм. Порівнюють шар *випробовуваної рідини* товщиною 40 мм із 40 мм-шаром *води* або свіжовиготовленого *еталону*.

Порівняння рідин проводять у розсіяному денному світлі через 5 хв після приготування еталону, переглядаючи зразки вздовж вертикальної осі пробірок, на чорному фоні. Розсіяння світла має бути таким, щоб еталон I легко відрізнявся від води, а еталон II легко відрізнявся від еталону I.

Випробовувану рідину вважають *прозорою*, якщо вона витримує порівняння з *водою P* або *розчинником*, що використовується при приготуванні випробовуваної рідини при перегляданні за описаних вище умов, або її каламутність не перевищує каламутність еталону I.

У ДФУ наведені методики приготування еталонів I–IV. З цією метою готують *вихідну суспензію* шляхом змішування відповідних *розчинів гідрозин сульфату* $\text{H}_2\text{N-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ і *гексаметилентетраміну* $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$, що безпосередньо перед вживанням еталону розводять *водою P* у відповідних пропорціях.

Визначення ступеня забарвлення рідин (ДФУ)

Визначення ступеня забарвлення рідин у ряду *коричневий-жовтий-червоний* проводять візуально шляхом порівняння з відповідними еталонами одним із двох нижче наведених методів, що відзначають в окремій статті.

Розчин вважають *безбарвним*, якщо він витримує порівняння з *водою P* чи *розчинником*, або *забарвлений не більш інтенсивно*, ніж еталон *В₉*.

Метод I

2,0 мл *випробовуваної рідини* порівнюють з 2,0 мл *води P* або *розчинника*, або *еталону*, зазначеного в окремій статті, використовуючи *однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з зовнішнім діаметром 12 мм*. Порівняння забарвлення проводять у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки горизонтально (перпендикулярно до осі пробірки) на білому фоні.

Метод II

40 мм-шар *випробовуваної рідини* порівнюють з 40 мм-шаром *води* або *розчинника*, або *еталону*, зазначеного в окремій статті, використовуючи *однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном*, що мають *внутрішній діаметр 15–25 мм*. Порівняння забарвлення проводять у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки вздовж вертикальної осі пробірок на білому фоні.

У ДФУ наведені методики приготування *еталонних розчинів різних відтінків* (по 7–9 відтінків) шляхом розведення розчином *хлоридної кислоти* HCl (10 г/л) *п'яти основних розчинів* (*В-коричневий*; *ВУ-коричнувато-жовтий*; *У-жовтий*; *ГУ-зеленувато-жовтий*; *R-червоний*), що у свою чергу одержують змішуванням у різних співвідношеннях розчину *хлоридної кислоти* HCl і *вихідних розчинів* (*жовтий* – розчин ферум(III) хлориду FeCl_3 у розчині HCl , *червоний* – розчин кобальт(II) хлориду CoCl_2 у розчині HCl ; *блакитний* – розчин купрум(II) сульфату пентагідрату $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ у розчині HCl).

Термін зберігання вихідних і основних розчинів 1 рік.

Еталони для визначення ступеня забарвлення рідин за методом I зберігають у запаяних пробірках з безбарвного прозорого нейтрального скла з зовнішнім діаметром 12 мм, у захищеному від світла місці.

Еталони, що використовуються для визначення ступеня забарвлення рідин за методом II, готують з відповідних основних розчинів безпосередньо перед використанням.

Порівняння ступеня забарвлення рідини з еталонами (B, BY, Y, GY, R)₁₋₃ звичайно проводять за методом I, а у випадку використання еталонів (B, BY, Y, GY, R)₄₋₉ застосовують метод II.

Ступінь забарвлення *випробовуваного зразка* не має перевищувати ступінь забарвлення *відповідного еталону*. Колір випробовуваного зразка має бути максимально наближений до кольору відповідного еталону.

Водневий показник (рН) і методи його вимірювання

Водневий показник (рН) – величина, що характеризує *кислотність* або *основність* розчинів (*характер середовища*) і дорівнює від'ємному значенню десяткового логарифма і активності (концентрації) йонів Гідрогену:

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

Середовище буває *нейтральне* (рН = 7), *кисле* (рН < 7) або *лужне* (рН > 7). Для ширшої градації середовища можна вважати, що для *дуже кислих* розчинів рН < 3, *слабокислих* рН = 3–7, *слабколужних* рН = 7–11 і *сильнолужних* – рН > 11.

Важливість цієї характеристики розчинів для біологічних процесів важко переоцінити. Досить сказати, що величина рН є одним із важливих чинників, які регулюють дію ферментів. Так, активність *пепсину шлункового соку* досягає максимуму при рН = 2, а при рН = 4 активність цього ферменту знижується практично до нуля. Активність *ферменту слини діастази* зберігається при рН = 5,75–7,05.

Невідповідність розчину лікарської субстанції за величиною рН може бути наслідком забруднення субстанції домішками кислотного або основного характеру. Такі домішки можуть утворюватися в процесі одержання або зберігання лікарського засобу (продукти гідролізу, поглинання вуглекислоти з повітря, вплив вилужування скла та ін.).

Визначення рН є обов'язковим для усіх ін'єкційних розчинів.

Контроль кислотності, лужності, рН середовища регламентується відповідним розділом монографії на лікарську субстанцію і найчастіше здійснюється двома методами – *потенціометричним* і *колориметричним*.

Потенціометричний метод визначення рН ґрунтується на експериментальному вимірюванні на *потенціометрі* (рН-метрі) *електрорушійної сили* (ЕРС, різниці потенціалів *гальванічного елемента*, що складається з двох електродів, занурених у досліджуваній розчин: один з них (**індикаторний, електрод визначення**) чутливий до кількості йонів Гідрогену (звичайно *скляний електрод, хінгидронний, іноді – водневий*), а інший – **стандартний (електрод порівняння)** має постійне і відоме значення потенціалу. Звичайно як стандартні електроди застосовують *хлорсрібний* ($e = 0,22 \text{ В}$) або *ртутно-каломельний* ($e = 0,25 \text{ В}$).

Шкала потенціометра проградуєвана у *мілівольтах* (відчитуємо величину ЕРС і за відповідною формулою розраховуємо рН розчину) або безпосередньо в *одинацях рН*. Калібрування і перевірка рН-метрів проводиться з використанням стандартних буферних розчинів. Різниця між показаннями приладу і номінальним значенням рН буферного розчину не має перевищувати **0,04** одиниці рН.

Визначення рН проводять при 25 ± 2 °С, в іншому випадку треба робити відповідні виправлення.

Колориметричний (індикаторний) метод визначення рН оснований на здатності кислотно-основних індикаторів змінювати своє забарвлення залежно від рН середовища. Кожен індикатор характеризується інтервалом переходу – значеннями рН, у межах яких він змінює своє забарвлення (табл. 2).

Таблиця 2

Інтервали рН і зміна кольору індикаторів

| Назва індикатора | Інтервал рН переходу кольору | Зміна кольору |
|--------------------------------|------------------------------|--|
| Метилловий фіолетовий | 0,1-1,5 | Жовтий–зелений |
| Малахітовий зелений | 0,1-2,0 | Жовтий-зеленувато– блакитний |
| Крезоловий червоний | 0,2-1,8 | Червоний–жовтий |
| Крезоловий пурпуровий | 1,8-2,8 | Рожево-червоний–жовтий |
| Тимоловий синій | 1,2-2,8 | Червоний–жовтий |
| Метилловий фіолетовий | 1,5-3,2 | Зелений–фіолетовий |
| Диметилловий жовтий | 3,0-4,0 | Червоний–жовтий |
| Метилловий оранжевий | 3,0-4,4 | Червоний–жовтий |
| Бромфеноловий синій | 3,0-4,6 | Жовтий–синій |
| Конго червоний | 3,0-5,2 | Синьо-фіолетовий– червоний |
| Бромкрезоловий зелений (синій) | 3,8-5,4 | Жовтий–синій |
| Алізариновий червоний С | 4,6-6,0 | Жовтий-пурпурово– червоний |
| Метилловий червоний | 4,2-6,2 | Червоний–жовтий |
| Лакмоїд | 4,4-6,2 | Червоний–синій |
| Бромкрезоловий пурпуровий | 5,2-6,8 | Жовтий–пурпуровий |
| Бромтимоловий синій | 6,0-7,6 | Жовтий–синій |
| Нейтральний червоний | 6,8-8,0 | Червоний–жовтий |
| Феноловий червоний | 6,8-8,4 | Жовтий–червоний |
| Крезоловий червоний | 7,2-8,8 | Жовтий–пурпурово-червоний |
| α -Нафтолфталеїн | 7,4-8,6 | Жовтувато-рожевий– зеленувато-синій |
| Крезоловий пурпуровий | 7,4-9,0 | Жовтий–фіолетовий |
| Тимоловий синій | 8,0-9,6 | Жовтий–синій |
| Фенолфталеїн* | 8,2–10,0 | Безбарвний–малиновий |
| Тимолфталеїн | 9,4-10,6 | Безбарвний–синій |
| Алізариновий жовтий Р | 10,0-12,0 | Світло-жовто–червоно- оранжевий |
| Малахітовий зелений | 11,4-13,0 | Зеленувато-блакитно– безбарвний |
| Індигокармін | 11,6-14,0 | Синій–жовтий |

Відносна густина (ДФУ)

Відносна густина $d^{20}/_{20}$ речовини являє собою відношення маси певного об'єму цієї речовини до маси однакового йому об'єму води при температурі 20 °С.

Відносну густина $d^{20}/_{20}$ визначають за допомогою **піднометра, густиноміра, гідростатичних ваг** або **ареометра** з точністю до числа десяткових знаків, зазначених в окремій статті. Атмосферним тиском при зважуванні нехтують, бо зв'язана з ним похибка не перевищує одиниці у третьому десятковому знаку.

Звичайно використовують два інші визначення.

Відносна густина $d^{20}/_4$ речовини являє собою відношення маси певного об'єму цієї речовини при температурі 20 °С до маси однакового йому об'єму води при температурі 4 °С.

Густина ρ_{20} речовини – це відношення маси речовини (m) до її об'єму (V) при температурі 20 °С. Густина виражають у кілограмах на кубічний метр або у грамах на кубічний сантиметр ($1\text{кг}\times\text{м}^{-3}=10^{-3}\text{г}\times\text{см}^{-3}$).

Числові співвідношення між відносною густиною в густиною, у кілограмах на кубічний метр, виражаються так:

$$\rho_{20} = 988,202 d^{20}/_{20}$$

або

$$d^{20}/_{20} = 1,00180 \cdot 10^{-3} \rho_{20}$$

$$\rho_{20} = 999,972 d^{20}/_4$$

або

$$d^{20}/_4 = 1,00003 \cdot 10^{-3} \rho_{20}$$

$$d^{20}/_4 = 0,998230 d^{20}/_{20}$$

У тих випадках, коли для речовини регламентують значення густини, її визначення проводять одним з нижченаведених методів, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Метод 1

Застосовують у випадку визначення густини рідин з точністю до 0,001.

Чистий сухий *піднометр* зважують з точністю до 0,0002 г, заповнюють за допомогою сухої лійки дистильованою водою трохи вище позначки, закривають корком і витримують протягом 20 хв у термостаті, у якому підтримують постійну температуру води 20 °С. При цій температурі рівень води у піднометрі доводять до позначки, швидко відбираючи надлишок води за допомогою піпетки або згорнутої в трубку смужки фільтрувального паперу. Піднометр знову закривають корком і витримують у термостаті ще 10 хв, перевіряючи положення меніска відносно позначки. Потім піднометр виймають з термостата, фільтрувальним папером витирають внутрішню поверхню шийки піднометра, а також увесь піднометр ззовні, лишають під склом аналітичних ваг протягом 10 хв і зважують з тією самою точністю.

Піднометр звільняють від води, висушують, споліскуючи послідовно спиртом і ефіром (сушити піднометр шляхом нагрівання не допускається), видаляють залишки ефіру продуванням повітря, заповнюють піднометр випробовуваною рідиною і потім проводять ті самі операції, що й з дистильованою водою.

Метод 2

Застосовують у випадку визначення густини рідин з точністю до 0,01.

Випробовувану рідину поміщають у циліндр і при температурі рідини 20 °С обережно опускають в неї чистий сухий *ареометр*, на шкалі якого передбачена очікувана величина густини. Ареометр не випускають з рук, доки не стане очевидним, що він плаває; при цьому необхідно стежити, щоб ареометр не торкався стінок і дна циліндра. Відлік проводять через 3-4

хв після занурення за поділкою на шкалі ареометра, відповідною нижньому меніску рідини (при відліку око має бути на рівні меніска).

Примітки.

1. Визначення густини сильно летких речовин ареометром не допускається.
2. У випадку визначення густини темнозбарвлених рідин відлік проводять за верхнім меніском

Метод 3

Застосовують для визначення густини **твердих жирів і воску**.

Точно зважують порожній *пikнометр*, потім зважують той самий пікнометр, наповнений дистильованою водою, температура якої 20 °С. Після цього воду видаляють і пікнометр висушують.

Усі операції проводять, дотримуючи умов, зазначених у методі 1.

У пікнометр вливають за допомогою піпетки або невеликої лійки з тонковідтягнутим кінцем розплавлений жир або віск у такій кількості, щоб він займав 1/3 – 1/2 об'єму пікнометра. Пікнометр ставлять на 1 год без корка в гарячу воду, потім охолоджують до 20 °С і зважують; доводять до позначки дистильованою водою при 20 °С, витирають насухо і знову зважують. У обох фазах на поверхні їхнього поділу не має бути бульбашок повітря.

В'язкість

Динамічна в'язкість або коефіцієнт в'язкості μ - це тангенціальна сила, що припадає на одиницю поверхні і називається також *напругою зсуву τ* , виражена у паскалях (Па), яку необхідно докласти для того, щоб перемістити шар рідини площею 1м² зі швидкістю (v) 1 метр за секунду (м·с⁻¹), який знаходиться на відстані (x) 1 метр відносно другого шару, паралельно площині ковзання.

Одиницею динамічної в'язкості є паскаль- секунда (Па·с). Найчастіше використовується дольна одиниця мініпаскаль – секунда (мПа·с).

Кінематичну в'язкість ν , виражену в метрах квадратних на секунду (м²·с⁻¹), одержують діленням величини динамічної в'язкості μ на густину рідини ρ , виражену в кілограмах на метр кубічний (кг·м⁻³), виміряну при тій самій температурі.

Кінематичну в'язкість звичайно виражають у міліметрах квадратних на секунду (мм² ·с⁻¹).

Для визначення в'язкості ньютонівських, так і неньютонівських рідин можна використати ротаційних віскозиметр.

Допускається використання й інших віскозиметрів за умови, що точність і правильність вимірів будуть не гіршими, ніж у випадку використання віскозиметрів, описаних нижче.

В'язкість (внутрішнє тертя) – властивість текучих тіл чинити опір переміщенню однієї їхньої частини відносно іншої.

Текучі тіла можуть мати ньютонівський тип течії. Ньютонівськими рідинами називають системи, в'язкість яких не залежить від напруги зсуву і є постійною величиною відповідно до закону Ньютона.

Неньютонівські рідини не підпадають під дію закону Ньютона, їхня в'язкість залежить від напруги зсуву.

Для ньютонівських рідин розрізняють динамічну, кінематичну, відносну, питому, зведену і характеристичну в'язкості. Для неньютонівських рідин характерна, головним чином, структурна в'язкість.

Структурна (ефективна або уявна) в'язкість – в'язкість при даній нарузі зсуву. У ряді випадків треба визначити в'язкість однієї рідини відносно іншої – *відносну в'язкість* $\eta_{\text{відн}}$.

Часто використовують *питому в'язкість* $\eta_{\text{пит}}$, що показує, який внесок у в'язкість розчину робить присутність у ньому розчиненої речовини:

Питому в'язкість, віднесена до одиниці концентрації розчину, називають *зведеною в'язкістю* $\eta_{\text{звед}}$.

Для розчинів полімерів в'язкість є функцією молекулярних мас, форми, розмірів і гнучкості макромолекул. Щоб визначити структурні характеристики полімерів, зведену в'язкість екстраполюють до нульової концентрації. У такому випадку вводиться поняття *характеристичної в'язкості* $[\eta]$.

Температура плавлення і методи її визначення (ДФУ)

Температура плавлення – це важлива фізична константа, що приводиться в ДФУ і дозволяє підтвердити ідентифікацію *досліджуваної лікарської речовини і ступінь її чистоти*. Наявність домішок, як правило, знижує температуру плавлення. До низькоплавких лікарських засобів відноситься, наприклад, хлоралгідрат (49–55 °С), а новокаїн має температуру плавлення в межах 154–156 °С.

Температура плавлення – це температура, при якій тверда фаза знаходиться в рівновазі з розплавом. Весь процес плавлення протікає протягом визначеного проміжку часу й у визначеному інтервалі температур: між *початком плавлення* – появою першої краплі рідини і *кінцем плавлення (температурою плавлення)* – повним переходом речовини в рідкий стан. Цей інтервал температур, що називають *діапазоном плавлення*, не повинний перевищувати 2 °С. Чисті речовини мають чіткі температури плавлення, але наявність навіть незначної кількості домішок (що допускається в лікарських препаратах) приводить, як правило, до її зниження.

Отже, інтервал температури плавлення – це інтервал температур між початком і кінцем плавлення.

Багато органічних речовин при плавленні розкладаються (змінюється зовнішній вигляд речовини – потемніння). Таку температуру називають *температурою розкладання*. Вона значною мірою залежить від швидкості нагрівання, тому швидкість підвищення температури регламентується фармакопеею і складає від 0,5–1 °С до 4–6 °С за 1 хвилину.

У залежності від фізичних властивостей визначення температури плавлення лікарських речовин проводять різними методами: капілярним; відкритим капілярним; методом миттєвого плавлення; визначення температури краплепадіння.

Капілярний метод

Капілярний метод використовують для визначення температури плавлення твердих речовин, що *легко розтираються в порошок (кристалічні речовини)*.

