

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

П. О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова,
С. Г. Таран, І. В. Українець, Н. В. Гарная,
В. А. Георгіянц, Л. В. Сидоренко

*Ф*армацевтичний АНАЛІЗ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для студентів вищих фармацевтичних навчальних
закладів III—IV рівнів акредитації

За загальною редакцією
професора П. О. БЕЗУГЛОГО

Харків
Видавництво НФАУ
«Золоті сторінки»
2001

УДК 615.014

ББК 52.82

Ф24

*Рекомендовано
Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти
Міністерства охорони здоров'я України
(лист № 23-01-25/259 від 26.06.2001 р.)*

Рецензенти:

Мазур І. А., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Запорізького медичного університету

Цуркан О. О., доктор фармацевтичних наук, професор, декан фармацевтичного факультету Київського медичного інституту Української асоціації народної медицини

Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фар-
Ф24 мац. навч. закл. III—IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий,
В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; За ред. П. О. Безуглого.—
Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001.— 240 с.

ISBN 966-615-078-6.

ISBN 966-95930-6-9.

У посібнику подано матеріали з фармацевтичного аналізу лікарських засобів хімічними та фізико-хімічними методами. Класифіковано методи кількісного аналізу і наведено конкретні приклади їх використання.

Для студентів фармацевтичних вузів і факультетів.

УДК 615.014

ББК 52.82

Навчальне видання

**БЕЗУГЛИЙ Петро Овксентійович, ГРУДЬКО Володимир Олексійович,
ЛЕОНОВА Світлана Григорівна, ТАРАН Світлана Григорівна,
УКРАЇНЕЦЬ Ігор Васильович, ГАРНАЯ Наталя Василівна,
ГЕОРГІЯНЦЬ Вікторія Акіопівна, СИДОРЕНКО Людмила Василівна**

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

За загальною редакцією проф. П. О. БЕЗУГЛОГО

Відповідальний за випуск *Д. Ю. Рубашкін*, редактор *О. Г. Яркіна*, художній редактор *Т. П. Воробієнко*, технічний редактор *О. О. Кароленько*, коректор *З. І. Іванова*

Підписано до друку 12.06.2001. Формат 60 г/90/16. Папір офсетний. Гарнітура Таймс. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 15,00. Ум.-фарбовідб. 15,25. Обл.-вид. арк. 17,48. Тираж 5000 пр. Зам. № 0-000.

Національна фармацевтична академія України. 61002, Харків, вул. Пушкінська, 53.
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

ТОВ «Золоті сторінки». 61145, Харків, вул. Коємічна, 26.
Свідоцтво серії ДК № 276 від 12.12.2000.

Редакційно-видавничу та додрукарську підготовку виконано Харківським державним редакційно-видавничим підприємством «Оригінал». 61022, Харків, пл. Свободи, 5, Держпром, 6-й під'їзд, 6-й поверх.

Віддруковано з готових позитивів на Харківській книжковій фабриці ім. М.В. Фрунзе.
61057, Харків, вул. Донець-Захаржевського, 6/8.

© Безуглий П.О., Грудько В.О., Леонова С.Г.,
Таран С.Г., Українець І.В., Гарная Н.В.,
Георгіянц В.А., Сидоренко Л.В., 2001
© НФАУ, 2001

ISBN 966-615-078-6

ISBN 966-95930-6-9

ПЕРЕДМОВА

Фармацевтична хімія — наука, що вивчає способи одержання лікарських речовин, їх будову, зв'язок між будовою і дією на організм, фізичні та хімічні властивості лікарських речовин, стабільність, а також методи контролю їх якості.

Методи контролю якості, або фармацевтичний аналіз, займаючи чільне місце при вивченні фармацевтичної хімії, має свої специфічні особливості, що значною мірою відрізняють його від інших методів аналізу.

По-перше, це пов'язано з тим, що лікарські засоби мають різну хімічну природу, до їх складу можуть уходити декілька речовин, у багатьох випадках хімічна будова їх дуже складна, деякі групи лікарських речовин малостійкі при зберіганні в невідповідних умовах.

По-друге, до фармацевтичного аналізу висуваються високі вимоги, критеріями яких є: точність, специфічність, чутливість. Це викликано великою відповідальністю за результати аналізу, за якими стоїть життя людини — хворого, який уживатиме ліки.

Названі особливості фармацевтичного аналізу потребують як ґрунтового знання загальних методів аналізу, так і переходу від них до багатьох конкретних методик його проведення. Разом із тим серед них є немало специфічних.