Відкритий капілярний метод

Цей метод використовують для визначення температури плавлення (температури розрідження) *аморфних речовин, що не розтираються в порошок і плавляться нижче t° кип. води* (жири, віск, парафін, вазелін, смоли). Для роботи використовують скляні капілярні трубки (5 штук), відкриті з двох кінців, довжиною близько 80 мм, зовнішнім діаметром 1,4–1,5 мм і внутрішнім діаметром 1,0–1,2 мм.

Речовину поміщають у кожну з 5 капілярних трубок з висотою стовпчика приблизно 10 мм. Трубки залишають на якийсь час при температурі, зазначеної в окремій статті.

Прикріплюють капіляри по черзі по одному до термометра з ціною розподілу 0,2 °З так, щоб речовина знаходилася поблизу від кульки термометра.

Термометр із капіляром поміщають у склянку з водою (товщина шаруючи 5 див) так, щоб нижня частина кульки термометра знаходилася на висоті близько 1 див від дна склянки з водою. Температуру води підвищують зі швидкістю 1 ° Із за 1 хвилину.

За температуру плавлення беруть *температуру*, при якій *речовина починає підніматися по капілярі* або *стовпчик речовини в капілярі стає прозорим*.

Цю операцію повторюють з чотирма іншими капілярами і розраховують результат як середнє з п'яти показань.

Метод миттєвого плавлення

Цей метод застосовують для *твердих речовин*, що *легко перетворюються в порошок*. При цьому методі використовують спеціальний прилад, що складається з *металевого блоку* (виготовлений з *латуні*, що має високу теплопровідність і не реагує з випробовуваною речовиною), верхня частина якого плоска і ретельно відполірована. Блок рівномірно нагрівають по всій масі газовим пальником з мікрорегулюванням або електронагрівником з тонким регулюванням. Блок має досить *широку циліндричну порожнину* для розміщення *термометра*, що знаходиться паралельно до відполірованої верхньої поверхні блоку і на відстані 3 мм від неї.

Методика визначення. Блок швидко рівномірно нагрівають до температури на 10 °С нижче передбачуваної t° пл., а потім продовжують нагрівання зі швидкістю приблизно 1 °С за 1 хвилину. Кілька кристалів тонко роздрібненого на порошок досліджуваної речовини, попередньо висушеного над безводним силікагелем протягом 24 годин кидають через рівні проміжки часу на поверхню блоку поблизу кульки термометра, очищаючи поверхню після кожного іспиту.

Записують температуру t_1° , при якій *речовина миттєво плавиться при контакті з металом*. Припиняють нагрівання і записують температуру t_2° , при якій *речовина перестав миттєво плавитися при зіткненні з металом*.

Температуру плавлення обчислюють як середнє з отриманих експериментальних даних по формулі:

$$t_{\text{пл}}^0 = \frac{t_1^0 + t_2^0}{2}.$$

Інструментальний метод

У даній статті описується вимірювання температури плавлення капілярним методом з використанням інструментальної методики визначення.

ПРИЛАД. За принципом роботи є 2 конструкції приладу:

— Спосіб А: визначення за світлом, що пройшло через капілярну трубку, заповнену зразком;

— Спосіб В: визначення за світлом, відбитим від зразка в капілярній трубці.

В обох способах капілярна трубка розташована в корпусі порожнистого металевого блока, з електропідігрівом і контролем температури за допомогою температурного датчика,

розташованого в іншому металевому блоці. Нагрівачий елемент здатний підтримувати попередньо задану температуру в блоці нагрівання з точністю (± 0.1) °C і проводити поступове нагрівання з постійною швидкістю 1 °C/хв після початкового ізотермічного періоду.

У способі А промінь світла світить через горизонтальну щілину і проходить крізь капілярну трубку.

У кінці циліндричної щілини випромінювання детектується сенсором.

У способі В промінь світла освітлює капілярну трубку спереду і сенсором реєструється його відбиття.

Деякі прилади дозволяють визначення температури плавлення візуально.

Початкове значення температури, за якої буде одержаний перший сигнал сенсора, визначають як початок плавлення; і температуру, за якої сигнал сенсора уривається, визначають як кінець плавлення або температуру плавлення.

Використовують скляні капілярні трубки, відкриті з одного кінця, близько 100 мм завдовжки, зі зовнішнім діаметром від 1,3 мм до 1,5 мм і внутрішнім діаметром від 0,8 мм до 1,3 мм. Товщина стінок трубок має бути від 0,1 мм до 0,3 мм.

Деякі прилади дозволяють визначати температуру плавлення в більше, ніж в 1 капілярній трубці.

Визначення температури краплепадіння

Визначення температури краплепадіння проводять для *речовин, що не розтираються в порошок і плавляться нижче t° кип. води* (жири, віск, парафін, вазелін, смоли).

Температура краплепадіння являє собою *температуру, при якій перша крапля розплавленого випробовуваної речовини падає з чашечки*. Чашечку наповнюють доверху нерозплавленою випробовуваною речовиною і поміщають у спеціальний прилад, що складається з двох металевих гільз, одна з яких прикріплена до *ртутного термометра*. Прилад поміщають у склянку ємністю близько 1 л, наповнений *водою* і нагрівають до температури на 10 °C нижче передбачуваної t° краплепадіння і встановлюють швидкість нагрівання приблизно 1 °C за 1 хвилину. Відзначають температуру падіння першої краплі. Проводять не менше трьох визначень, щораз з новим зразком речовини. Різниця між показаннями не має перевищувати 3 °C. Середнє з отриманих значень являє собою температуру краплепадіння.

Температура кипіння

Температура кипіння являє собою температуру, при якій тиск парів рідини становить 101,3 кПа.

Прилад. Прилад, використовуваний для визначення температури кипіння, аналогічний приладу, використовуваному для визначення температурних меж перегонки. Особливістю використовуваного приладу є те, що термометр у шийку колби вставляють таким чином, щоб нижній кінець ртутної кульки знаходився на рівні нижнього кінця шийки перегінної колби, а також те, що колбу поміщають на плиту з ізоляційного матеріалу, яка має отвір у центрі діаметром 35 мм.

Методика. 20 мл випробовуваної рідини і кілька шматочків пористого матеріалу поміщають у колбу (А). Рідину в колбі швидко доводять до кипіння і відзначають температуру (t_2), при якій рідина починає надходити з бічної трубки в холодильник.

Вносять поправку для приведення відзначеної температури до нормального тиску, яку обчислюють за формулою:

$$t_1 = t_2 + k(101.3 - b)$$

де: t_1 – температура кипіння з урахуванням поправки;
 t_2 – температура кипіння при барометричному тиску b ;
 k – поправковий коефіцієнт;
 b – барометричний тиск під час перегонки, кПа.

ІХ. РЕФРАКТОМЕТРІЯ (ДФУ). ПОКАЗНИК ЗАЛОМЛЕННЯ (ІНДЕКС РЕФРАКЦІЇ)

Рефрактометричний метод аналізу заснований на вимірюванні показника заломлення (n) речовини, що досліджується. При переході променя світла з одного оптично прозорого середовища в інше він змінює свій первісний напрямок, тобто заломлюється (рис. 4).

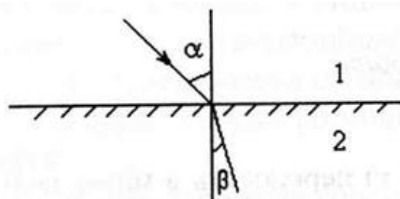


Рис. 4. Схема проходження світла з середовища (1) в середовище (2) - *кут падіння*, - *кут заломлення*

Фізичний зміст показника заломлення — це відношення швидкості розповсюдження світла в середовищі 1 (V_1) до швидкості розповсюдження світла в середовищі 2 (V_2):

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$$

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.

Показник заломлення залежить від температури і довжини хвилі світла, за якої здійснюють визначення. У розчинах показник заломлення залежить також від концентрації речовини і природи розчинника. Підвищення температури викликає зменшення величини показника заломлення. Прилади, на яких визначають показник заломлення, називаються *рефрактометрами*.

Рефрактометри звичайно визначають критичний кут. У таких приладах основною частиною є призма з відомим показником заломлення, що перебуває в контакт з аналізованою рідиною. При використанні білого світла рефрактометри мають бути обладнані компенсаційною системою. Прилад має давати показання з точністю як мінімум до третього десяткового знака і забезпечувати можливість проведення операції при заданій температурі. Ціна поділки термометра не має перевищувати $0,5^\circ\text{C}$ (рис. 5).

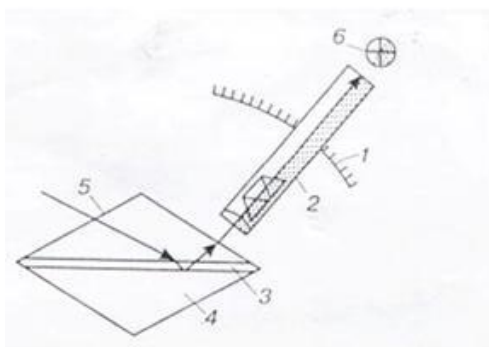


Рис. 5. Принципова схема рефрактометра:

1 – шкала; 2 – зорова трубка; 3 – рідина, що досліджується; 4, 5 – призми; 6 – окуляр з перехрестям візирних ліній.

Якщо немає інших зазначень в окремій статті, визначення показника заломлення проводять при температурі $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ за довжини хвилі D спектра вимірювання натрію; показник заломлення, визначений за таких умов, позначають індексом n. Для дистильованої води він становить 1,3330. Експериментально встановлено, що в межах температури $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ показники заломлення води і розчинених в ній речовин змінюються практично однаково. Це дозволяє в аптечних умовах не термостатувати водні розчини, а визначати при однаковій температурі показники заломлення води і аналізованого розчину, що значно спрощує аналіз.

Для калібрування приладів використовують еталонні рідини, зазначені у таблиці, або дистильовану воду. Значення показника заломлення кожної еталонної рідини зазначається на етикетці.

Застосування рефрактометрії у фармацевтичному аналізі

Застосування рефрактометрії в якісному аналізі. Величину показника заломлення використовують в якісному аналізі для:

- ідентифікації речовин;
- визначення чистоти та ідентифікація речовин.

Застосування рефрактометрії в кількісному аналізі. Залежність показника заломлення від концентрації речовин в розчині покладена в основу кількісних визначень рефрактометричним методом і використовується для:

- визначення якості приготовлених розчинів та термінів зберігання концентрованих розчинів;
- кількісного визначення компонентів в дво- та багатокомпонентних сумішах (табл.3).

Таблиця 3

Границі показників заломлення концентрованих розчинів лікарських речовин

| Назва препарату | Концентрація, % | n_D^{20} для розчинів, приготовлених | |
|-----------------------|-----------------|--|-----------------------|
| | | ваговим методом | ваго-об'ємним методом |
| Амідопірин | 4,00 | 1,3413—1,3418 | 1,3414—1,3419 |
| Калію бромід | 10,0 | 1,3454—1,3460 | 1,3444—1,3450 |
| | 20,0 | 1,3586—1,3598 | 1,3551—1,3561 |
| Калію йодид | 10,0 | 1,3467—1,3473 | 1,3457—1,3461 |
| | 20,0 | 1,3624—1,3636 | 1,3584—1,3596 |
| Кальцію хлорид | 10,0 | 1,3451—1,3457 | 1,3446—1,3459 |
| | 20,0 | 1,3578—1,3587 | 1,3559—1,3569 |
| Кофеїн бензоат натрію | 10,0 | 1,3537—1,3547 | 1,3518—1,3526 |
| Натрію гідрокарбонат | 5,00 | 1,3396—1,3402 | 1,3391—1,3395 |
| Натрію саліцилат | 10,0 | 1,3518—1,3523 | 1,3516—1,3524 |

Рефрактометричний метод використовують для кількісного визначення білка в крові, концентрації водних та неводних розчинів органічних та мінеральних кислот та солей, етилового спирту, гліцерину. Його широко використовують в аптеках і контрольно-аналітичних лабораторіях для кількісного визначення лікарської речовин, а також їх сумішей, як один з найбільш зручних експрес-методів аналізу.

Залежність показника заломлення від концентрації відображається за формулою:

$$n = n_0 + C F$$

Вміст досліджуваної речовини в розчині обчислюють за формулою:

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

де X – концентрація розчину (% мас./об.);

n – показник заломлення досліджуваного розчину;

n_0 – показник заломлення розчинника;

F – фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1 % (використовуються табличні дані, які встановлені експериментально).

Оскільки показник заломлення розчину є величиною адитивною :

$$n = n + n + n + \dots + n ,$$

то

$$n = n + C F_1 + C F_2 + \dots + C F_n$$

Тобто концентрацію однієї з речовин можна розрахувати за формулою:

$$C = \frac{n - (n + C F + \dots + C F)}{F}$$

де: n – показник заломлення розчину суміші речовин;

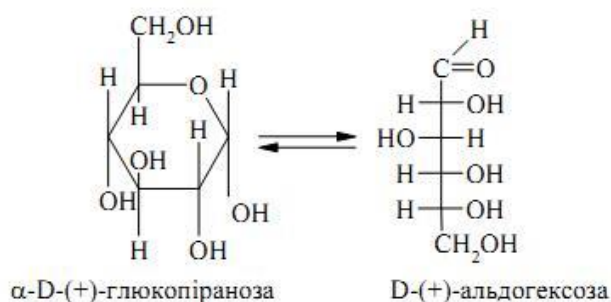
n – показник заломлення розчинника в таких самих умовах;

C та C – відомі концентрації речовин, %;

F_1, F_2, F_n – відповідні фактори.

Визначення концентрації глюкози в розчині рефрактометричним методом

Опис препарату. Прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина.



Після ознайомлення з рефрактометром досліджуваний розчин і відповідний розчинник необхідно залишити біля приладу на 15–20 хвилин для урівноваження температур і лише після цього проводити вимірювання показників заломлення розчинника і розчину. Якщо немає інших зазначень в окремій статті, визначення показника заломлення проводять за температури $20 \pm 0,5$ °C і довжини хвилі лінії D спектра Натрію ($\lambda = 589,3$ нм); показник заломлення, визначений за таких умов, позначають індексом n_D^{20} .

Перед початком роботи необхідно протерти призми ватою, змоченою спиртом і потім витерти насухо. Спрямувати світло від джерела освітлення у вікно вимірювальної призми. Для встановлення нульової точки приладу слід нанести 2-3 краплі води *P* на поверхню нижньої призми і обережно закрити камеру для рівномірного змочування рідиною поверхонь призми. Обертанням окуляра досягти різкості візирних ліній. Якщо при цьому в окулярі спостерігається дисперсія, то її можна ліквідувати обертанням лімба. Границю світлотіні встановити у точці перетину двох перпендикулярних візирних ліній. У такому положенні границя світлотіні повинна перетнути шкалу на поділці 1,333. Таким чином, прилад встановлено на нульову точку.

Після цього камеру відкрити, протерти призми фільтрувальним папером або ватою, нанести 2–3 краплі досліджуваного розчину на нижню призму, закрити камеру і визначити показник заломлення досліджуваного розчину за попередньою методикою. Вимірювання повторити 3–5 разів. Після визначення показника заломлення для досліджуваного розчину призми витерти вологою ватою.

Вміст досліджуваної речовини в розчині обчислюють за формулою:

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

Для розчинів глюкози з концентрацією в інтервалі 1–40 % мас./об. $F = 0,00142$.

Визначення масової відсоткової частки етанолу в спиртово-водних розчинах рефрактометричним методом

Рефрактометричним методом можна визначати концентрацію спирту в розчинах від 1 % до 70 %, тому що експериментально встановлено, що показник заломлення спиртово-водних розчинів у цих межах концентрації лінійно зростає з підвищенням концентрації спирту в розчині.

При визначенні більш концентрованих розчинів їх потрібно попередньо розводити, а при обчисленні концентрації враховувати розведення.

На призму рефрактометра наносять 4-5 крапель спиртово-водного розчину та зразу ж вимірюють показник заломлення. У таблиці 2 знаходять відповідне значення показника заломлення та визначають концентрацію спирту в суміші. Якщо в таблиці немає такого значення, тоді його знаходять методом інтерполяції. Наприклад, якщо $n = 1,3562$, то беруть найближче значення $n = 1,3550$, що відповідає 40 % спирту, і $n = 1,3570$ – 45 % спирту. Обчислюють приріст зміни показника заломлення розчинів спирту при зміні їх концентрації на 1 %.

$$\frac{\Delta n}{\Delta \omega} = \frac{n_2 - n_1}{\omega_2 - \omega_1} = \frac{1,3570 - 1,3550}{45,0 - 40,0} = 0,0004.$$

Визначають зміну показника заломлення досліджуваного розчину у порівнянні, наприклад з 40,0 %-вим розчином:

$$n = 1,3562 - 1,3550 = 0,0012.$$

Знаходять, якій концентрації відповідає зміна:

$$\omega_x, \% = \frac{0,0012 \cdot 1}{0,0004} = 3,0.$$

Обчислюють концентрацію досліджуваного розчину:

$$\omega, \% = \omega_1 + \omega_x = 40,0 + 3,0 = 43,0.$$

Визначення концентрації кальцію хлориду та натрію броміду в суміші поєднанням об'ємного та рефрактометричного методів аналізу

Суміш: $m(\text{CaCl}_2)$ – 2,00 г
 $m(\text{KBr})$ – 3,00 г
 $m(\text{H}_2\text{O})$ – до 100,00 г

Рефрактометричний метод аналізу багатоконпонентних сумішей, компоненти яких не реагують між собою, ґрунтується на адитивності величин показників заломлення усіх компонентів суміші.

Таблиця 4

Показники заломлення спирто-водних розчинів при температурі 20 °С

| Концентрація спирту, % | Показник заломлення | Концентрація спирту, % | Показник заломлення |
|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| 1 | 1,33345 | 17 | 1,34209 |
| 2 | 1,33400 | 18 | 1,34270 |
| 3 | 1,33440 | 19 | 1,34330 |
| 4 | 1,33493 | 20 | 1,34390 |
| 5 | 1,33535 | 21 | 1,34452 |
| 6 | 1,33587 | 22 | 1,34512 |
| 7 | 1,33641 | 23 | 1,34573 |
| 8 | 1,33700 | 24 | 1,34634 |
| 9 | 1,33760 | 25 | 1,34697 |
| 10 | 1,33808 | 40 | 1,35500 |
| 11 | 1,33870 | 45 | 1,35700 |
| 12 | 1,33924 | 50 | 1,35900 |
| 13 | 1,33977 | 55 | 1,36060 |
| 14 | 1,34043 | 60 | 1,36180 |
| 15 | 1,34096 | 65 | 1,36300 |
| 16 | 1,34158 | 70 | 1,36380 |

Концентрації всіх інгредієнтів визначають незалежними методами, крім одного, найбільш важко досліджуваного, концентрацію якого обчислюють за допомогою даних рефрактометричного аналізу за формулою:

$$\omega_2, \% = \frac{n - n_0 - F_1 \omega_1}{F_2},$$

В суміші, яку аналізують, концентрацію кальцію хлориду зручно визначати комплексонометричним методом, а калію броміду – рефрактометричним.

Піпеткою відбирають 50 мл досліджуваного розчину № 1, переносять у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм мітки водою очищеною до позначки (розчин № 2) та ретельно перемішують. У колбу для титрування відбирають аліквоту 20 мл, додають 10 мл амоніачного буферного розчину. 0,1 г індикаторної суміші еріохрому чорного Т і титрують стандартним розчином трилону Б до переходу червоного забарвлення в синє.

Х. ПОЛЯРИМЕТРІЯ

В основі поляриметричного методу аналізу лежить вимірювання кута обертання площини поляризації поляризованого світла, що пройшло через оптично активне середовище.

Оптичне обертання – це здатність речовини обертати площину поляризації при проходженні крізь неї поляризованого світла. Кількість оптично діяльних лікарських речовин досить велика.

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

Питоме обертання $[\alpha]_D^{20}$ – 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 діяльні речовини.

Питоме оптичне обертання обчислюють за формулами, позначаючи праве і ліве обертання відповідно (+) та (-).

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

Для рідин:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 1000}{C \cdot l}$$

Для речовин у розчині:

де α – кут обертання рідини або розчину відомої концентрації, в градусах;

l – довжина поляриметричної трубки, у дециметрах;

ρ_{20} – густина при температурі 20 °С, у грамах на кубічний сантиметр;

C – концентрація розчину, у г/л.

До них належать вуглеводи, окси- та амінокислоти, більшість терпеноїдів, деякі гормони, антибіотики, алкалоїди та ін. Залежно від природи оптично діяльної 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 діяльної речовини, довжини шляху поляризованого світла в оптично діяльному середовищі та довжини хвилі світла, а для розчинів – також від концентрації оптично діяльної речовини та від природи розчинника.

Вплив температури в більшості випадків незначний.

У неполяризованого світлового променя коливання відбуваються в усіх площинах, які перпендикулярні до напрямку його розповсюдження. Промінь, коливання якого відбуваються тільки в одній площині, називається поляризованим; площина, в якій він коливається, називається площиною коливання поляризованого променя світла, площина, перпендикулярна до неї – площиною його поляризації.

Поляриметри, характеристика та принцип роботи

Для вимірювання кута обертання α використовують прилади – поляриметри.

Важливішими частинами поляриметра є поляризатор (п) та аналізатор (а). Вони являють собою призми Ніколя (виготовлені з ісландського шпату) (Π).

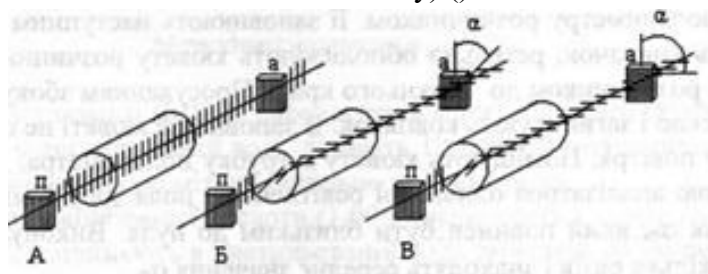


Рис. 6. Схема визначення оптичної активності:

A – речовина, оптично неактивна,

Б – речовина, оптично активна,

В – проходження поляризованого світла крізь аналізатор,

п – поляризатор,

а – аналізатор

Поляризатор – нерухомо закріплена призма Ніколя – перетворює неполяризоване світло у поляризоване. Аналізатор – рухома призма Ніколя, яку можна повертати і кут обертання відлічувати за шкалою (рис. 7).

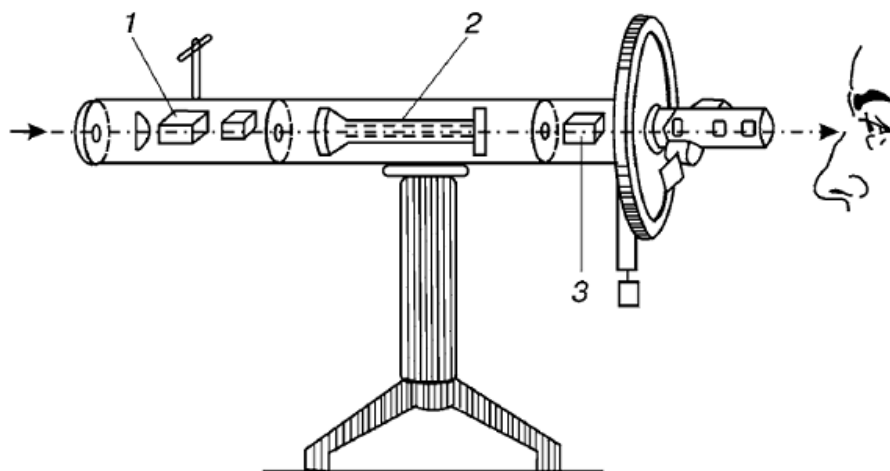


Рис. 7. Принципова схема поляриметра: 1 – призма-поляризатор; 2 – трубка з розчином; 3 – призма-аналізатор.

При нульовому положення аналізатора осі кристалів обох призм суворо паралельні,, тому, світло, що поляризується поляризатором, вільно проходить крізь аналізатор. Між поляризатором та аналізатором поміщають трубку з досліджуваним розчином або речовиною. Якщо рідина оптично неактивна, то поляризований промінь проходить крізь неї без зміни площини поляризації і аналізатор залишається в нульовому положенні. (спостерігається рівномірне освітлене поле зору). У випадку оптично активних речовин відбувається обертання площини поляризації поляризованого світла на певний кут і частина поля зору, що спостерігається, затемнюється. Для визначення цього кута необхідно повернути аналізатор так, щоб поле зору було рівномірно освітленим. За шкалою приладу відлічують кут обертання та його знак (“+” чи “-”).

Встановлення нульового положення приладу. Після ознайомлення з поляриметром встановлюють його нульове положення, поміщаючи в прилад поляриметричну трубку: порожню (при дослідженні рідини) або заповнену відповідним розчинником (при дослідженні розчину твердої речовини). Відрегулюють джерело освітлення так, щоб світло попадало на призми поляризатора. Під час заповнення поляриметричної трубки слідкують за тим, щоб всередині не утворювались бульбашки повітря. Обертанням регулювального гвинта встановлюють призму-аналізатор в таке положення, щоб видиме в окулярі і розділене на три (дві) частини поле зору мало однакове освітлення. Визначення проводять не менше 5 разів і з отриманих показників розраховують середнє значення, яке й приймають за нульове положення призми.

Застосування поляриметрії у фармацевтичному аналізі, приклади використання

Величину питомого обертання визначають для підтвердження чистоти й ідентифікації 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:

$$C = \frac{\alpha \cdot 1000}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$$

Таким чином, можна зробити висновок про те, що поляриметрия, як метод аналізу використовується в як в якісному, так і в кількісному фармацевтичному аналізі.

Визначення ступеня чистоти глюкози та аскорбінової кислоти за величинами питомого оптичного обертання. Визначення ґрунтується на вимірюванні кута обертання (α) розчинів глюкози та аскорбінової кислоти і розрахунку питомого оптичного обертання. Для 10 % водного розчину глюкози величина питомого оптичного обертання становить від $+51,3^\circ$ до $+53,0^\circ$; для 20% розчину аскорбінової кислоти від $+22^\circ$ до $+24^\circ$.

Одержані значення порівнюють з табличними даними та роблять висновки про відповідність досліджуваних речовин стандартам якості.

Ідентифікація право- та лівообертаючої камфори. Дане визначення ґрунтується на вимірюванні кута обертання площини поляризації спиртових розчинів камфори. Натуральна камфора, одержана з камфорного дерева – право обертаюча, із олії ялиці – лівообертаюча, синтетична камфора – оптично неактивна речовина. Питоме оптичне обертання 10 % розчину камфори в 95 % спирті для право обертаючої камфори становить від $+41^\circ$ до $+44^\circ$, для ліво обертаючої від -39° до -44° .

Заповнюють поляриметричну трубку рідиною або розчином з відомою концентрацією твердої речовини, повторюють вищенаведені операції і визначають кут обертання за шкалою приладу. Визначення кута обертання повторюють не менше 5 разів і розраховують його середнє значення. Кут обертання є алгебраїчною різницею між одержаним значенням і нульовою точкою. Вимірюють кут обертання приловлених розчинів із право- та ліво обертаючої камфори та роблять висновки про ідентифікацію досліджуваної речовини.

Визначення концентрації глюкози в розчині. Поляриметричний метод визначення концентрації глюкози в розчині заснований на вимірюванні кута обертання досліджуваного розчину. Для цього трубку поляриметра промивають водою P , а потім одержаним для дослідження розчином. Далі заповнюють її досліджуваним розчином, встановлюють у прилад, визначають кут обертання площини поляризації a не менше 5 разів і розраховують його середнє значення, врахувавши значення нульової точки. Із наведеної вище формули обчислюють концентрацію досліджуваного розчину (в г/л):

$$C = \frac{\alpha \cdot 1000}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$$

XI. ОПТИЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ

Оптичні методи аналізу засновані на вимірі оптичних властивостей речовини (випромінювання, поглинання, розсіювання, відбиття, заломлення, поляризація світла), що проявляються при взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною.

Класифікація оптичних методів аналізу

Оптичні методи аналізу класифікують різним способом, а саме:

а) По досліджуваних об'єктах: атомний і молекулярний спектральний аналіз.

б) По характеру взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною.

Розрізняють наступні методи:

– Атомно-абсорбційний аналіз. В основі методу лежить вимірювання поглинання монохроматичного випромінювання атомами визначеної речовини в газовій фазі після атомізації речовини.

– Емісійний спектральний аналіз. В основі методу лежить вимірювання інтенсивності світла, випромінюваного речовиною (найчастіше - атомами або іонами) при його енергетичному порушенні.

– Полум'яна фотометрія. Заснована на використанні газового полум'я як джерела енергетичного порушення випромінювання.

– Молекулярний абсорбційний аналіз. В основі методу лежить вимірювання світлопоглинання молекулами або іонами досліджуваної речовини.

– Люмінесцентний аналіз – найпоширеніший. В основі методу лежить вимірювання інтенсивності випромінювання люмінесценції під впливом різних видів порушення.

– Спектральний аналіз із використанням ефекту комбінаційного розсіювання світла (роману-ефекту). Заснований на вимірі інтенсивності випромінювання при явищі комбінаційного розсіювання світла.

– Нефелометричний аналіз. Заснований на вимірі розсіювання світла частками світла дисперсної системи (середовища).

– Турбидиметричний аналіз. Заснований на вимірюванні ослаблення інтенсивності випромінювання при його проходженні через дисперсне середовище.

– Рефрактометричний аналіз. Заснований на вимірюванні показників світлозаломлення речовин.

– Інтерферометричний аналіз. Заснований на вивченні явища інтерференції світла.

– Поляриметричний аналіз. Заснований на вимірюванні величини оптичного обертання – кута обертання площини поляризації світла оптично активними речовинами.

В аналітичному аналізі використовуються й деякі інші оптичні методи аналізу: спектроскопія порушеного повного внутрішнього відбиття (НПВО) і багаторазово порушеного внутрішнього відбиття (МНПВО); фотоелектронна спектроскопія; рентгеноелектронна спектроскопія; гамма-резонансна спектроскопія (ефект Мессбауера); електронний парамагнітний резонанс; ядерний магнітний резонанс і т.д.

в) За областю використовуваного електромагнітного спектра розрізняють наступні методи:

- Спектроскопія (спектрофотометрія) в УФ області спектра, тобто у ближній ультрафіолетовій (УФ) області в інтервалі довжин хвиль -200-400 нм й видимій області - в інтервалі довжин хвиль - 400 - 760 нм.

- Інфрачервона спектроскопія, що вивчає ділянку електромагнітного спектра в інтервалі 0,76-1000 мкм.

Рідше в фармацевтичному аналізі використовуються: рентгенівська спектроскопія (вивчаються рентгенівські спектри); мікрохвильова спектроскопія, що вивчає електромагнітне випромінювання з довжинами хвиль від 10^{-1} до 10 см.

г) По природі енергетичних переходів розрізняють наступні спектри.

- Електронні спектри (в основному в УФ області) – виникають при зміні енергії електронних станів часток (атомів, іонів, радикалів, молекул, кристалів).

- Коливальні спектри. Охоплюють ІЧ область і спектри комбінованого розсіювання світла. Коливальні спектри виникають при зміні енергії коливальних станів часток (дво- і багатоатомних іонів, радикалів, молекул, а також рідких і твердих фаз).

- Обертальні спектри. Охоплюють далеку ІЧ і мікрохвильову область електромагнітного випромінювання. Виникають при зміні енергії обертальних станів молекул, двох- і багатоатомних іонів, радикалів.

Колір і спектр

Спектр поглинання речовини у видимій області (-400-760 нм) і його колір, сприйманий людським оком, зв'язані між собою.

Колір – властивість світла викликати певне зорове відчуття у відповідності зі спектральним складом відбиваного або вихідного випромінювання, що пускає. Сприйняття кольору визначається особливістю зорового відчуття, що залежить від спектрального складу випромінювання, що діє на сітчасту оболонку ока, і від чутливості ока до випромінювання з різною довжиною хвилі. Окремі вузькі ділянки спектра видимого випромінювання дають колірне відчуття семи основних квітів (червоний, жовтогарячий, жовтий, зелений, блакитний, синій, фіолетовий) і безлічі різних відтінків між ними.

Спектральний склад випромінювання, що пройшло через прозору поглинаюче середовище, змінюється внаслідок того, що частина світлової енергії з тією або іншою довжиною хвилі поглинається середовищем. Оскільки різні речовини вибірково (селективно) поглинають світло тільки певної довжини хвилі, тому й спектральний склад світла, що пройшло через різні прозорі речовини, виявляється неоднаковим, що й сприймається людським оком як розходження в кольорі (фарбуванню) світлопоглинаючих речовин.

У табл. 6 охарактеризовані довжини хвиль електромагнітного випромінювання, приблизно відповідному різному кольору у видимій області при розкладанні в спектр променя сонячного світла (білого світла), охоплюючого всю видиму область.

Наведені в табл. 6 границі між 7 основними кольорами спектра умовні, оскільки різкий перехід від одного кольору до іншого не спостерігається; існують кольорні відтінки. Тому в різних авторів зустрічаються неоднакові, що небагато не збігаються між собою границі довжин хвиль семи основних кольорів видимого спектра.

Колір речовини (прозорого світлопоглинаючого середовища), через яке проходить промінь світла, обумовлений його поглинанням: колір речовини завжди є додатковим до кольору поглиненого випромінювання (табл. 5).

Таблиця 5

Основні кольори видимого спектра (розклад білого світла в спектрі)

| Основний колір | Довжина хвилі, нм |
|----------------|-------------------|
| Червоний | 760-650 |
| Оранжевий | 650-600 |
| Жовтий | 600-560 |
| Зелений | 560-490 |
| Блакитний | 490-450 |
| Синій | 450-420 |
| Фіолетовий | 420-400 |

У табл. 8 представлені кольори поглиненого випромінювання й доповняльні кольори з обліком деяких колірних відтінків, тому інтервали довжин хвиль, що відповідають кольорам спектра, у табл.7 й 8 дещо розрізняються. Границі ділянок довжин хвиль різних основних кольорів і колірних відтінків у табл. 7, так само, як й у табл. 8, умовні, оскільки з урахуванням колірних відтінків кольору плавно переходять один в одне.

Зміна кольору речовини в послідовності жовтий > оранжевий > червоний > пурпуровий > синій > синьо-зелений називають "поглиблення кольору" (фарбування). Зміна кольору речовини у зворотному напрямку називають "підвищенням кольору" (фарбування) (табл. 6).

Таблиця 6

Кольори видимого спектра

| Інтервал довжин хвиль поглинутого світла, нм | Колір поглинутої частини спектра | Додатковий колір (Колір поглинаючого середовища) |
|--|----------------------------------|---|
| 760 – 730 | Пурпурний | Зелений |
| 730 – 605 | червоний | Синє-зелений |
| 605 – 595 | Оранжевий | Зеленовато-синій |
| 595 – 580 | Жовтий | Синій |
| 580 – 560 | Жовто-зелений | Фіолетовий |
| 560 – 500 | Зелений | Пурпурний |
| 500 – 490 | Синє-зелений | Червоний |
| 490 – 480 | Зеленовато-синій | Оранжевий |
| 480 – 435 | Синій | Жовтий |
| 435 – 400 | Фіолетовий | Жовто-зелений |

При проведенні кількісного аналізу оптичними методами часто мають справа з безбарвними середовищами, тобто не поглинаючими видиме сонячне світло. У таких випадках при необхідності проводять фотометричну реакцію, у результаті якої одержують зафарбовані продукти реакції.

Так, наприклад, аквакомплекси заліза (III) у водяному розчині області дають лише слабо-жовтим фарбуванням. Якщо ж до розчину, що містить катіони Fe^{3+} , додати розчин, що містить аніони сульфосаліцилової кислоти, то утворяться інтенсивно зафарбовані сульфосаліцилатні комплекси заліза(III), колір яких залежить від рН середовища й умов проведення реакції комплексоутворення. У результаті одержують забарвлений розчин, вимірювана інтенсивність фарбування якого залежить від концентрації що утворилися сульфосаліцилатних комплексів заліза (III), тобто, в остаточному підсумку, від кількості катіонів Fe^{3+} у вихідному аналізованому розчині.