Ураховуючи вищенаведене, автори посібника поставили завдання узагальнити відомі методи аналізу лікарських речовин, що дасть змогу студентам творчо підійти до виконання практичних робіт. Для досягнення цієї мети, а також щоб краще поєднати теорію з практикою в кожному розділі наводяться короткі сучасні теоретичні уявлення з фармацевтичного аналізу в тій мірі, у якій це необхідно для усвідомленого його проведення й одразу додаються конкретні приклади аналізу окремих лікарських речовин чи препаратів.

Значну увагу в посібнику приділено сучасним методам фізико-хімічного аналізу — спектроскопії, хроматографії, полярографії.

Автори посібника сподіваються, що він допоможе студентам ґрунтовно засвоїти основні методи фармацевтичного аналізу, полег-

шить перехід від теорії до конкретних методик практичного аналізу, і будуть вдячні колегам, науковим і практичним співробітникам за будь-які зауваження і побажання щодо цього видання.

ПРАВИЛА РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

1. На початку кожного семестру студенти перед тим, як стати до виконання лабораторних завдань, повинні ознайомитися з правилами роботи для працюючих у лабораторії фармацевтичної хімії, інструкціями з техніки безпеки та охорони праці, планом протипожежних заходів.

2. Перед початком заняття чергові студенти одержують лабораторне приладдя, яке зобов'язані здати по його закінченні.

3. Студенти повинні обов'язково підтримувати чистоту та порядок у лабораторії. Працювати дозволяється тільки в халаті та спеціальному головному уборі. На робочому столі мають знаходитися лише предмети, необхідні для проведення досліджень.

4. Виконання лабораторного завдання дозволяється після попередньої підготовки. Викладач контролює готовність студентів до виконання лабораторних робіт.

5. Необхідні для проведення аналізу робочі та еталонні розчини, спеціальні реактиви знаходяться на полицях лабораторних столів, а титровані розчини та хімічний посуд — у спеціальних шафах. Індикатори містяться поблизу титрувальної установки. Концентровані кислоти та леткі речовини зберігаються у витяжних шафах.

6. Перед проведенням дослідів необхідно ретельно оглянути апаратуру та посуд, переконавшись в тому, що установка або прилад зібрані правильно, взяті хімічні речовини відповідають висунутим вимогам.

7. Відпрацьовані розчини, що містять концентровані кислоти, луги, органічні розчинники, реактиви з отруйними речовинами та дорогоцінними металами, виливають у спеціальні склянки для зливу.

8. Не дозволяється виносити з лабораторії будь-які реактиви та проводити додаткові досліді без погодження з викладачем.

9. Після закінчення роботи ретельно вимити використаний посуд, привести в порядок робоче місце, вимкнути газ, воду та електричні прилади.

10. Необхідно пам'ятати, що чистота, точність та копітка праця — запорука успішного виконання лабораторного завдання.

ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ПІД ЧАС РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ТА СПОСОБИ НАДАННЯ ПЕРШОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Під час роботи в лабораторії необхідно точно дотримуватись усіх заходів безпеки згідно з правилами та інструкціями.

2. Роботу з концентрованими кислотами та іншими речовинами, які виділяють їдкі або отруйні випари, а також із речовинами та розчинами, що мають сильний неприємний запах, проводять під тягою.

3. Усі операції з діетиловим ефіром та іншими легкозаймистими речовинами необхідно виконувати з особливою обережністю подалі від відкритого вогню, розпечених поверхонь, електричних та електростатичних іскор.

4. Під час роботи зі шкідливими та отруйними речовинами (солями барію, меркурію, плюмбуму, арсену, купруму, металевою ртуттю, ціанистими сполуками, сірководнем та ін.) треба працювати обережно, щоб вони не потрапили в організм людини. Забороняється вживання їжі в хімічній лабораторії.

5. При порізах пересвідчитися, що в рані не залишилося уламків скла, обробити її спиртовим розчином йоду і перев'язати.

6. При опіках зробити тривалі примочки розчином калію перманганату або компрес зі спиртового розчину таніну.

7. При попаданні на шкіру концентрованої сірчаної кислоти необхідно спочатку витерти уражене місце сухим ватним тампоном або салфеткою, а потім промити великою кількістю води. При опіках шкіри, слизових оболонок або очей кислотами спочатку добре промити уражене місце водою, а потім — 2 %-вим розчином натрію гідрокарбонату. Для надання невідкладної допомоги можна використати розведений у 10 разів робочий розчин натрію карбонату.