Оптичні методи аналізу ґрунтуються на залежності характеристик електромагнітного випромінювання (надалі – випромінювання або світло), таких як інтенсивність, оптична густина та інші, вмісту речовин, які цими методами визначають. Основою фізико-хімічної суті методів є два види оптичних явищ: взаємодія випромінювання з атомами чи молекулами речовини, яка супроводжується випромінюванням (емісією), поглинанням(абсорбцією), розсіюванням, одночасним поглинанням і розсіюванням (екстинція); випромінювання атомами чи молекулами речовин, що були попередньо збуджені (переведені в електронно-збуджений стан) нерадіаційним способом (без застосування випромінювання), тобто без взаємодії, зазначеної для першого виду явищ. Найпоширенішими є методи, що ґрунтуються на першому з рваних

видів, їх називають спектроскопічними. Враховуючи особливості світла (його хвильову та корпускулярну природу), для характеристики випромінювання використовують як частоту коливань, довжину хвилі та хвильове число, так і енергію квантів. Частота коливань ν показує кількість коливань за 1 с; вона вимірюється в герцах (Гц). Довжина хвилі λ показує найменшу віддаль між точками, які коливаються в однакових фазах і вимірюється у метрах (м) або його частках: сантиметрах (см), нанометрах ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$). Частота і довжина хвилі пов'язані між собою залежністю:

$$\nu \cdot \lambda = c,$$

де c – швидкість світла у вакуумі ($3 \cdot 10^8 \text{ м/с}$)

Енергія кванта (фотона) (E) визначається за рівнянням Планка:

$$E = h \cdot \nu,$$

де h – стала Планка ($6,62 \cdot 10^{-34} \text{ Дж} \cdot \text{с}$)

Щоб визначити енергію одного моля фотонів, треба величину E помножити на число Авогадро. Інтенсивність світлового пучка характеризується енергією, яка переноситься світловим пучком через переріз 1 м^2 за 1 с.

Якщо для аналітичних визначень використовують випромінювання збуджених атомів, то для аналізу речовину спочатку переводять в атомарний стан (проводять атомізацію). З цією метою пробу звичайно нагрівають у середовищі високотемпературної плазми, одержаної під час горіння газів, або в електричній дузі, іскрі. До таких методів належить емісійний спектральний аналіз та його різновид – полуменево-фотометричний метод. Якщо вивчають поглинання (абсорбцію) електромагнітного випромінювання атомами, з яких складалася аналізована речовина, то такий метод називають атомно-абсорбційним.

Друга група оптичних методів характеризується тим, що молекули речовини поглинають світло певної частоти, переходячи у збуджений стан. Унаслідок цього інтенсивність світлового потоку, що проходить через речовину (або її розчин), зменшується пропорційно до концентрації світлопоглинаючої речовини. Такі методи аналізу називають спектрофотометричними. Якщо використовують явище розсіювання чи екстинції світла твердими або колоїдними (завислими у розчині) частинками (суспензії, емульсії, колоїдні розчини), то такі методи називають відповідно нефелометричними або турбідиметричними.

У методах емісійної спектроскопії для атомізації дуже часто використовують полум'я. Під час емісійного аналізу полум'я, крім того, є ще й джерелом збудження атомів, а в атомно-абсорбційному – лише газовим середовищем, в якому відбувається поглинання. Полум'я одержують з попередньо змішаних газів – горючого газу, яким може бути світильний, пропан, ацетилен, водень та інші, і газу окисника (кисень повітря, кисень, нітрогену (I) оксид). Від співвідношення горючого газу та газу окисника залежить зовнішній вигляд полум'я і його температура. Із збільшенням вмісту газу окисника світіння полум'я поступово зменшується, врешті воно стає прозорим і голубим. [Температура полум'я залежить від якісного й кількісного складу газової суміші, що згоряє. Так суміш світильного газу і повітря утворює полум'я з температурою – 2100 К, пропан-бутанової суміші і повітря – 2200 К, ацетилену й кисню 3400 К. Крім того, температура в різних місцях полум'я теж може змінюватися у межах 200 – 300°C.

У випадку атомізації речовини в полум'ї концентрація вільних атомів інгредієнта залежить від низки чинників: ефективності розпилювання розчину, температури полум'я, іонізації атомів, взаємодії іонізованих атомів із сторонніми атомами чи молекулами. Проте головним з них є температура полум'я.

Крім атомізації з допомогою полум'я в сучасних методах емісійної спектроскопії використовують спеціальну піч з графітовою кюветою (кювета Львова), індуктивно зв'язану плазму, електричну дугу сталого або змінного струму, іскровий розряд, лазерний потік. Атомізований стан речовини можна одержати також відновленням металів із сполук у розчині (хімічна атомізація, або метод "холодної пари"). Продуваючи через такий розчин повітря або інертний газ, атоми визначуваного металу переводять у кювету для подальшого визначення. Цей спосіб широко використовують для визначення Меркурію з чутливістю до десятих часток нанограма в 1 мл, а також для визначення інших елементів.

На атомізацію суттєво впливає склад проби. Після випаровування розчинника склад твердих речовин може значно відрізнитися від складу вихідної проби. Наприклад, встановлено, що Al у присутності Ca, Mg, Sr (Me) утворює в полум'ї важколеткі сполуки загального складу $MeAl_2O_4$ і цим самим заважає визначенню лужноземельних металів. Часто полегшують атомізацію комплексанти (зокрема, ЕДТА, оксихінолін). Вплив сторонніх елементів на атомізацію інгредієнта необхідно враховувати, розробляючи методики визначення.

Атомно-абсорбційний метод

Атомно-абсорбційна полуменева фотометрія – це метод аналізу, який ґрунтується на поглинанні світла незбудженими атомами елемента атомної пари в зоні полум'я або ж неполуменевого атомізатора.

Залежно від способу атомізації є два варіанти цього методу – полуменевий і неполуменевий. Останній виконують з допомогою електротермічного методу. У цьому методі, як і в полуменевій фотометрії, аналізовану речовину переводять в атомарний стан у зоні полум'я. Більша частина атомів у цьому випадку перебуває у стаціонарному (незбудженому) стані і лише деяка частина з них за рахунок поглинання квантів енергії ($h\nu$) переходить у збуджений стан. Частка збуджених атомів у атомно-абсорбційному методі є значно меншою, ніж у методі полуменевої фотометрії. Причина в тому, що атомно-абсорбційним методом переважно визначають важкі метали, які на відміну від лужних та лужноземельних металів мають високе значення потенціалів збудження ($E_{зб\text{уд}}$).

Якщо через полум'я, в якому є атоми досліджуваного елемента, пропустити пучок монохроматичного випромінювання з частотою, що відповідає резонансній частоті цих атомів, то внаслідок поглинання частини світлового потоку атомами хімічного елемента інтенсивність випромінювання зменшиться. За зміною інтенсивності випромінювання можна визначити концентрацію атомів елемента, який визначають у плазмі полум'я і, відповідно, в аналізованій пробі. Між значеннями цієї концентрації та вмістом відповідного іона в аналізованому розчині є лінійна залежність. Отже, зміна інтенсивності випромінювання характеризує поглинальну здатність речовини і дає можливість установити її концентрацію. В цьому полягає суть атомно-абсорбційного методу. Принципову схему атомно-абсорбційного спектрофотометра зображено на рис. 8.

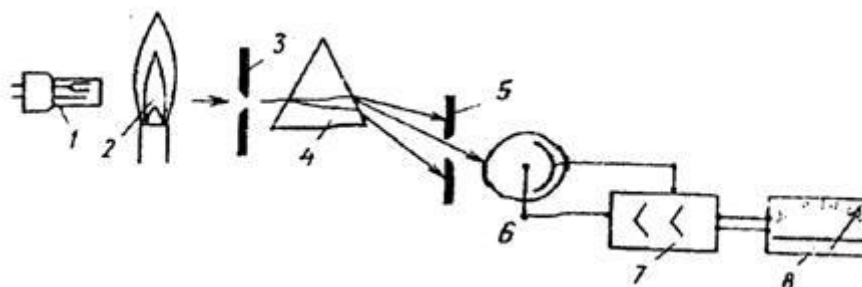


Рис. 8. Схема атомно-абсорбційного спектрофотометра: 1 – джерело випромінювання; 2 – полум'я; 3-5 – монохроматор; 6-8 - блоки підсилення та реєстрації.

Джерелом випромінювання є лампа з порожнистим катодом, що містить речовину, хімічний елемент якої треба визначити. У лампі випаровується речовина та її атоми під впливом електричного розряду переходять у збуджений стан. При температурі близько, 800К у порожнистому катоді виникає монохроматичне випромінювання з резонансною частотою даного елемента, яке направляють на полум'я пальника з температурою 200К – 3000 К. Спеціальна конструкція пальника забезпечує постійну і достатньо велику частину полум'я, в якому відбувається поглинання резонансної частоти випромінювання. В полум'я як аерозоль вводять розчин з визначуваним хімічним елементом. Унаслідок поглинання резонансного випромінювання початкова інтенсивність потоку зменшується і набуває нового значення (I_x). Це зменшення інтенсивності резонансного випромінювання залежить від концентрації в полум'ї атомів визначуваного елемента:

$$A = \lg \frac{I_0}{I_x} = kC_x,$$

де A – оптична густина; k – коефіцієнт поглинання; C_x – концентрація визначуваного елемента у вихідному розчині.

Оптична густина (A) здебільшого лінійно залежить від концентрації аналізованого елемента. Відхилення від цього може викликати нестабільність роботи окремих вузлів приладу, утворення в плазмі полум'я аналізованим елементом хімічних сполук з киснем або іншими елементами, які є в полум'ї, а надто з тими, що були в розчині, тощо. У практиці визначення звичайно застосовують метод градуйованого графіку або метод добавок (див. 9.1).

Атомно-абсорбційним методом можна визначити близько 70 хімічних елементів (зокрема, Mg, Zn, Cu, Ca, Pb, Fe, Ag, Ni, Hg, Cd, Bi), особливо у випадку їхнього низького вмісту. З технічних об'єктів цим методом досліджують сплави, руди, визначають забруднення ґрунтів важкими металами, вміст металів у рослинах та інших агрохімічних об'єктах з їхнім вмістом 10^{-4} - $10^{-5}\%$. Атомно-абсорбційний метод використовують також у клінічних та різноманітних біологічних аналізах (кров, сироватка), визначаючи вміст Pb, Hg, Bi та інших важких металів. Межа виявлення речовин атомно-абсорбційним методом є порядку 10^{-5} - $10^{-6}\%$. Похибка визначення залежить від умов аналізу та природи інгредієнта і знаходиться у межах від 3 до 10 %.

Метод має також низку обмежень. Ним не можна визначати хімічні елементи, резонансні частоти яких лежать у далекій ультрафіолетовій області (C, P, галогени та н.). Проба завжди повинна добре розчинятися. Не можна водночас визначати декілька елементів.

Абсорбційна спектроскопія

Як і атоми, молекули, переходячи у збуджений стан, також поглинають світлові хвилі. Здатність поглинати (абсорбувати) передусім залежить від природи речовини та концентрації і може бути використана для її визначення. На цьому ґрунтуються фотометричні та спектрофотометричні методи аналізу. У фотометричному методі поглинання визначають з допомогою спектрофотометрів і фотометрів. З оптичних методів аналізу він є найпоширенішим, тому що з його допомогою можна визначати майже усі хімічні елементи.

Джерелом випромінювання в методі молекулярної абсорбційної спектроскопії є головно лампи розжарювання, їхнє випромінювання охоплює широкий діапазон довжин хвиль: від 200 до 1000 нм, тобто ближню ультрафіолетову і видиму ділянку спектра. Для одержання світлового потоку з вузьким інтервалом довжин хвиль у фотометричному методі застосовують світлофільтри, які пропускають лише випромінювання більшою (кольорові плівки і стекла) чи меншою (інтерференційні світлофільтри) мірою обмеженої ділянки довжин хвиль. Для одержання монохроматичного випромінювання використовують призми та дифракційні пристрої – монохроматори. Фотометричні прилади з монохроматорами називають спектрофотометрами. Вони дають змогу одержувати спектри абсорбції. Прилади, у яких використані світлофільтри – фотоелектроколометри – призначені тільки для кількісного аналізу.

Основний закон світлопоглинання (Бугера-Ламберта-Бера)

Цей закон встановлює залежність поглинальної здатності речовини від її природи, концентрації та товщини шару, через який проходить світло з початковою інтенсивністю (I_0). На виході з шару інтенсивність світла становить I . Частку поглинутого світла характеризує значення пропускну здатності (трансмисії):

$$T = I/I_0 \quad (T \leq 1)$$

Коефіцієнт пропускання прийнято вважати її відсотковий вираз

$$T, \% = T \cdot 100$$

Оптичною густиною (A) називають:

$$A = -\lg T = -\lg \frac{I}{I_0} = \lg \frac{I_0}{I}$$

Згідно з законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$I = I_0 10^{-\epsilon c l}, \text{ або } I/I_0 = 10^{-\epsilon c l}, \text{ або } -\lg T = A = \epsilon c l$$

де ϵ – молярний коефіцієнт поглинання; l – товщина шару, що поглинає світло, см; C – концентрація розчину, моль/л.

Оптична густина є безрозмірною відносною величиною і може набувати значень від 0 до нескінченності. Однак апаратурні особливості, можливість прояву відхилень від основного закону світлопоглинання та інше зумовлюють використання в аналізі лише область значень A , що не перевищують одиниці.

Фізичний зміст ϵ стає зрозумілим, якщо прийняти $l = 1$ см, $C = 1$ моль/л; тоді $A = \epsilon$. Отже, молярний коефіцієнт поглинання рівний оптичній густині одномолярного розчину, якщо товщина його шару 1 см.

Оптична густина розчину є адитивною величиною. Якщо розчин містить декілька забарвлених речовин, що поглинають, то $A = A_1 + A_2 + \dots + A_n$, де 1, 2, ... n - окремі речовини.

Закон Бугера-Ламберта-Бера має низку обмежень, які треба враховувати, а саме:

- закон справедливий лише для монохроматичного випромінювання;
- величина коефіцієнту ϵ залежить від показника заломлення середовища, який практично не залежить від концентрації тільки у випадку малих її значень. У разі високих концентрацій розчиненої речовини зміна показника заломлення спричиняє відхилення від закону;
- якщо в процесі зміни концентрації відбуваються фізико-хімічні зміни частинок, що поглинають світло (димеризація, полімеризація, міцелоутворення, зміна складу тощо), то це викликає відхилення від закону;

- температура під час вимірів повинна залишатися сталою;
- пучок випромінювання повинен бути паралельним.

Електронні спектри поглинання

Світло поглинається речовиною вибірково і за певної довжини хвиль поглинання буває значним. Такі довжини хвиль (або частоти) відповідають максимальному значенню молярного коефіцієнта поглинання. Крива залежності поглинальної здатності речовини від довжини хвилі (частоти) світла називається спектром поглинання. Переважно спектр поглинання зображають як графічну залежність оптичної густини A (або молярного коефіцієнта поглинання ϵ) від частоти (ν) чи довжини хвилі (λ), Інколи на осі ординат відкладають I_{ge} , щоб мати змогу зобразити смуги з малою інтенсивністю поряд з високоінтенсивними. У спектрі речовини може бути одна і більше смуг. Переважно смуги мають правильну дзвоноподібну форму контуру, коли спектр ϵ в відповідних координатах. Якщо в спектрі речовини є декілька смуг, то окремі з них часом можуть перекриватися і тоді спектр поглинання ускладнюється.

Інфрачервоні (ІЧ) спектри дають характеристику речовин. Наявність в ІЧ-спектрах тих чи інших полос поглинання дозволяє розшифровувати структуру речовини. Інфрачервоні (коливальні) спектри використовуються для ідентифікації лікарських препаратів ІЧ-спектри більшості органічних сполук на відміну від УФ-спектрів характеризуються наявністю великою кількістю піків поглинання. Метод ІЧ-спектроскопії дає можливість одержати найбільш повну інформацію про будову і склад речовини, що аналізується, яка дозволяє ідентифікувати дуже близькі по структурі сполуки. Метод інфрачервоної спектроскопії прийнятий для ідентифікації органічних лікарських речовин з поліфункціональними групами шляхом порівняння із спектрами стандартних зразків, які зняті в однакових умовах.

У зв'язку з підвищеними вимогами до якості лікарських речовин ІЧ-спектроскопія, як один із найбільш надійних методів ідентифікації, мають все більше значення. Спектрофотометричне визначення проводять спектрофотометром як забарвлених, так і безбарвних сполук по вибіркового поглинання світла у видимій, ультрафіолетовій чи інфрачервоній областях спектра.

Спектрофотометрія на 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 поглинає, 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 відхиленнями від між'ядерної осі, називаються *валентними*; коливання, при яких атоми зміщуються з між'ядерної осі, називаються *деформаційними*.

Колівання, викликані поглинанням інфрачервоного випромінювання, супроводжуються зміни 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 розвинутих країн для ідентифікації не тільки субстанції, але й окремих випадках – готових лікарських засобів.

Дослідження проводять на одно – або двопроменевих 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.

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

Рідини

Рідини досліджують або у формі плівки між двома пластинками з натрію хлориду або калію броміду, прозорими для інфрачервоного випромінювання, або в кюветі з малою товщиною шару (0,01 – 0,05 мм), також прозорою для інфрачервоного випромінювання. Вимірювання проводять відносно чистих пластинок або порожніх кювет відповідно.

Розчини

Готують розчини випробовуваної субстанції у підходячому розчиннику. Найчастіше як розчинники використовують тетрахлорметан і хлороформ. Вибирають концентрацію речовини і товщину шару кювети, які дозволяють одержати задовільний спектр. Звичайно добрі результати одержують при концентраціях від 10 г/л до 100г/л за товщини шару від 0,5 мм до 0,1 мм. Поглинання розчинника компенсують шляхом поміщення у канал порівняння аналогічної кювети, яка містить вибраний розчинник. Спектр розчину знімають відносно чистого розчинника.

Тверді речовини

Тверді речовини досліджують диспергованими у підходячій рідині у вигляді суспензії або у твердому стані (диски з галогенідів лужних металів). Якщо зазначено в окремій статті, формують плівку із розплавленої маси між двома пластинами, прозорими для інфрачервоного випромінювання.

а) Диски Від 1мг до 2мг субстанції, призначеної для випробування, розтирають з 300 – 400 мг, якщо немає інших зазначень, ретельно здрібненого калію броміду Р або калію хлориду Р. Звичайно цих кількостей достатньо для одержання диска діаметром 13 мм і спектра відповідної інтенсивності. Суміш ретельно перетирають, домагаючись необхідної однорідності, і пресують при тиску близько 800МПа у вакуумі. Причиною утворення неякісних дисків можуть бути такі фактори, як недостатнє або надмірне розтирання, вологість або інші домішки у дисперсійному середовищі й недостатнє здрібнення часток.

Диск не придатний для випробування, якщо він при візуальному огляді неоднорідний на прозорість або якщо пропускання при 2000 см^{-1} (5мкм) становить менше 75% без компенсації при відсутності специфічної смуги поглинання речовини.

б) Суспензії. Невелику кількість субстанції, призначеної для випробування, розтирають із мінімальною кількістю вазелінового масла Р або іншої підходячої рідини; звичайно від 5мг до 10мг субстанції достатньо для одержання придатної суспензії. Одержану суспензію стискають між двома пластинками, прозорими для інфрачервоного випромінювання.

Взаємодія зв'язків у межах функціональної групи характеризується суворою постійністю і лише незначною мірою залежить від природи вуглецевого кістяка, який несе цю функціональну групу. Тому можливо встановити відповідність між різними функціональними групами і груповими частотами поглинання (смуги, пов'язані з коливаннями певних функціональних груп або зв'язків у молекулах). Наприклад, за наявністю характеристичних смуг можна визначити групи :

—ОН, —NH₂, —NO₂, та ін.

З метою ідентифікації одержаний ІЧ–спектр можна порівнювати із стандартним спектром, наведеним у МКЯ, або із спектром Речовини стандарту, одержаним паралельно в тих же умовах. Порівняння із спектром, наведеним у МКЯ, 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 всьому 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.

Гази

Гази досліджують у кюветі, прозорій для інфрачервоного випромінювання з довжиною оптичного шляху близько 100мм. Кювету відкачують і заповнюють через кран або за допомогою голчастого клапана через газову лінію між кюветою і контейнером з субстанцією, призначеною для випробування, якщо необхідно. Доводять тиск у кюветі до атмосферного, використовуючи газ, прозорий для інфрачервоного випромінювання (наприклад азот Р або аргон Р). Заважаючий вплив поглинання води, вуглецю діоксиду або інших атмосферних газів виключають шляхом вміщення у канал порівняння ідентичної кювети, яка вакуумована, або заповнена газом, прозорим для інфрачервоного випромінювання.

Прилади абсорбційної спектроскопії

Прилади абсорбційної спектроскопії складаються з таких головних частин: джерело випромінювання, оптичні засоби, серед яких найважливішими є диспергуючі – монохроматори у спектрофотометрі, світлофільтри у фотоколориметрі, приймач потоку випромінювання (детектор).

Як джерело випромінювання найчастіше використовують лампи розжарювання, які дають світловий потік із суцільним спектром випромінювання в широкому діапазоні (350 – 1000 нм). В окремих випадках джерелом випромінювання може бути воднева лампа (суцільний спектр у діапазоні 220 – 350 нм) або ртутно-кварцева лампа (лінійчатий спектр в діапазоні 315-630 нм).

Усі оптичні деталі в приладах для фотометрії, які працюють у видимій області спектра, виготовляють із скла, а для роботи в ультрафіолетовому діапазоні використовують кварцеву оптику. Межі інтервалу пропускання довжин хвиль світлофільтрів - від 100 до 20 – 40 нм; для

них визначено I_{\max} , тобто довжину хвилі, яка максимально поглинається. Як приймачі потоку випромінювання у всіх приладах використовують фотоелементи.

Прилади для вимірювання абсорбції випромінювання називають фотометрами. Вони можуть бути однопроменеві і двопроменеві, проте найчастіше використовують останні. У двопроменевих фотометрах одночасно вимірюють поглинання випромінювання чистим розчинником і розчином з визначуваним інгредієнтом або стандартним розчином та розчином з визначуваним інгредієнтом. Використання спектрофотометрів з призмою або дифракційною решіткою забезпечує високу монохроматизацію потоку випромінювання, що значно підвищує чутливість та селективність спектрофотометричного методу порівняно із фотометром. Приступаючи до роботи з фотометром або спектрофотометром, потрібно уважно вивчити правила роботи та інструкцію.

Вибір оптимальних умов фотометричного визначення. Визначаючи в розчині одну світлопоглинаючу речовину, обирають звичайно максимальну смугу поглинання. Якщо таких смуг є декілька, то вибирають ту з них, яка є найінтенсивнішою. Це забезпечує найвищу чутливість визначення. Найліпше вибирати пологий максимум, тому що відхилення значень є тут незначні, якщо встановлення потрібної довжини хвилі відбувається з недостатньою точністю. Фотометричні вимірювання слід виконувати в інтервалі значень $A=0,1-0,8$, тоді вони мають мінімальну похибку.

Згідно з відповідним рівнянням, оптична густина зростає із збільшенням товщини шару рідини, а це своєю чергою підвищує чутливість визначення за інших рівних умов. Проте збільшення товщини шару посилює втрату інтенсивності світлового потоку внаслідок розсіювання світла, особливо під час роботи з розчинами. Тому кювети з товщиною шару понад 5 см для фотометрії розчинів звичайно не використовують.

У дане рівняння також входить концентрація забарвленої сполуки, яку одержують у розчині, проводячи окисно-відновні реакції або реакції комплексоутворення. Перші з них проходять відносно швидко і рівновага зміщена здебільшого в сторону утворення забарвлених продуктів реакції (наприклад, окиснення Mn^{2+} до MnO_4^-). Реакції комплексоутворення проходять часто ступінчасто і на їхній перебіг впливає величина рН, константи стійкості, дисоціації реагента та ін. Тому необхідно враховувати вплив усіх цих чинників під час використання реакцій комплексоутворення в фотометрії. Потрібно також звернути увагу на залежність оптичної густини забарвленої сполуки від часу, яка характеризує її стійкість і кінетику утворення, і тому фотометрування розчину проводять лише тоді, коли величина A не змінюється в часі.

Чутливість і точність методу. Мінімальну концентрацію, яку можна визначити фотометричним методом, обчислюють із співвідношення

Точність фотометричних методів залежить від особливостей фотометричних реакцій, приладів та інших чинників. Вона змінюється в широкому діапазоні і становить приблизно 1-2 % (відносних).

Головні способи фотометричних визначень

Спосіб градуйованого графіка. Такий графік будують у координатах оптична густина – концентрація. Якщо між цими величинами є прямолінійна залежність, то для побудови графіка достатньо трьох точок. Якщо є відхилення від закону Бугера-Ламберта-Бера, то кількість точок для побудови графіка потрібно збільшити. Застосування градуйованого графіка є одним із найпоширеніших і точних способів фотометричних вимірів.

Спосіб молярного коефіцієнта поглинання. У цьому способі визначають оптичну густину декількох стандартних розчинів і для кожного розчину обчислюють молярний коефіцієнт поглинання ϵ . Знаходять середнє значення молярного коефіцієнта поглинання ϵ , потім визначають оптичну густину проби і за відповідною формулою обчислюють концентрацію визначуваного інгредієнта.

Спосіб добавок. Цей спосіб доцільно використовувати, аналізуючи розчини, до складу яких входить декілька різних компонентів. Спочатку визначають оптичну густину (A_x) проби з концентрацією визначуваної речовини C_x . Тоді до проби, не змінюючи її об'єму, додають відому кількість визначуваного інгредієнта ($C_{ст.}$) і знову вимірюють оптичну густину.

Спосіб диференціальної фотометрії. В усіх розглянутих способах у кювету наливають розчин, який містить забарвлений інгредієнт, у другу кювету - розчинник.

У разі диференціальної фотометрії в другу кювету замість розчинника наливають розчин визначуваного інгредієнту відомої концентрації, так званий розчин порівняння з відомою концентрацією інгредієнта (C_p). Інтенсивність випромінювання, яке пройшло через аналізований розчин, становитиме I_x , а випромінювання, яке пройшло через розчин порівняння – I_p . Відношення I_x/I_p називають відносним коефіцієнтом пропускання T_p .

Диференціальна фотометрія значно розширює область концентрацій, в якій можна реалізувати точні фотометричні виміри, а точність деяких методик у цьому випадку навіть підвищується.

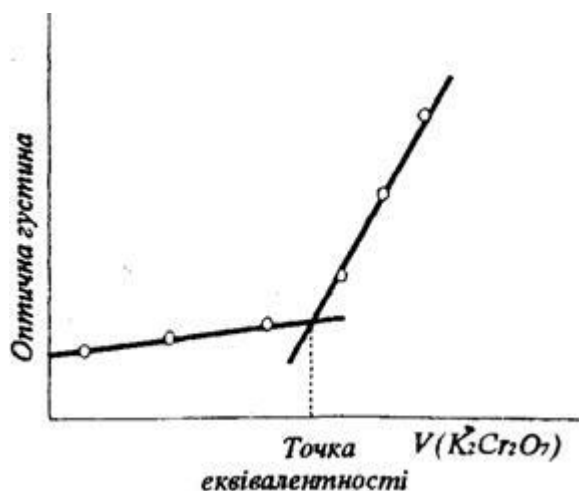


Рис. 9. Вигляд кривої фотометричного титрування солі Fe(II) з калій дихроматом

Під час фотометричного титрування точку еквівалентності визначають за допомогою фотометричних вимірювань, коли проба або титрант є забарвленими. Наприклад, у процесі титрування солі Fe (II) калій бихроматом одержують графічну залежність, зображену на рис. 9. До точки еквівалентності оптична густина розчину зростає незначно за рахунок забарвлених сполук Cr(III).

Після точки еквівалентності спостерігається значний зріст оптичної густини внаслідок надлишку титранта (розчин $K_2Cr_2O_7$ має інтенсивне оранжеве забарвлення). Точку еквівалентності знаходять графічно на перетині двох прямих.

Фотометричним титруванням аналізують слабозабарвлені або розведені розчини, які не вдається титрувати іншими методами Інколи використовують спеціальні установки, які дають можливість автоматизувати процес титрування.

XII. ГРАВИМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ. ВИЗНАЧЕННЯ МАСОВОЇ ЧАСТКИ ФЕРУМУ МЕТОДОМ ОСАДЖЕННЯ

Кількісний аналіз широко застосовується в фармацевтичному аналізі і є складовою частиною фармакопейного аналізу всякого лікарського засобу. Аналітики рекомендують наступне формулювання: кількісний аналіз речовини – експериментальне визначення (вимірювання) концентрації (кількості) хімічних елементів (сполук) або їх форм в аналізованій речовині, вираженої у вигляді границь довірчого інтервалу або числа із зазначенням стандартного відхилення.

Методи кількісного аналізу класифікують наступним чином: хімічні, фізико-хімічні, фізичні, біологічні.

Історично першими кількісними методами стали хімічні – гравіметричний аналіз і титриметричний аналіз. Ці методи аналізу називають класичними. В свій час і сьогодні вони були і залишилися високоточними, простими у виконанні, володіють високою відтворюваністю. Недоліком гравіметрії порівняно з титриметрією є значна тривалість аналізу; водночас великою перевагою є вища точність.

Технічний прогрес і розвиток самої аналітики видозмінив ці методи. Найбільші переваги класичних методів збереглися у фізико-хімічних методах аналізу: електрогравіметрія, фотометричне, потенціометричне, кулонометричне, амперометричне, кондуктометричне титрування.

Класичні методи аналізу і фізико-хімічні, які розвинулися на їх базі, є фармакопейними методами. Здебільшого вміст діючих речовин субстанцій визначається класичними методами, а вже аналіз лікарських засобів, які містять ті ж субстанції, здійснюють за допомогою фізико-хімічних методів.

Гравіметричний метод кількісного аналізу (ваговий аналіз) базується на точному вимірюванні маси досліджуваної речовини або компонента суміші, який виділено в хімічно чистому вигляді, або у вигляді хімічної сполуки точно відомого складу. Великою перевагою методу є найвища точність 0,01 – 0,005%, але водночас великий недолік методу – довготривалість аналізу.

Гравіметричний аналіз – фармакопейний метод аналізу. В аналізі фармацевтичних засобів гравіметрія застосовується для визначення вмісту вологи в препаратах та субстанціях методом відгонки, для визначення екстрактивних речовин та сухого залишку в препаратах рослинного походження, що є рідкими лікарськими формами, для визначення золи в різного типу препаратах, а також в окремих випадках кількісного визначення. Наприклад, гравіметричне визначення хініну гідрохлориду в лікарському препараті. Для цього точну наважку препарату хініну гідрохлориду розчиняють у воді, додають розчин луку (при цьому отримують вільний хінін). Хінін, який утворився, екстрагують хлороформом. Відокремлюють хлороформний шар, який містить хінін, і відганяють хлороформ. Залишок, який містить чистий хінін, висушують, зважують і розраховують вміст хініну в досліджуваному препараті.

Сутність гравіметричного аналізу і класифікація його методів

Гравіметричним аналізом називають метод кількісного хімічного аналізу, який базується на точному вимірюванні маси визначуваної речовини або її складових частин, виділених в хімічно чистому стані або у вигляді відповідних сполук (точно відомого постійного складу).

Гравіметричний аналіз (ваговий) є одним з найважливіших методів кількісного аналізу. Він відіграв велику роль при встановленні законів постійності складу, кратних відношень,

періодичного закону. Його застосовують при визначенні хімічного складу найрізноманітніших природних і технічних об'єктів, гірських порід і руди, мінералів, металів, сплавів, силікатів та інших неорганічних і органічних речовин.

Всі численні гравіметричні визначення можна розділити на три великі групи:

1. Методи виділення;
2. Методи осадження;
3. Методи відгонки.

Метод виділення. В межах виділення визначуваній компонент кількісно виділяють у вільному стані з аналізованої суміші і зважують на аналітичних вагах. Так, наприклад, кількісно визначають золото і мідь в сплаві.

При розчиненні певної наважки сплаву в царській горілці отримують розчин, який містить іони Au^{3+} і Cu^{2+} . Додаванням до отриманого розчину пероксиду водню, який відновлює іони золота до елементного золота і не впливає на іони Cu^{2+} , все золото виділяють в елементному стані. Золото, яке виділилося відфільтровують, промивають розведеним розчином хлористоводневої кислоти від сторонніх домішок, поміщають разом з фільтром в попередньо зважений фарфоровий тигель, висушують, прожарюють для видалення летких домішок і після охолодження зважують. За масою золота, яке виділилося, розраховують його вміст в аналізованому сплаві.

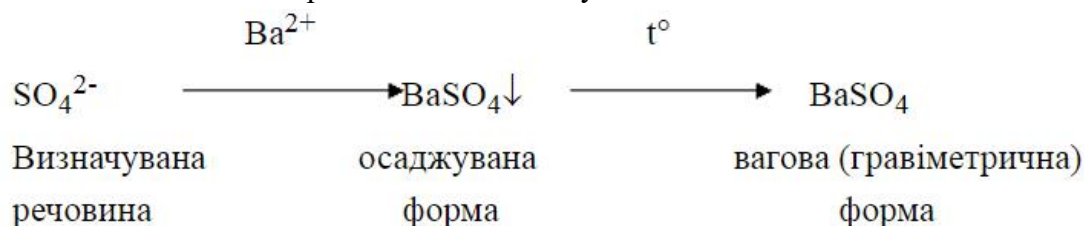
Якщо через промивні води і фільтр, який залишився після відділення золота, пропустивши при певних умовах постійний електричний струм, то на попередньо зваженому інертному по відношенню до розчину платиновому катоді кількісно виділиться металічна мідь. По збільшенню маси катода розраховують масу міді, а тоді її вміст у сплаві.

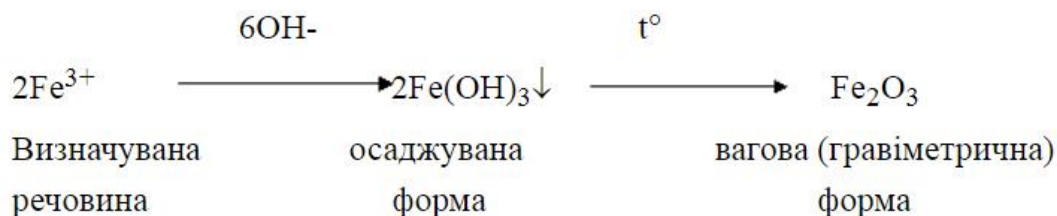
Описаний метод визначення золота в сплаві називають гравіметричним, а міді – електрогравіметричним.

Іншим прикладом подібного визначення є визначення масової частки золи в твердому паливі, яке базується на спалюванні і прожарюванні до постійної маси наважки палива в попередньо зваженому тиглі. Зола, яка залишається в тиглі, зважують. За масою золи розраховують її масову частку в даному зразку твердого палива.

Методи осадження. В методах осадження визначуваній комплект кількісно осаджують хімічними способами у вигляді малорозчинної хімічної сполуки строго визначеного складу. Осад, який виділяється, промивають, висушують або прожарюють. При цьому осад більшою частиною перетворюється в нову речовину точно відомого складу, яку і зважують на аналітичних вагах. В аналізі розрізняють: осаджувану форму, тобто форму у вигляді якої осаджують визначувану речовину, і вагову форму, тобто форму, у вигляді якої визначувану речовину зважують. Вагова форма (гравіметрична) може мати ту ж формулу, що і форма осаджувана. Наприклад, при визначенні сульфат – іонів гравіметричним методом, шляхом осадження їх іонами барію, формула форми осаджуваної (осаду) і формула вагової форми при дотриманні всіх необхідних умов аналізу одна і та ж.