8. При опіках їдкими лугами добре промити уражене місце водою, а потім — 1 %-вим розчином оцтової або цитринової кислоти (робочий розчин розведеної оцтової кислоти 30 %).

9. При опіках шкіри фенолом, бромом та іншими подібними їдкими речовинами змити уражене місце великою кількістю спирту та змастити маззю від опіків.

10. У разі отруєння хлором, бромом, азоту окисами та іншими подібними речовинами слід дати потерпілому понюхати розчин амоніаку, а потім вивести його на свіже повітря, дати випити молока.

11. При сильних опіках, пораненнях та отруєннях, надавши першу допомогу, потерпілого треба негайно відправити до лікарні.

12. В аптечці завжди повинен бути перев'язувальний матеріал, розчини та медикаменти, необхідні для надання першої допомоги.

13. У разі небезпеки виникнення пожежі слід негайно перекрити подачу газу, вимкнути витяжну вентиляцію та рубильник силової електромережі, попередити викладача чи лаборанта і вжити заходів щодо ліквідації вогню.

14. Незначні осередки вогню засипають піском, накривають протипожежною ковдрою або гасять за допомогою вогнегасника.

15. При виникненні пожежі необхідно швидко й організовано залишити лабораторію, вивести потерпілих і надати їм першу медичну допомогу, викликати по телефону 01 пожежну охорону.

Г л а в а 1

ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕОРГАНІЧНИХ ІОНІВ

Визначення тотожності неорганічних лікарських речовин у більшості випадків зводиться до ідентифікації окремих іонів — аніонів та катіонів, що входять до їх складу.

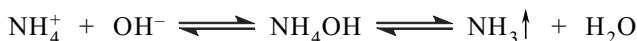
У цій главі наведено реакції ідентифікації катіонів та аніонів, а також деяких органічних аніонів, які входять до складу лікарських речовин.

Методики викладено відповідно до вимог діючої на час написання посібника науково-технічної документації (НТД). Наведено також нефармакопейні реакції, які часто використовуються у фармацевтичному аналізі.

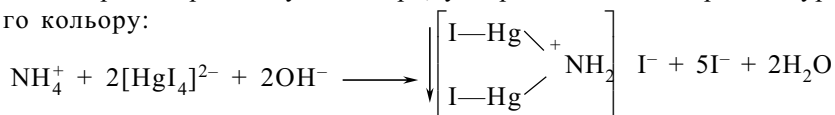
1.1. КАТІОНИ

1.1.1. АМОНІЙ NH_4^+

1. 1 мл розчину солі амонію (0,002—0,006 г іона амонію) нагрівають з 0,5 мл розчину натрію гідроксиду; виділяється амоніак, який виявляють за запахом та посинінням вологого червоного лакмусового папірця:

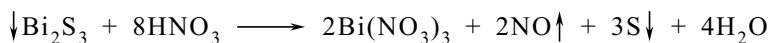
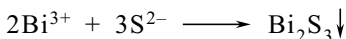


2. 0,01—0,02 г солі амонію розчиняють в 1 краплі води, додають 1 краплю реактиву Несслера; утворюється осад червоно-бурого кольору:

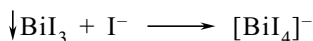
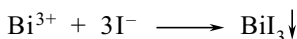


1.1.2. БІСМУТ Bi^{3+}

1. Лікарські засоби бісмуту (близько 0,05 г іона бісмуту) збовтують з 3 мл розведеної хлороводневої кислоти і фільтрують. До фільтрату додають 1 мл розчину натрію сульфідру або сірководню; утворюється коричнево-чорний осад, який розчиняється при додаванні рівного об'єму концентрованої нітратної кислоти:

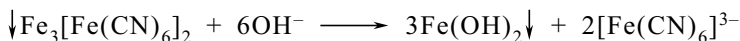
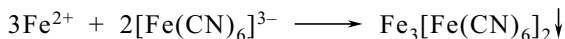


2. Лікарські засоби бісмуту (близько 0,05 г іона бісмуту) збовтують з 5 мл розведеної сульфатної кислоти і фільтрують. До фільтрату додають 2 краплі розчину калію йодиду; утворюється чорний осад, що розчиняється в надлишку реактиву; з'являється жовтувато-оранжеве забарвлення:



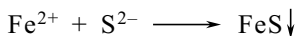
1.1.3. ФЕРУМ (II) Fe^{2+}

1. До 2 мл розчину солі двовалентного феруму (близько 0,02 г іона феруму) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та 1 мл розчину калію феріціаніду; утворюється синій осад, який не розчиняється в мінеральних кислотах, але руйнується лугами з утворенням феруму (II) гідроксиду:



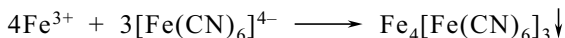
Можливе також утворення сполуки $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

2. До розчину солі двовалентного феруму (близько 0,02 г іона феруму) додають розчин амонію сульфіді; утворюється чорний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах:

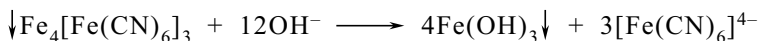


1.1.4. ФЕРУМ (III) Fe^{3+}

1. До 2 мл розчину солі тривалентного феруму (близько 0,02 г іона феруму) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та 1—2 краплі розчину калію фероціаніду; утворюється синій осад:



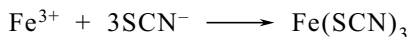
Осад розкладається лугами:



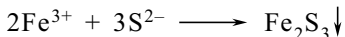
Можливе також утворення осаду $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

2. До 2 мл розчину солі тривалентного феруму (близько 0,001 г іона феруму) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та

1—2 краплі розчину амонію роданіду; з'являється червоне забарвлення:

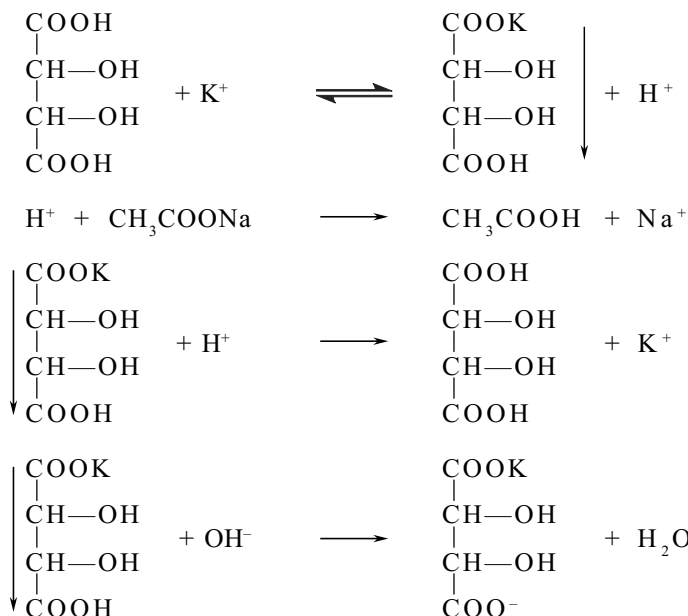


3. До розчину солі тривалентного феруму (близько 0,001 г іона феруму) додають розчин амонію сульфіді; утворюється чорний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



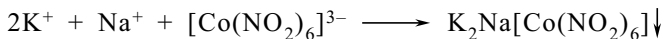
1.1.5. КАЛІЙ K^+

1. До 2 мл розчину солі калію (0,01—0,02 г іона калію) додають 1 мл розчину винної кислоти, 1 мл розчину натрію ацетату, 0,5 мл 95 %-вого спирту, збовтують; поступово утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів:

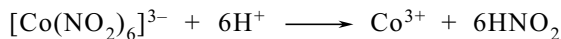
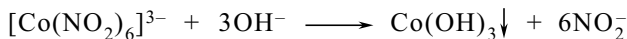


Утворенню осаду сприяє охолодження реакційної суміші та потирання скляною паличкою стінок пробірки.

2. До 2 мл розчину солі калію (0,005—0,01 г іона калію), попередньо прожареної для видалення солей амонію, додають 0,5 мл розведеної оцтової кислоти та 0,5 мл розчину натрію кобальтинітиту; утворюється жовтий кристалічний осад:



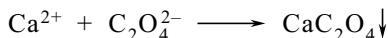
Реакцію не можна проводити в лужному або сильноокислому середовищі внаслідок руйнування комплексного іона:



3. Сіль калію, внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні крізь синє скло — у пурпурово-червоний.