Схема такого визначення представляється наступним чином:





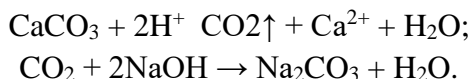
В окремих випадках гравіметричних визначень можливе отримання такої осаджуваної форми, яка може бути одночасно й ваговою формою, але й може бути легко переведена в іншу гравіметричну форму. Наприклад, нікол (II) з розчину осаджують в аміачному середовищі спиртовим розчином диметилгліоксиму у формі легкого кристалічного осаду:

Якщо осад диметилгліоксимату ніколу (II) профільтрувати через скляний фільтр (№3,4), висушити при 110-120°C і зважити, то можна розрахувати вміст Ніколу у досліджуваному зразку. Але можливе одержання і гравіметричної форми NiO. При цьому осад фільтрують через паперовий фільтр. Після його озолення диметилгліоксимат ніколу прожарюють при доброму доступі повітря та високій температурі. Недоліком є часткова сублимація ніколу диметилгліоксимату при 250°C.

Методи відгонки. У методах відгонки визначуваний компонент кількісно відганяють у вигляді легкої сполуки. Визначувану частину відганяють шляхом нагрівання аналізованої речовини або дією відповідних реагентів, яка супроводжується виділенням летких продуктів. Методи відгонки бувають прямі і непрямі.

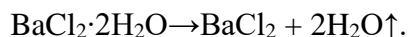
Прямі методи відгонки. Визначуваний легкий компонент поглинають специфічним поглиначем і за збільшенням маси останнього розраховують масу визначуваного компонента.

Прикладом прямого гравіметричного визначення легкої речовини є визначення CO₂ в карбонатних породах, яке базується на розкладанні карбонатів кислотами:



Зразок карбонату розкладають в спеціальних приладах, які дозволяють вловити CO₂, який виділяється. Вміст CO₂ розраховують по збільшенню маси трубки, яка застосовується для поглинання CO₂ (вона містить натронне вапно CaO + NaOH).

Непрямі методи відгонки. В непрямих методах визначають масу залишку речовини після повного видалення визначуваної речовини. Різниця в масі до і після відгонки визначуваної речовини дає можливість розрахувати кількість визначуваного компонента. Схема цього визначення:



Непрямі способи гравіметричних визначень застосовують при визначенні вологості матеріалів, кристалізаційної води в кристалогідратах, втрати маси при прожарюванні і т.п.

Переваги і недоліки гравіметричного аналізу

Гравіметричні методи аналізу дозволяють з відносно високою точністю визначати в даному зразкові аналізованої речовини кількісний вміст окремих компонентів або (якщо дано розчин) концентрацію їх в розчині. Гравіметричний аналіз придатний для визначення багатьох металів (катіонів) і неметалів (аніонів), складових частин сплавів, руд, силікатів, органічних сполук і т.д.

Істотним недоліком є довга тривалість визначення, яке набагато перевищує тривалість визначень, виконуваних за посередництвом титриметричних методів. Через цю причину

гравіметричний аналіз дещо втратив своє попереднє значення; в практиці їх заміняють сучасними експресними хімічними і фізико-хімічними методами.

Однак гравіметричні методи, які характеризуються високою точністю, повністю зберегли своє значення при арбітражних аналізах і широко використовуються у науково-дослідних роботах для порівняння аналітичних даних, отриманих різними методами. За допомогою гравіметричного аналізу визначення проводять з точністю до 0,01-0,005%, що перевищує точність титриметричних методів.

Застосування гравіметрії

Гравіметричний аналіз - один з найбільш універсальних методів. Він застосовується для визначення майже будь-якого елемента. У більшій частині гравіметричних методик використовується пряме визначення, коли з аналізованої суміші виділяється цікавий компонент, який зважується у вигляді індивідуального з'єднання. Частина елементів періодичної системи (наприклад, з'єднання лужних металів і деякі інші) нерідко аналізується за непрямыми методиками. У цьому випадку спочатку виділяють два певних компонента, переводять їх у гравіметричну форму і зважують. Потім одна із з'єднань або обидва переводять в іншу гравіметричну форму і знову зважують. Зміст кожного компонента визначають шляхом нескладних розрахунків.

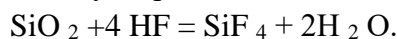
Визначення води. Знання вологості проби необхідно для точного розрахунку результатів аналізу та вмісту інших компонентів. Крім цього, вода входить до складу багатьох сполук у певних стехіометричних відносинах (у кристалогідрату). Для визначення води розроблені прямі і непрямі методи.

У непрямих методах воду визначають за зменшення маси проби при зневодненні нагріванням або шляхом витримування в ексікаторі з енергійним водовіднімаючих речовиною (P_2O_5 , концентрована H_2SO_4 та ін.) Метод дає правильні результати, якщо при цьому у пробі не відбувається ніяких інших процесів, крім видалення води, тобто проба не містить інших летких речовин.

Для визначення вологості пробу зазвичай витримують при температурі 105 або 110°C до постійної маси. Стехіометрична або кристалізаційна вода при цьому видаляється не завжди, а обезводнення деяких речовин, наприклад гідроксидів заліза, алюмінію та ін, вимагає вже значно більш високої температури (700-800 ° С і вище). При визначенні вологості органічних речовин часто використовується нагрівання у вакуумі при температурі нижче 100 ° С.

У прямих методах визначення води водяні пари поглинаються осушувачем - спеціальною речовиною, енергійно поглинає вологу ($CaCl_2$, $Mg(ClO_4)_2$ та ін.) Вміст води визначається по збільшенню маси осушувача, звичайно, якщо він не поглинає інших речовин, крім води. Визначення кремнієвої кислоти. Кремнієва кислота або її солі входять до складу багатьох гірських порід, руд та інших об'єктів. При обробці гірських порід або мінералів кислотою в осаді залишається кремнієва кислота з перемінним вмістом води. Якщо аналіз починається зі сплаву проби, гідратованих кремнієва кислота утворюється при кислотному вилуговуванні плаву. Більшість елементів при такій обробці утворюють розчинні сполуки і легко відокремлюються від осаду фільтруванням. Проте розподіл може бути неповним, оскільки гідратованих кремнієва кислота може частково проходити через фільтр у вигляді колоїдного розчину. Тому перед фільтруванням осад кремнієвої кислоти прагнуть повністю дегідратованих випаровуванням з хлороводородневою кислотою. При прожарюванні кремнієва кислота переходить у безводний SiO_2 , який є гравіметричної формою. За його масі часто розраховують результат аналізу. Гідратований діоксид кремнію $SiO_2 \cdot n H_2O$ є відмінним

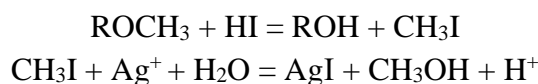
адсорбентом, тому осад SiO_2 виявляється забрудненим адсорбованими домішками. Справжній зміст диоксиду кремнію визначають шляхом обробки прожареного осаду фтороводновою кислотою при нагріванні, в результаті чого утворюється летючий SiF_4 :



Спад в масі після обробки осаду фтороводновою кислотою дорівнює змістом SiO_2 в пробі. Визначення заліза і алюмінію. При аналізі силікатів, вапняків, деяких руд та інших гірських порід ці елементи часто визначають гравіметричним методом у суміші з титаном, марганцем і фосфатом як суму так званих полуторних оксидів. Зазвичай після відділення кремніевої кислоти в кислому розчині проводять осадження сульфідів (міді та інших елементів) і в фільтраті після видалення сірководню осаджують суму полуторних оксидів аміаком в аміачному буферному розчині. Осад гідроксидів промивають декантацією, після чого фільтрують, промивають і прожарюють. Прожарений осад містить оксиди Fe_2O_3 , Al_2O_3 , TiO_2 , MnO_2 . Іноді аналіз на цьому закінчується, тому що буває достатнім визначити тільки суму оксидів і не потрібно встановлювати зміст кожного компонента. При необхідності більш-детального аналізу прожарений осад сплавляють з піросульфатом калію для перекладу оксидів в розчинні сульфати і після розчинення плаву визначають у розчині окремі компоненти - залізо титриметричним чи гравіметричним методом, титан і марганець - фотометричним і фосфор - гравіметричним (марганець і фосфор аналізуються зазвичай з окремої навішення). Зміст алюмінію розраховують по різниці. Пряме Гравіметричне визначення заліза в сумі полуторних оксидів засноване на відновленні $\text{Fe}(\text{III})$ сірководнем до $\text{Fe}(\text{II})$ і осадженні FeS в аміачній середовищі в присутності винної кислоти як маскуючого агента. Осад FeS розчиняють в HCl , окислюють при нагріванні азотною кислотою і в облогу гідроксид заліза (III) аміаком. Аналіз закінчують зважуванням прокаленого Fe_2O_3 . Визначення калію і натрію. Гравіметричне визначення лужних металів відноситься до порівняно складним аналізам головним чином через великий розчинності солей цих металів. Калій і натрій можуть бути визначені один в присутності іншого, але нерідко застосовується і непрямий аналіз: визначають суму хлоридів або сульфатів цих металів, потім зміст одного з них встановлюють експериментально, а зміст іншого розраховують по різниці. Іноді використовують метод визначення сумарної маси хлоридів калію і натрію, а потім після обробки H_2SO_4 - сумарної маси їх сульфатів.

Калій в присутності натрію може бути обложений у вигляді K_2PtCl_6 . В даний час сполуки платини для цієї мети майже не застосовують у зв'язку з їх великою вартістю. Розчинність перхлорату калію у воді різко зменшується у присутності органічних рідин. На практиці часто використовують осадження у присутності суміші рівних частин до бутилового спирту і етилацетату.

Натрій в присутності калію осідає цинкураніацетатом як потрійний ацетат складу $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot (\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn} \cdot 3(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{UO}_2$, і це ж з'єднання у вигляді повітряно-сухого осаду є гравіметричної формою. Визначення органічних сполук. У гравіметричного аналізу органічних сполук використовується здатність деяких реагентів вступати у взаємодію з функціональними групами (карбонільної, азо-, сульфо-і т. д.). Таким чином, стає можливим аналізувати цілий клас речовин, що мають дану атомну групу. Наприклад, сполуки, що містять метокси групу, визначаються за схемою:



Результат аналізу розраховується за масою гравіметричної форми AgI. Осад тетраїодфеніленхінона висушують і зважують. Останнім часом успішно розвивається гравіметричний аналіз органічних сполук.

ХІІІ. ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛЗ ХРОМАТОГРАФІЧНИМИ МЕТОДАМИ

Хроматографія — це метод розділення, аналізу і фізико-хімічного дослідження речовин, який ґрунтується на відмінності в швидкості руху концентраційних зон компонентів, що досліджуються, котрі 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)

У залежності 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 хроматографію. До площинної належать тонкошарова хроматографія (ТШХ) і хроматографія на папері. В колонковій зазвичай виділяють капілярну хроматографію.

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

Рідинна хроматографія, яка ґрунтується на відмінності у здатності молекул різних розмірів проникати в пори неіоногенного гелю, котрий служить нерухомою фазою, називається **ексклюзійною, або молекулярно-ситовою, хроматографією**. Зазвичай 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). 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 з 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 вискодисперсного сорбенту-носія (Al₂O₃, 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 лужноземельних металів, а також роданід- і галогенід-іонів. Кількісний аналіз ґрунтується на залежності розміру хроматографічної площі від концентрації (кількості) речовини. Як правило, концентрацію компонента визначають за градувальним графіком, побудованим у координатах розмір площі — кількість компонента в розчині.

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

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 гру-, 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 лугу. Залежно від спорідненості нерухомої 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, нуклеотидів, 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.

АДСОРБЦІЙНА ХРОМАТОГРАФІЯ

В основі адсорбційної хроматографії лежить безперервний обмін однією або декількома 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 нерухомих фаз використовують тверді сорбенти: діатоміт, кремнієву кислоту, кізельгур, силікагель, алюмінію окис, 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).

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).

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 10x10, 15x15, 20x20 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 закріпленим шаром сорбенту.

Процес хроматографування проводять у прямокутних або циліндричних скляних посудинах, закритих герметично пришліфованою кришкою (хроматографічних камерах). На дно камери наливають систему розчинників, у яку занурюють хроматографічну пластинку 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 окису, 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 флуоресціює при 254 і/або 365 нм;

— оберненофазні — «Сорбтон» (Росія), «Merck» (Німеччина) — звичайні і з підкладкою, що флуоресціює при 254 і 365 нм.

Перед використанням готові пластини зі скляною та алюмінієвою підкладками звичайно активують нагріванням упродовж 1 години при 100—105 °С, іноді до 120 °С, для видалення вологи, 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 поліетилентерфталева плівка.

Рухома фаза. Вибір рухомої фази в ТШХ має забезпечити виконання трьох головних умов:

- добре розділення сполук, що досліджуються;
- висока чутливість виявлення цих сполук;
- 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 встановленні ідентичності 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.

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 малорухомі 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 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 указують 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.

Нанесення на пластинку. На певній відстані від краю хроматографічної пластинки, вибраній таким чином, щоб при зануренні рухома фаза не торкалася нанесеної речовини, графітовим олівцем проводять «лінію старту», на якій відмічають місця нанесення проб (рис. 10).

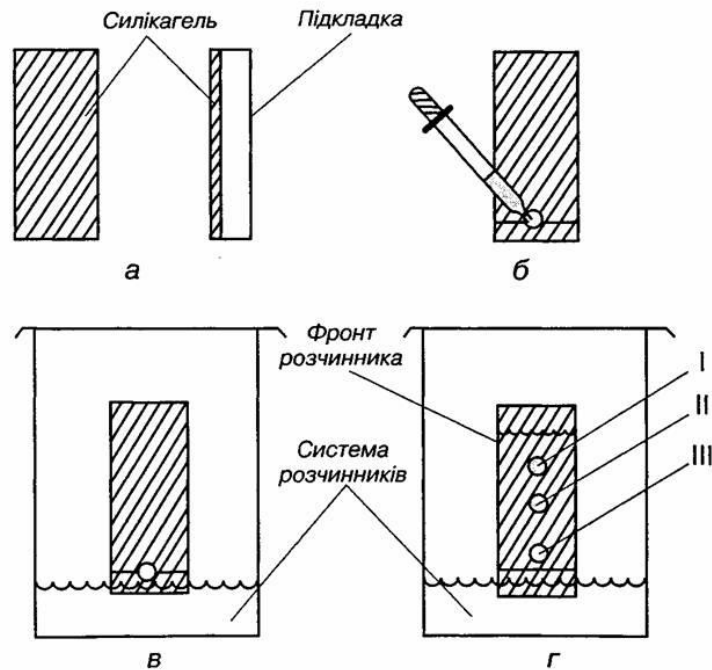


Рис. 10. Схема проведення хроматографії в тонкому шарі сорбенту: а — пластина, вкрита шаром силікагелю; б — нанесення суміші речовин I, II, III; в — пластину вміщують у хроматографічну камеру з системою розчинників; г — коли розчинник піднімається по пластині, речовини I, II, III розділяються;

Якщо немає інших указівок у відповідних монографіях, проби наносять на відстані не менше 15 мм від нижнього краю пластини і не менше 10 мм від бокових країв. Відстань між пробами на лінії старту має бути 20—30 мм, але не менш ніж 10 мм. Пробу, що досліджується, рекомендують наносити на пластинку у вигляді розчинів у хлороформі або ацетоні. Рідини, що мають більш низьку температуру кипіння (наприклад, діетиловий ефір), збільшують помилку при нанесенні і діаметр плями, який не повинен перевищувати 2 мм. Збільшення плями, що наноситься, сильно позначається на розмірах плям, отриманих у результаті хроматографування, погіршуючи розділення, особливо при малих R_f . Тому загальний об'єм проби, що наноситься, не повинен сильно перевищувати 0,01 мл. Відповідно підбирається концентрація розчину. Кількість речовини, що наноситься на хроматограму, залежить від завдання.

У разі проведення тесту «Ідентифікація» нанесення має бути таким, щоб не було перевантаження, яке призводить до зміни (як правило, росту) значень R_f . Звичайно це 10—20 мкг у плямі. У разі контролю домішок нанесення (навантаження) основної речовини може бути істотно більшим. Звичайно воно становить 100 мкг.

Проявлення (детектування). Виявлення плям (зон) речовин на хроматограмі здійснюють різними способами: візуально, якщо речовини утворюють забарвлені плями; за допомогою УФ-світла, якщо речовини флуоресціюють чи фосфоресціюють або на пластинку нанесено відповідний флуоресцентний індикатор; за допомогою спеціальних детектуючих реактивів (проявників) по утворенню забарвлених плям після оббризування, обробки парами або занурювання пластинки в реагент.

У разі контролю специфічних домішок краще використовувати специфічні проявники. При перевірці хроматографічної чистоти доцільно застосовувати неспецифічні проявники: УФ-світло (254 нм), пари йоду, 1 %-вий спиртовий розчин феруму (III) хлориду з подальшим підігрівом та ін.

Основне застосування ТШХ — ідентифікація і контроль домішок. Нерідко ці розділи об'єднують.

ЗАСТОСУВАННЯ ТШХ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Існує два підходи при проведенні тесту «Ідентифікація» 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 відповідають 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 «Ідентифікація» вказується, 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.

ЗАСТОСУВАННЯ ТШХ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ДОМІШОК У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Точність, яку може забезпечити людське око, становить $\pm 20\%$. 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.

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 хроматографуванні і проявленні не повинна виявлятися пляма з R_f близько $0,3$.

Головний недолік методу — його суб'єктивність. Окрім того, мінімум, що відкривається, різниться на пластинках з різними серіями (партиями) одного і того ж сорбенту, а також дуже залежить від проявника.

Метод стандартних зразків речовин-свідків (СЗРС). За цим методом паралельно з пробою хроматографують розчини 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 МКЯ 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, унаслідок своєї об'єктивності, найбільш бажаний.

Метод внутрішнього нормування. 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 $0,5$, 1 і 2% відносно проби, що досліджується. Наносять на хроматограму певну кількість розчину, що досліджується, і стандартні розчини, хроматографують і проявляють, як вказано 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 внутрішнього нормування — це можливість більш точно визначити вміст кожної домішки і, 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 домішки й основної речовини), 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 бнм, целюлозу і т. 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.

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 і т. ін.).

Хроматографію на папері широко застосовують для аналізу рослинної лікарської сировини і фітохімічних препаратів.

Останнім часом розроблено різноманітні варіанти, які дозволяють удосконалити 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.

РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ; ВИСОКОЕФЕКТИВНА 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 вискоелективна 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.

Обладнання. Основні вузли сучасного хроматографа: насос високого тиску,

дозатор, високоефективна колонка, детектор з пристроєм, що реєструє результати аналізу (рис. 11)

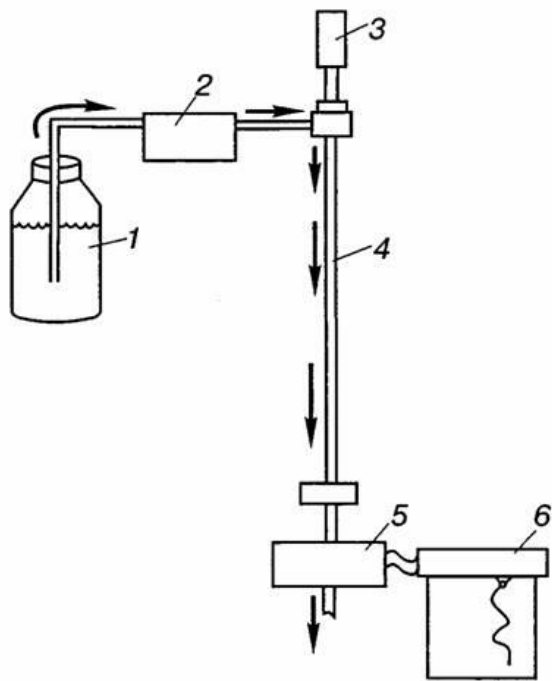


Рис. 11. Принципова схема високоефективного рідинного хроматографа:

1 — склянка з рухомою фазою; 2 — насос; 3 — пристрій для введення проби; 4 — колонка; 5 — детектор; 6 — самописець

Сучасні рідинні хроматографи сполучають з комп'ютерами або мікропроцесорами і споряджують пристроями, за допомогою яких можна автоматично проводити введення проби, підтримувати умови хроматографічного процесу за заданою програмою, автоматично оптимізувати умови розділення, проводити розрахунок кількісного складу суміші, що аналізується, за однією або декількома

програмами і проводити якісний аналіз.

Насос високого тиску (до 200—500 атм) забезпечує подачу елюенту в колонку з заданою постійною швидкістю. У деяких мікро-колонкових хроматографах застосовують насоси порівняно низького тиску (до 10—20 атм).

Хроматографічні колонки виконують з нержавіючої сталі або скла довжиною 0,1—0,3 м, з внутрішнім діаметром 3—8 мм і заповнюють сорбентом з діаметром часток 5—10 мкм сферичної або неправильної форми за допомогою суспензійного методу.

Щільне пакування часток адсорбенту малого діаметра дозволяє отримати високоефективне хроматографічне розділення компонентів суміші.

Вид хроматографії, у якому як колонку використовують капіляр довжиною 25—100 м і внутрішнім діаметром 0,1 — 1 мм, виготовлений зі скла, міді, сталі, полімерів, внутрішня поверхня якого вкрита тонким шаром нерухомої рідкої фази, наприклад, скваланом, називають капілярною хроматографією. На таких колонках розділяють близькі за властивостями речовини.

Нерухома фаза. Як сорбенти у ВЕРХ застосовують матеріали на основі силікагелю, дуже рідко — на основі алюмінію окису. Останнім часом з'явилися полімерні сорбенти. Найбільш розповсюджені колонки, заповнені силікагелем з прищепленими октадецилсилільними (С18) або октилсилільними (С8) 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 і т. 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 С18-групами застосовують більш полярні сорбенти з прищепленими С8, С3, а також СN-групами.

Сорбенти одного і того ж типу виробництва різних фірм дещо відрізняються за хроматографічною поведінкою, що пов'язано з різним ступенем вкриття 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 — ацетонітрилабо (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 і т. 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:

- режим пригнічення дисоціації слабких кислот (за допомогою кислих добавок);
- іонообмінний механізм — добавки алкілсульфонатів або алкіл амонієвих солей; при цьому алкільні радикали сорбуються на прищепленій поверхні сорбенту, а іонна частина молекули в контакт з рухомою фазою виступає як іонообмінник;
- іон-парний механізм — добавки літію перхлорату, солей алкіламонію, алкілсульфонатів і т. 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 противному 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, іонізаційно-полуменевий, електрохімічні, мас-спектрометричний і т. ін.

При проведенні тестів «Контроль специфічних (конкретно вказаних) домішок» і «Кількісне визначення», за інших рівних умов, доцільно застосовувати спектрофотометричний детектор з якомога більш специфічною довжиною хвилі детектування, щоб звести до мінімуму вплив на аналіз сторонніх речовин. Для цього довжину хвилі доцільно вибрати в максимумі поглинання сполуки, що досліджується.

При проведенні тестів на хроматографічну чистоту («Звичайні домішки», «Хроматографічна чистота», «Споріднені сполуки» іт. ін.) доцільно вибрати якомога менш специфічну довжину хвилі детектування (190—220 нм), при якій інтенсивність поглинання різних сполук вирівнюється. При цьому зростають вимоги до чистоти (пропускання) рухомої фази. Під час розробки методики аналізу перевіряють стійкість до зміни аналітичної довжини хвилі детектування — при відхиленні на 2—4 нм результати не повинні сильно змінюватись. Отримані таким чином величини (внутрішня нормалізація) мають відносний характер (через відмінності коефіцієнтів поглинання сполук, що досліджуються). У цілому, чим менша довжина хвилі детектування, тим більш об'єктивні тести, що характеризують хроматографічну чистоту.

Недолік спектрофотометричного детектора — його недостатня універсальність: багато речовин (цукри, спирти, аліфатичні аміни і т. ін.) погано поглинають навіть у дальньому ультрафіолеті. У цьому випадку доцільно використовувати універсальний детектор — рефрактометричний. Однак, чутливість його на декілька порядків гірша від спектрофотометричного, що дуже обмежує його використання.

Вид хроматографії, у якому як детектор використовують мас-спектрометр, називають хромато-мас-спектрометрією.

XIV. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДО ТЕМИ «ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ»:

1. Дайте визначення хроматографічному параметру R_s :

А. Відношення шляху, пройденого речовиною, до шляху, пройденого розчинником

В. Відношення величини R_f однієї речовини до R_f іншої речовини, прийнятого за стандарт

С. Відношення шляху, пройденого стандартним зразком, до шляху пройденого розчинником

Д. Відношення відстані від лінії старту до лінії фронту до відстані, пройдені аналізованою речовиною

Е. Відношення синуса кута падаючого світла до синуса кута заломленого променя світла

2. Виберіть вираз для правильного завершення фрази «Іонообмінна хроматографія – це ...»:

А. Метод, заснований на здатності речовин відхиляти площину поляризації

В. Метод, заснований на оборотному обміні між іонами аналізованого розчину та іоногенними групами сорбенту

С. Метод розділення сумішей речовин на їх компоненти, заснований на відмінностях в їх фізико-хімічних властивостях

Д. Метод, заснований на поглинанні світлової енергії

Е. Метод, заснований на випусканні світлової енергії

3. Виберіть вираз для правильного завершення фрази «Розподільна хроматографія – це метод, заснований на ...»:

А. Спостереженні граничних меж заломлення або повного внутрішнього відбиття

В. Процесі безперервного перерозподілу речовин, що хроматографуються, між двома фазами (рухомою і нерухомою)

С. Здібності речовин поглинати світлову енергію

Д. Здібності речовин випускати світлову енергію

Е. Здібності речовин відхиляти площину поляризації

4. Дайте визначення хроматографічному параметру R_f :

А. Відношення шляху, пройденого речовиною, до шляху, пройденого розчинником

В. Відношення шляху, пройденого досліджуваною речовиною, до шляху, пройденого стандартним зразком

С. Це різниця у відстані, пройденому стандартом і аналізованою речовиною

Д. Відношення відстані від лінії старту до лінії фронту до відстані, пройденою аналізованою речовиною

Е. Відношення синуса кута падаючого світла до синуса кута заломленого променя світла

5. Хроматографічний параметр «Ємність іоніту» - це:

А. Величина, зворотна тій товщині шару, проходячи через який випромінювання ослаблюється в 10 разів

В. Здатність поглинати тільки певну кількість іонів, виражена в міліграмах або мг/екв іонів, що сорбуються, на одиницю об'єму чи маси іоніту

С. Відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла в досліджуваній речовині

Д. Відношення синуса кута падіння до синуса кута відбиття

Е. Кількість іоніту в хроматографічній колонці

6. Яким із запропонованих методів можна кількісно визначити натрію хлорид?

А. Кислотно-основне титрування

В. Комплексонометрія

С. Поляриметрія

Д. Іонообмінна хроматографія

Е. Нітритометрія

7. Від чого залежить вибір системи розчинників для хроматографічного розділення суміші за допомогою розподільної хроматографії?

А. Від властивостей досліджуваних сполук

В. Від концентрації досліджуваних розчинів

С. Від температури, при якій проводять визначення

Д. Від висоти хроматографічної колонки

Е. Від діаметра хроматографічної колонки

8. Які з перерахованих речовин можна визначити кількісно за допомогою катіонітів?

А. Солі алкалоїдів

В. Основи алкалоїдів

С. Органічні кислоти

Д. Неорганічні кислоти

Е. Солі слабких неорганічних кислот

9. Які із запропонованих сорбентів є катіонітами?

- А. Сорбенти, що містять нітрогрупи
- В. Сорбенти, що містять ароматичні, аліфатичні аміни або четвертинні амонієві основи
- С. Сорбенти, що містять сульфо-, карбоксильні, оксифенільні групи
- Д. Сорбенти, що містять хлориди, карбонати та ін.

10. Які із запропонованих сорбентів є аніонітами?

- А. Сорбенти, що містять катіони металів
- В. Сорбенти, що містять нітрогрупи
- С. Сорбенти, що містять сульфо-, карбоксильні, оксифенільні групи
- Д. Сорбенти, що містять ароматичні, аліфатичні аміни або четвертинні амонієві основи

11. Переміщення рухомої фази у висхідній хроматографії на папері і тонкому шарі сорбенту здійснюється під дією:

- А. Капілярних сил і сили тяжіння
- В. Адсорбційної здатності
- С. Сили тяжіння
- Д. Центробіжних сил
- Е. Капілярних сил

12. Хроматографічний процес, що протікає на аркуші фільтрувального паперу при переміщенні по її капілярах і поверхні рухомої рідкої фази, називається:

- А. Газовою хроматографією
- В. Тонкошаровою хроматографією
- С. Іонообмінною хроматографією
- Д. Хроматографією на папері
- Е. Адсорбційною хроматографією

13. У хроматографії «коефіцієнтом розподілу» D_m називається:

А. Відношення величини R_f однієї речовини до R_f іншої речовини, прийнятої за стандарт

В. Відношення рівноважних концентрацій розчиненої речовини в кожній з перебуваючих у контакті фаз в статичних умовах при даній температурі

С. Відношення відстані, пройденої випробуваною речовиною, до відстані, пройденої рухомою фазою

Д. Відношення відстані, пройденої випробуваним розчином, до відстані, пройденої стандартним розчином

Е. Відношення відстані, пройденої стандартним розчином, до відстані, пройденої випробуваним розчином

14. При хроматографуванні на папері пересування рухомої фази здійснюється під дією капілярних сил і сили тяжіння. Вкажіть, який це вид хроматографії:

- А. Низхідна хроматографія
- В. Висхідна хроматографія
- С. Кругова хроматографія
- Д. Іонообмінна хроматографія
- Е. Тонкошарова хроматографія

15. Кількісне визначення після хроматографічного розділення на папері безпосередньо на хроматограмі можна провести:

- А. Рефрактометрично

- В.** Полярнографічно
- С.** Комплексонометрично
- Д.** Денситометрично
- Е.** Поляриметрично

16. При підборі рухомої фази в адсорбційній хроматографії керуються:

- А.** Елюотропним рядом розчинників по Шталю
- В.** Температурою в приміщенні
- С.** Розмірами хроматографічної колонки
- Д.** Швидкістю проходження аналізованої речовини
- Е.** Ступенем подрібненості сорбентів

17. Для ефективного розподілу в адсорбційній хроматографії вирішальне значення має:

- А.** Підбір комбінації рухомої і нерухомої фаз
- В.** Діаметр хроматографічної колонки
- С.** Висота хроматографічної колонки
- Д.** Температура в приміщенні
- Е.** Освітленість приміщення

18. Ідентифікацію діючої речовини в таблетках мерказоліла 0,005 г проводять методом тонкошарової хроматографії. При цьому результат вважається позитивним, якщо після прояву хроматограми основна пляма знаходиться:

- А.** На лінії старту
- В.** На лінії фронту розчинника
- С.** На рівні плями зразка-свідка мерказоліла
- Д.** Нижче плями зразка-свідка мерказоліла
- Е.** Вище плями зразка-свідка мерказоліла

19. Такі види хроматографії, як адсорбційна, розподільна та іонообмінна розрізняються

за:

- А.** Механізмом, що лежить в основі поділу аналізованих речовин
- В.** Застосуванням різних елюентів
- С.** Застосуванням різних речовин в якості рухомої фази
- Д.** Різною розчинністю визначених речовин
- Е.** Формою проведення хроматографічного процесу

20. Хроматографією називається:

А. Процес розділення сумішей речовин, заснований на кількісних відмінностях в поведінці поділюваних компонентів при їх безперервному перерозподілі між двома контактуючими фазами, одна з яких нерухома, а інша має постійний напрямок руху

В. Метод аналізу, заснований на здатності заряджених частинок пересуватися в зовнішньому електричному полі

С. Електрохімічний метод аналізу, заснований на вимірюванні сили струму, що виникає при електролізі розчину аналізованої речовини на мікроелектроді

Д. Розподіл речовин на основі їх основних властивостей

Е. Розподіл речовин, заснований на їх кислотних властивостях

21. Хроматографічний процес, в основі якого лежить оборотна хемосорбція з розчину іонів досліджуваної речовини на іоногенних групах сорбенту, називається:

- А.** Газовою хроматографією
- В.** Хроматографією на папері

С. Адсорбційною хроматографією

Д. Іонообмінною хроматографією

Е. Тонкошаровою хроматографією

22. При проведенні фармацевтичного аналізу для ідентифікації лікарської речовини методом тонкошарової хроматографії визначають:

А. Показник заломлення

В. Електрорушійну силу

С. Величину рН

Д. Величину R_f

Е. Оптичну густину

23. При проведенні фармацевтичного аналізу лікарських засобів методом хроматографії на папері визначають відношення шляху, пройденого досліджуваною речовиною, до шляху, пройденого розчинником. Вкажіть, як позначають цей параметр:

А. рН

В. R_f

С. R_s

Д. $T, \% (I/I_0)$

Е. $E, мВ$

24. У фармацевтичному аналізі іонообмінну хроматографію використовують для:

А. Вивчення фармакологічної активності лікарських речовин

В. Встановлення молекулярної маси лікарських речовин

С. Визначення чистоти лікарських засобів

Д. Ідентифікації лікарських засобів

Е. Кількісного визначення лікарських засобів

25. Хроматографічне розділення з використанням газоподібної рухомої фази проводять у фармацевтичному аналізі:

А. На колонках

В. У тонкому шарі сорбенту

С. На папері

Д. На папері і на скляній пластинці

Е. На скляній пластинці

26. ФармацевтВТК фармацевтичного підприємства аналізує лікарський засіб «Натрію цитрат для ін'єкцій». Кількісний вміст препарату він встановив методом іонообмінної хроматографії, відтитрувавши утворену лимонну кислоту стандартним розчином натрію гідроксиду. При цьому хроматографічна колонка, яка використовувалася в даному випробуванні, була заповнена:

А. Катіонітом

В. Аніонітом

С. Білою глиною

Д. Окисом алюмінію сорту "для хроматографії"

Е. Силікагелем

27. При визначенні вмісту залишкових кількостей летких розчинників в субстанціях лікарських засобів найбільш раціонально застосувати:

А. Метод паперової хроматографії

В. Метод рідинної хроматографії

- C. Метод іонообмінної хроматографії
- D. Метод тонкошарової хроматографії
- E. Метод газової хроматографії

28. Вкажіть, яку з наведених іоногенних груп може містити катіоніт:

- A. Гідразиногрупу
- B. Гідроксиамонійну групу
- C. Сульфогрупу
- D. Первинну аліфатичну аміногрупу
- E. Гідрокситриметиламонійну групу

29. В контрольно-аналітичній лабораторії визначається кількісний вміст натрію цитрату методом іонообмінної хроматографії з використанням катіоніту. Який титрований розчин необхідно використати для подальшого титрування лимонної кислоти, яка утворюється?

- A. Розчин натрію едетату
- B. Розчин йоду
- C. Розчин калію йодату
- D. Розчин натрію гідроксиду
- E. Розчин кислоти хлористоводневої

30. При проведенні фармацевтичного аналізу лікарських засобів методом тонкошарової хроматографії визначають відношення величини R_f однієї речовини до величини R_f іншої, прийнятої за стандарт. Вкажіть, як позначають цей параметр:

- A. R_s
- B. $T, \% (I/I_0)$
- C. $C, \%$
- D. рН
- E. $E, мВ$

31. Вкажіть, яку з наведених іоногенних груп може містити аніоніт:

- A. Сульфгідрильну групу
- B. Сульфогрупу
- C. Карбоксильну групу
- D. Складноєфірну групу
- E. Гідрокситриметиламонійну групу

32. Об'єкт дослідження – 5% розчин натрію броміду. Який метод кількісного визначення доцільний в умовах аптеки?

- A. Рефрактометрія
- B. Тонкошарова хроматографія
- C. Іонообмінна хроматографія
- D. Поляриметрія
- E. Газова хроматографія

33. У контрольно-аналітичну лабораторію надійшла субстанція гістидину. Згідно ДФУ, її ідентифікація передбачає визначення речовин, які виявляються нінгідрином. Це випробування проводиться методом:

- A. Тонкошарової хроматографії
- B. Газової хроматографії
- C. Рідинної хроматографії
- D. Газорідинної хроматографії

Е. Іонообмінної хроматографії

34. Доповніть фразу: «ФЕК - прилад для вимірювання ...»:

А. Показника заломлення

В. рН розчину

С. Оптичної щільності

Д. Кута обертання

Е. Електродного потенціалу

35. Що називають показником поглинання?