1.1.6. КАЛЬЦІЙ Ca^{2+}

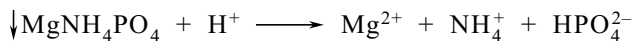
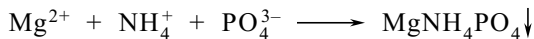
1. До 1 мл розчину солі кальцію (0,002—0,02 г іона кальцію) додають 1 мл розчину амонію оксалату; утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній оцтовій кислоті та розчинний у розчині амоніаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



2. Сіль кальцію, змочена хлороводневою кислотою і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його в цегляно-червоний колір.

1.1.7. МАГНІЙ Mg^{2+}

1. До 1 мл розчину солі магнію (0,002—0,005 г іона магнію) додають 1 мл розчину амонію хлориду, 1 мл розчину амоніаку та 0,5 мл розчину натрію фосфату; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах та оцтовій кислоті:

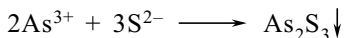


Амонію хлорид додається для запобігання утворення в реакційній суміші осаду магнію гідроксиду. Надлишку амонію хлориду слід уникати, оскільки можуть утворюватися розчинні комплекси $[\text{MgCl}_3]^-$, $[\text{MgCl}_4]^{2-}$.

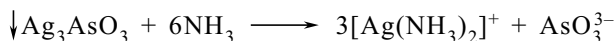
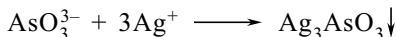
1.1.8. АРСЕН (III) As^{3+}

1. До 0,3 мл розчину солі тривалентного арсену (близько 0,03 г іона арсеніту) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та 2 краплі розчину натрію сульфідіду або сірководню; утворюється

жовтий осад, нерозчинний у концентрованій хлороводневій кислоті, розчинний у розчині амоніаку:

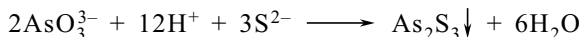


2. До 0,3 мл розчину солі тривалентного арсену (близько 0,003 г іона арсеніту) додають 1—2 краплі розчину аргентуму нітрату; утворюється жовтий осад, розчинний у розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:

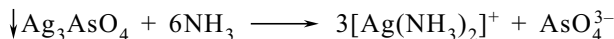
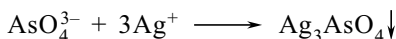


1.1.9. АРСЕН (V) As^{5+}

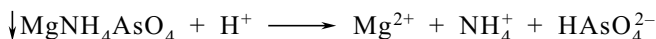
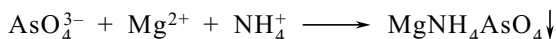
1. До 0,3 мл розчину солі п'ятивалентного арсену (близько 0,03 г іона арсенату) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти, 2 краплі розчину натрію сульфідру або сірководню і нагрівають; утворюється жовтий осад арсену сульфідру, нерозчинний у концентрованій хлороводневій кислоті, розчинний у розчині амоніаку:



2. До 0,3 мл розчину солі п'ятивалентного арсену (близько 0,001 г іона арсенату) додають 1—2 краплі розчину аргентуму нітрату; утворюється коричневий осад, розчинний у розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:



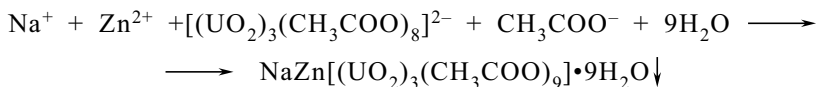
3. До 0,3 мл розчину солі п'ятивалентного арсену (близько 0,001 г іона арсенату) додають по 1 мл розчинів амонію хлориду, амоніаку та магнію сульфатру; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведеній хлороводневій кислоті (відмінність від арсенітів):



1.1.10. НАТРІЙ Na^+

1. 1 мл розчину солі натрію (0,01—0,03 г іона натрію) підкислюють розведеною оцтовою кислотою, якщо необхідно, фільтру-

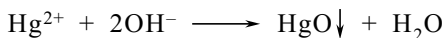
ють, потім додають 0,5 мл розчину цинк-уранілацетату; утворюється жовтий кристалічний осад:



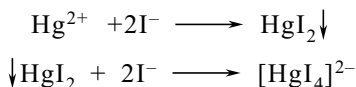
2. Сіль натрію, змочена хлороводневою кислотою, при внесенні в безбарвне полум'я забарвлює його в жовтий колір.