А. Величину відхилення площини поляризації від початкового положення

В. Величину, зворотно тій товщині шару, проходячи через який випромінювання ослабляється в 10 разів

С. Оптичну щільність розчину, що містить 1 г речовини в 100 мл розчину при товщині шару 1 см

Д. Відношення інтенсивності минулого світла і інтенсивності падаючого світла

36. Яке визначення відповідає об'єднаному закону світлопоглинання?

А. Шари речовини однакової товщини при інших рівних умовах завжди поглинають одну і ту ж частину падаючого потоку

В. Інтенсивність світлопоглинання пропорційна інтенсивності падаючого світла, концентрації речовини та товщині шару

С. Величина поглинання світлової енергії прямо пропорційна числу часток які поглинає речовина

Д. Величина поглинання світлової енергії обернено пропорційна товщині шару

Е. Обертання площини поляризації, викликана шаром речовини в 1 дм при кон-центрації 1 г в 1 см³

37. Дайте визначення поняттю «прозорість»:

А. Логарифм відношення інтенсивності падаючого світла до інтенсивності пройденого світла ($\lg I_0 / I_t$)

В. Відношення інтенсивності пройденого світла до інтенсивності початкового потоку (I_t / I_0)

С. Величина, зворотній товщині шару, проходячи через який випромінювання ослабляється в 10 разів

Д. Величина відхилення площини поляризації від початкового положення

38. До якої групи методів аналізу відноситься фотометрія?

А. Електрохімічним

В. Хроматографічним

С. Біологічним

Д. Оптичним

Е. Хімічним

39. Дайте визначення поняттю «екстинкція» (оптична щільність):

А. Відношення інтенсивності минулого світла до інтенсивності початкового потоку (I_t / I_0)

В. Логарифм відношення інтенсивності падаючого світла до інтенсивності пройденого світла ($\lg I_0 / I_t$)

С. Величина, зворотній товщині шару, проходячи через який випромінювання ослабляється в 10 разів

D. Величина відхилення площини поляризації від початкового положення
40. Фотокolorиметричним методом аналізу можна встановити концентрацію:

- A. Забарвлених розчинів
- B. Безбарвний розчинів
- C. Розчину оптично активної речовини
- D. Концентрованого розчину
- E. Насиченого розчину

41. Виберіть формулу, за допомогою якої можна визначити молярний показник поглинання.

A.
$$A_{1cm}^{1\%} (E_{1cm}^{1\%}) = \frac{A(D)}{C \cdot l}$$

B.
$$\varepsilon = \frac{A(D)}{C \cdot l}$$

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

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

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

42. У якій області спектру проводять визначення за допомогою ФЕК?

- A. 200-400 нм
- B. 900-1000 нм
- C. 500-900 нм
- D. 400-760 нм
- E. 760-2000 нм

43. У якій області спектру проводять визначення УФ-спектрометрією?

- A. 200-400 нм
- B. 400-760 нм
- C. 760-2000 нм
- D. 500-900 нм
- E. 600-1000 нм

44. Якою формулою користуються при розрахунку концентрації розчину за допомогою рефрактометра?

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

B.
$$C = \frac{A}{A_{1cm}^{1\%} \cdot b}$$

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

D.
$$C = \frac{A \cdot C_0}{A_0}$$

E.
$$C_1 = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 100\%}{a}$$

45. Виберіть вираз для правильного завершення запропонованої фрази:
«Рефрактометричний метод аналізу заснований на ...»:

А. Здатності речовин відхиляти площину поляризації

В. Різній швидкості поширення світла в різних середовищах

С. Здібності речовин розсіювати світлову енергію

Д. Спостереженні граничних меж заломлення або повного внутрішнього відбиття променя світла при переході з одного середовища в інше

Е. Здатності речовин поглинати світлову енергію

46. За якою формулою можна визначити вміст глюкози в лікарській формі складу:

Фенобарбіталу 0,02

Глюкози 0,5

А.
$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

В.
$$C = \frac{(n - n_0) \cdot V \cdot B}{F \cdot 100 \cdot a}$$

С.
$$C_1 = \frac{[(n - n_0) - C \cdot F] \cdot V \cdot B \cdot 100}{F_1 \cdot 100 \cdot a \cdot (100 - W)}$$

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

Е.
$$C = \frac{A}{A_{1cm}^{1\%} \cdot b}$$

47. До якої групи методів аналізу належить рефрактометрія?

А. Оптичних

В. Електрохімічних

С. Фізико-хімічних

Д. Хімічних

Е. Хроматографічних

48. Яка величина використовується для ідентифікації лікарських речовин методом поляриметрії?

А. Кут обертання

В. Питоме обертання

С. Молярний коефіцієнт поглинання

Д. Показник заломлення

Е. Фактор перерахунку

49. Якість яких речовин можна визначити методом поляриметрії?

А. Оптично активних

В. Усіх, що мають асиметричний атом вуглецю

С. Рацематів

Д. Забарвлених речовин

50. Якою формулою користуються при розрахунку питомого обертання для індивідуальних рідких лікарських речовин?

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

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

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

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

E. $A_{1cm}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot b}$

51. До якої групи методів аналізу належить поляриметрия?

- A.** Електрохімічних
- B.** Хроматографічних
- C.** Фізико-хімічних
- D.** Хімічних
- E.** Оптичних

52. Якою формулою користуються при розрахунку концентрації розчину речовини, визначеної за допомогою поляриметра?

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

B. $C_1 = \frac{n - (n_0 + CF)}{F_1}$

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

D. $C = \frac{A}{A_{1cm}^{1\%} \cdot b}$

E. $C = \frac{A \cdot C_0}{A_0}$

53. Доповніть фразу: «Поляриметр – прилад для вимірювання...»:

- A.** Оптичної густини
- B.** Показника заломлення
- C.** Питомого обертання
- D.** Кута обертання
- E.** Молярного коефіцієнта поглинання

54. Доповніть фразу: «Питомим обертанням називають...»:

A. Обертання площини поляризації, викликане шаром речовини в 1 дм при концентрації речовини в 1 г 1 мл

B. Відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла у досліджуваній речовині

C. Величину відхилення площини поляризації від начального положення

D. Оптичну густину розчину, що містить 1 г речовини в 100 мл розчину при товщині шару в 1 см

E. Величину відношення синуса кута падіння до синуса кута заломлення променя світла

55. Яким приладом слід скористатися при визначенні питомого обертання глюкози?

- A. Фотоелектроколориметром
- B. ІЧ-спектрофотометром
- C. рН-метром
- D. Рефрактометром
- E. Поляриметром

56. Виберіть вираз для правильного завершення фрази: «Поляриметричний метод заснований на...»

A. Спостеріганні граничних меж заломлення або повного внутрішнього відбиття променя світла при переході з одного середовища до іншого

- B. Здатності речовини відхиляти площину поляризації
- C. Здатності речовини розсіювати світлову енергію
- D. Здатності речовини поглинати світлову енергію

57. Доповніть фразу: «Рефрактометр – прилад для вимірювання...»

- A. Показника заломлення
- B. Оптичної густини
- C. Кута обертання
- D. Екстинкції
- E. рН розчину

58. Фармацевт проводить експрес-аналіз 5% розчину глюкози. Для кількісного визначення глюкози він скористався одним з інструментальних методів, вимірявши при цьому показник заломлення розчину за допомогою:

- A. Поляриметра
- B. Рефрактометра
- C. Полярографа
- D. ІЧ-спектрофотометра
- E. рН-метра

59. Доповніть фразу: «Показником заломлення називають...»

A. Відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла у досліджуваному розчині

B. Обертання, викликане шаром рідини або речовини товщиною 1 м, що містить 1 кг оптично активної речовини в 1 м³, при проходженні через нього поляризованого світла з довжиною хвилі λ при температурі t

C. Величину відхилення площини поляризації від початкового положення

D. Оптичну густину розчину, що містить 1 г речовини в 100 мл розчину при товщині шару в 1 см

E. Величину відношення синуса кута падіння до синуса кута заломлення променя світла

60. Доповніть фразу: «В рефрактометрії фактором перерахунку називають...»

A. Величину приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1%

B. Величину, зворотну тій товщині шару, проходячи через яку випромінювання послаблюється в 10 разів

C. Величину відношення синуса кута падіння до синуса кута заломлення променя світла

D. Відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла у досліджуваному розчині

61. Фахівцю необхідно швидко дати заключення про якість приготування 3% розчину натрію броміду. Кількісне визначення мікстури фармацевтів рефрактометричним методом. Розрахувати кількість натрію броміду в цьому випадку можна, скориставшись значенням:

- A.** В'язкості розчину
- B.** рН-розчину
- C.** Питомого показника поглинання
- D.** Оптичної густини розчину
- E.** Показника заломлення

62. Якою формулою користуються при розрахунку питомого обертання лікарської речовини в розчині?

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

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

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

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

E.
$$A_{1cm}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot b}$$

63. Фармацевтаптеки контролює стан рефрактометра. Для його юстирування (калібровки) він використовує воду очищену. Яке значення показника заломлення повинно бути у води очищеної?

- A.** 1,3550
- B.** 1,5555
- C.** 1,0000
- D.** 1,3330
- E.** 1,3220

64. Фармацевтпроводить аналіз ментола – оптично активної речовини. Вкажіть, який показник вимірюють при його поляриметричному визначенні?

- A.** В'язкість
- B.** Оптичну густину
- C.** Показник заломлення
- D.** Температуру плавлення
- E.** Кут обертання

65. При визначенні доброякісності субстанції кислоти аскорбінової фармацевтстановив значення питомого оптичного обертання її 2% розчину. При проведенні цього випробування аналітик використав:

- A.** Рефрактометр
- B.** УФ-спектрофотометр
- C.** Потенціометр
- D.** Газовий хроматограф
- E.** Поляриметр

66. Об'єкт дослідження лікарська форма: кислоти аскорбінової 0,1, глюкози 0,3. Яким методом можна кількісно визначити глюкозу в умовах аптеки?

- A. Поляриметричним
 - B. Рефрактометричним
 - C. Іонно-обмінною хроматографією
 - D. Гравіметричним
 - E. Кислотно-основним титруванням
67. Виберіть фізичний метод кількісного визначення лікарських засобів в умовах

аптеки:

- A. Потенціометрія
 - B. Іонно-обмінна хроматографія
 - C. Рефрактометрія
 - D. Фотоелектроколориметрія
 - E. Адсорбційна хроматографія
68. Виберіть найбільш швидкий метод кількісного визначення розчину сульфацилу

натрію 30% в умовах аптеки:

- A. Поляриметрія
- B. Рефрактометрія
- C. Фотоелектроколориметрія
- D. Комплексонометрія
- E. Потенціометрія

69. Фахівцю необхідно визначити показник заломлення метилсаліцилату. Який прилад він повинен для цього використати?

- A. Рефрактометр
- B. Поляриметр
- C. Потенціометр
- D. Спектрофотометр
- E. Полярограф

70. До якої групи методів аналізу належить рефрактометрія?

- A. Фізичних
- B. Фізико-хімічних
- C. Електрохімічних
- D. Хімічних
- E. Біологічних

71. В основі ідентифікації левоміцетину лежить визначення питомого обертання розчину препарату в 95% спирті. Вкажіть, який метод використовується для цих цілей:

- A. Полярографія
- B. Рефрактометрія
- C. Спектрофотометрія
- D. Поляриметрія
- E. Фотоелектроколориметрія

72. Який з нижченаведених факторів не впливає на значення показника заломлення розчину лікарської речовини:

- A. Колір розчину
- B. Природа розчинника
- C. Концентрація речовини у розчині
- D. Природа лікарської речовини

Е. Довжина хвилі світла, при якій проводилось визначення

73. Рефрактометричний метод фармацевтичного аналізу заснований на здатності променя світла:

А. Поглинатися

В. Заломлюватися

С. Обертатися

Д. Відбиватися

Е. Розсіюватися

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

ОСНОВНА:

1. Фармацевтична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. медич. та фармац. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / О. Ю. Коновалова [та ін.] ; рец.: Л. І. Кучеренко, І. В. Ніженковська ; ПВНЗ "Київ. мед. ун-т". - Київ : Книг-плюс, 2023. - 384 с.
2. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий [та ін.] ; за ред. П. О. Безуглого. - 3-є вид., випр. и доопрац. - 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. - 552 с.
4. Цуркан О. О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами : навч. посіб. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. III-IV рівнів акредитації / О. О. Цуркан, І. В. Ніженковська, О. О. Глушаченко. - 3-є вид. - Київ : Медицина, 2019. - 152 с.
5. Фармацевтичний аналіз : Підручник / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, Р. Б. Лесик та ін. ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2019. – 568 с.
6. Pharmaceutical analysis : the study guide for students of higher schools / V. A. Georgiyants, P. O. Bezugly, I. V. Ukrainets [et al.] ; edited by V. A. Georgiyants. – Kharkiv : NUPh : Golden Pages, 2018. – 494 p.
7. Tsurkan O.O. Pharmaceutical chemistry. Analysis of the medicinal substances according to functional groups : study guide [for students of higher medical (pharmaceutical) educational establishments – universities, institutes, and academies] / O. O. Tsurkan, I. V. Nizhenkovska, O. O. Hlushachenko. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2018. – 152 p. – ISBN 978-617-505-628-8
8. 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”, 2015. Т. 1. 1128 с.
9. 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. 2. - 724 с.
10. 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. 3. - 732 с.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 1. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. - 360 с.

12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. - 336 с.

13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 3. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. - 416 с.

14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 4. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. - 600 с.

15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 5. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. - 424 с.

16. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 6. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. - 424 с.

ДОДАТКОВА:

1. Michael E. Aulton, Kevin M. G. Taylor. Aulton's pharmaceuticals. The design and manufacture of medicines. Elsevier, 2018. 918 p.

2. Walkiria S. Schlindwein, Mark Gibson. Pharmaceutical quality by design. A practical approach. Wiley, 2018. 337 p.

3. David G. Watson. Pharmaceutical Chemistry. Elsevier, 2011. 652 p.

4. David G. Watson. Pharmaceutical analysis. Elsevier, 2017. 461 p.

5. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. – 12th ed. / edited by J. M. Beale, Jr., J. H. Block. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. – 1010 p. – ISBN 978-0-7817-7929-6.
6. Cairns D. Essentials of pharmaceutical chemistry / D. Cairns. – 3rd ed. – London : Pharmaceutical Press, 2008. – 280 p. – ISBN 978-0-85369-745-9.
7. Sudha C. Pharmaceutical analysis / C. Sudha, P. D. – Chennai : Pearson Education, Dorling Kindersley (India) Pvt. Ltd, 2013. – 736 p. – ISBN 9788131773697
8. Pederson O. Pharmaceutical chemical analysis : methods for identification and limit tests / O. Pederson. – Boca Raton : Taylor & Francis Group, 2006. – 150 p. – ISBN 978-0-8493-1978-5.
9. Ніженковська І.В., Глушаченко О.О., Бут І.О., Манченко О.В. Фармацевтична хімія. Частина 1. Тестові завдання з поясненням для студентів фармацевтичного факультету: навч.-метод. посіб. для практ. занять для студ. фарм. ф-тів мед. ЗВО. 2022. 72 с.
10. 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.
11. Iryna V. Nizhenkovska, Olga V. Afanasenko, Kateryna V. Matskevych Pharmaceutical chemistry Unified State Qualification Exam (USQE) Stage 2 “Krok 2” Integrated Test-Based Exam. Multiple choice questions with explanations for Pharmacy Faculty students - 2022. — 84 с.
12. British Pharmacopoeia 2020, 6278 p.
13. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia. 11 edn. 2023.
14. Про лікарські засоби та зміни та доповнення [Електронний ресурс] : Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text>
15. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
16. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students : the study guide for students of higher schools / V. A. Georgiyants, P. O. Bezugly, G. O. Burian [et al.] ; edited by V. A. Georgiyants, P. O. Bezugly. – Kharkiv : NUPh : Original, 2013. – 528 p.

КОДИ ВІРНИХ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

Розділ: Основні методи кількісного визначення лікарських речовин

| | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. A | 2. B | 3. A | 4. A | 5. C | 6. E | 7. A | 8. D | 9. A | 10. E |
| 11. A | 12. B | 13. A | 14. C | 15. A | 16. B | 17. D | 18. A | 19. A | 20. C |
| 21. A | 22. B | 23. A | 24. E | 25. A | 26. A | 27. C | 28. A | 29. E | 30. E |
| 31. A | 32. A | 33. C | 34. D | 35. E | 36. A | 37. B | 38. D | 39. C | 40. A |
| 41. B | 42. A | 43. D | 44. B | 45. E | 46. E | 47. B | 48. A | 49. A | 50. B |
| 51. D | 52. A | 53. D | 54. A | 55. C | 56. C | | | | |

Розділ: Фізико-хімічні методи досліджень у фармацевтичному аналізі

| | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. B | 2. B | 3. B | 4. A | 5. B | 6. D | 7. E | 8. A | 9. C | 10. D |
| 11. A | 12. D | 13. B | 14. A | 15. D | 16. A | 17. A | 18. C | 19. A | 20. A |
| 21. D | 22. D | 23. B | 24. B | 25. A | 26. A | 27. A | 28. C | 29. D | 30. A |
| 31. E | 32. A | 33. C | 34. C | 35. B | 36. B | 37. B | 38. D | 39. C | 40. A |
| 41. B | 42. D | 43. A | 44. C | 45. D | 46. C | 47. A | 48. A | 49. A | 50. C |
| 51. E | 52. C | 53. D | 54. A | 55. E | 56. B | 57. A | 58. B | 59. A | 60. A |
| 61. E | 62. C | 63. D | 64. E | 65. E | 66. B | 67. C | 68. B | 69. A | 70. A |
| 71. E | 72. A | 73. B | | | | | | | |