1.1.11. МЕРКУРІЙ (II) Hg^{2+}

1. До 2 мл розчину солі двовалентного меркурію (близько 0,05 г іона меркурію) додають 0,5 мл розчину натрію гідроксиду; утворюється жовтий осад:

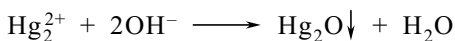


2. До 1 мл розчину солі двовалентного меркурію (0,01—0,03 г іона меркурію) обережно по 1 краплі додають розчин калію йодиду; утворюється червоний осад, який розчиняється в надлишку реактиву:

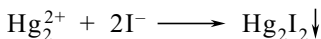


1.1.12. МЕРКУРІЙ (I) Hg_2^{2+}

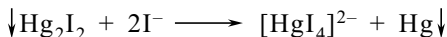
1. Солі одновалентного меркурію утворюють з розчинами лугів чорний осад меркурію (I) оксиду:



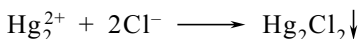
2. Солі одновалентного меркурію утворюють з розчинами йодидів жовто-зелений осад меркурію (I) йодиду:



Осад розчиняється в надлишку реактиву з виділенням металічної ртуті:



3. З розчинами хлоридів солі одновалентного меркурію утворюють білий осад меркурію (I) хлориду:

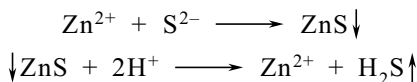


4. При взаємодії солей одновалентного меркурію з розчином амоніаку утворюється темний осад металічної ртуті:

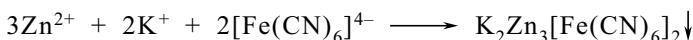


1.1.13. ЦИНК Zn^{2+}

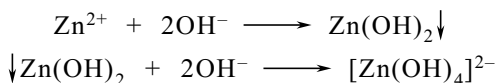
1. До 2 мл нейтрального розчину солі цинку (0,005—0,02 г іона цинку) додають 0,5 мл розчину натрію сульфіді або сірководню; утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній оцтовій кислоті та легко розчинний у розведеній хлороводневій кислоті:



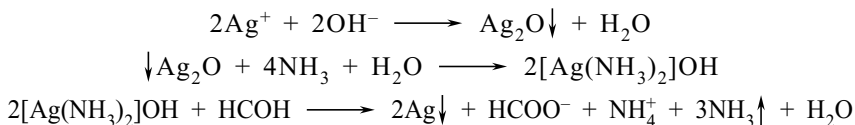
2. До 2 мл розчину солі цинку (0,005—0,02 г іона цинку) додають 0,5 мл розчину калію фероціаніду; утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній хлороводневій кислоті:



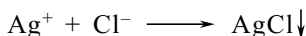
3. При взаємодії розчину солі цинку з розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглеподібний осад, розчинний у надлишку реактиву з утворенням цинкатів:

**1.1.14. АРГЕНТУМ Ag^+**

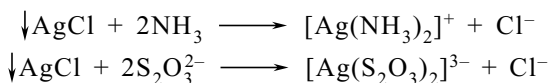
1. До 1 мл розчину солі аргентуму (близько 0,005 г іона аргентуму) додають розчин амоніаку до розчинення осаду, що утворюється спочатку, потім 2—3 краплі розчину формальдегіду і нагрівають; на стінках пробірки утворюється блискучий наліт або випадає чорний осад металічного срібла:



2. 0,001—0,002 г іона аргентуму розчиняють в 1—2 краплях води, додають 1 краплю розведеної хлороводневої кислоти або розчину натрію хлориду; утворюється білий сирнистий осад:

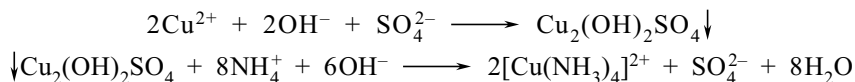


Осад нерозчинний у кислотах, але легко розчиняється в розчинах амоніаку і натрію тіосульфату:

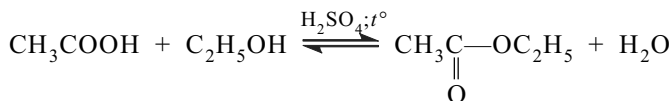


1.1.15. КУПРУМ Cu^{2+}

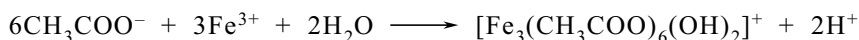
1. 0,002—0,005 г солі купруму розчиняють в 1—2 краплях води, додають 1 краплю розчину амоніаку; утворюється блакитний осад, який розчиняється в надлишку розчину амоніаку; з'являється темно-синє забарвлення:

**1.2. АНІОНИ****1.2.1. АЦЕТАТИ CH_3COO^-**

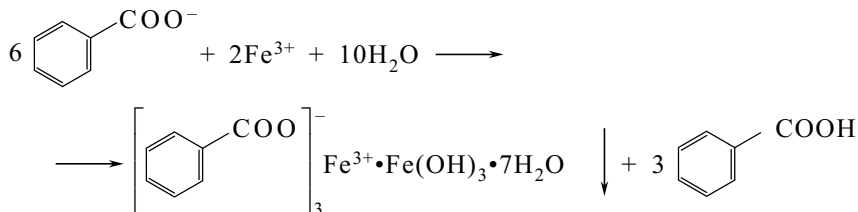
1. 2 мл розчину ацетату (0,02—0,06 г іона ацетату) нагрівають з рівною кількістю концентрованої сульфатної кислоти та 0,5 мл 95 %-вого спирту; відчувається запах етилацетату:



2. До 2 мл нейтрального розчину ацетату (0,02—0,06 г іона ацетату) додають 0,2 мл розчину феруму (III) хлориду; з'являється червоно-буре забарвлення, яке зникає від додавання розведених мінеральних кислот:

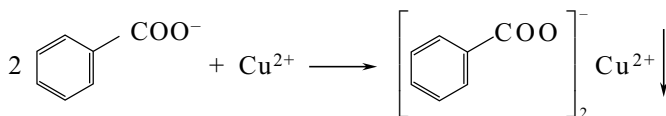
**1.2.2. БЕНЗОАТИ $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$**

1. До 2 мл нейтрального розчину бензоату (0,01—0,02 г іона бензоату) додають 0,2 мл розчину феруму (III) хлориду; утворюється рожево-жовтий осад, розчинний в ефірі:



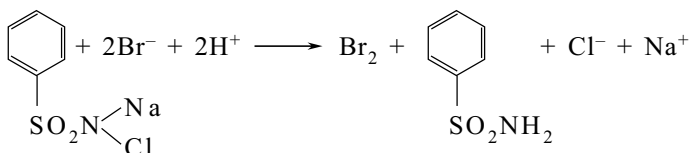
Реакцію проводять у нейтральному середовищі, бо в лужному феруму (III) хлорид утворює бурий осад феруму (III) гідроксиду, а в кислому комплексна сіль розчиняється.

2. З розчином купрум(II) сульфату нейтральні розчини бензоатів утворюють осад бірюзового кольору:

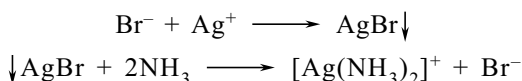


1.2.3. БРОМІДИ Br^-

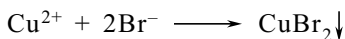
1. До 1 мл розчину броміду (0,002—0,03 г іона броміду) додають 2 мл розведеної хлороводневої кислоти, 0,5 мл розчину хлораміну, 1 мл хлороформу та збовтують; хлороформний шар забарвлюється в жовто-бурий колір:



2. До 2 мл розчину броміду (0,002—0,01 г іона броміду) додають 0,5 мл розведеної нітратної кислоти та 0,5 мл розчину аргентуму нітрату; утворюється жовтуватий сирнистий осад, нерозчинний у розведеній нітратній кислоті та важко розчинний у розчині амоніаку:

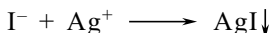


3. До 0,002—0,005 г броміду додають 1 краплю розчину купрум(II) сульфату, 5 крапель концентрованої сульфатної кислоти; з'являється чорний осад; після додавання декількох крапель води відбувається знебарвлення:

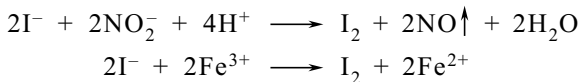


1.2.4. ЙОДИДИ I^-

1. До 2 мл розчину йодиду (0,002—0,01 г іона йодиду) додають 0,5 мл розведеної нітратної кислоти та 0,5 мл розчину аргентуму нітрату; утворюється жовтий сирнистий осад, нерозчинний у розведеній нітратній кислоті та розчинний у розчині амоніаку:



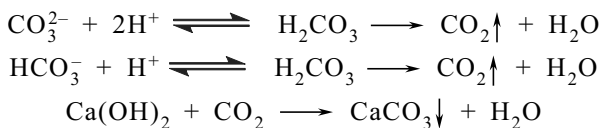
2. До 2 мл розчину йодиду (0,003—0,02 г іона йодиду) додають 0,2 мл розведеної сульфатної кислоти, 0,2 мл розчину натрію нітриту або розчину феруму (III) хлориду та 2 мл хлороформу; при збовтуванні хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір:



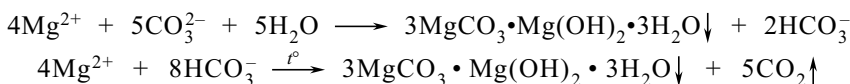
3. При нагріванні 0,1 г йодиду з 1 мл концентрованої сульфатної кислоти виділяються фіолетові пари йоду.

1.2.5. КАРБОНАТИ CO_3^{2-} , ГІДРОКАРБОНАТИ HCO_3^-

1. До 0,2 г карбонату (гідрокарбонату) або до 2 мл розчину карбонату (гідрокарбонату) (1 : 10) додають 0,5 мл розведеної кислоти; виділяється вуглекислий газ, який утворює білий осад при пропусканні крізь вапняну воду:



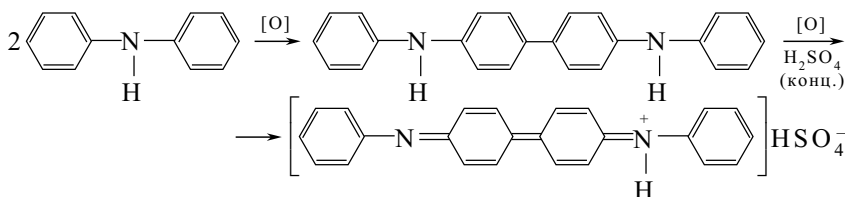
2. До 0,2 мл розчину карбонату (1 : 10) додають 5 крапель насиченого розчину магнію сульфату; утворюється білий осад (гідрокарбонат утворює осад тільки при кип'ятінні):



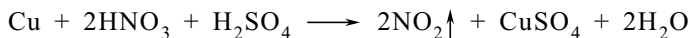
3. Розчин карбонату (1 : 10) при додаванні 1 краплі розчину фенолфталеїну забарвлюється в червоний колір (відмінність від гідрокарбонатів).

1.2.6. НІТРАТИ NO_3^-

1. До лікарського засобу (близько 0,001 г іона нітрату) додають 2 краплі розчину дифеніламіну; з'являється синє забарвлення:

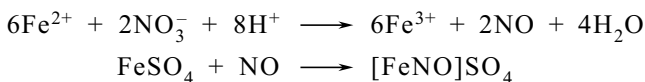


2. До лікарського засобу (близько 0,002—0,005 г іона нітрату) додають по 2—3 краплі води та концентрованої сульфатної кислоти, шматочок металевої міді і нагрівають; виділяються бурі пари азоту двооксиу:



3. Нітрати (близько 0,002 г іона нітрату) не знебарвлюють розчин калію перманганату, підкислений розведеною сульфатною кислотою (відмінність від нітритів).

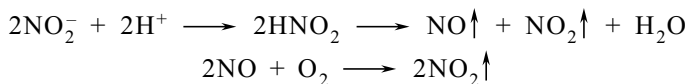
4. До 5—6 крапель насиченого розчину феруму (II) сульфату додають 2—3 краплі розчину нітрату і перемішують, потім обережно по стінці пробірки приливають 5—6 крапель концентрованої сульфатної кислоти так, аби рідини не змішалися; на межі двох рідин з'являється буре кільце:



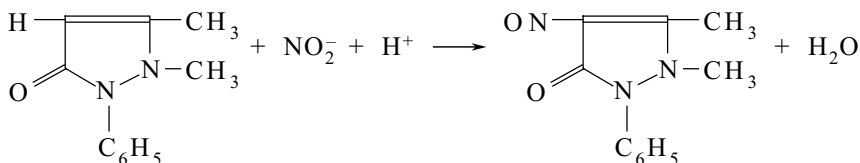
1.2.7. НІТРИТИ NO_2^-

1. До лікарського засобу (близько 0,001 г іона нітриту) додають 2 краплі розчину дифеніламіну; з'являється синє забарвлення (див. нітрати 1.2.6, 1).

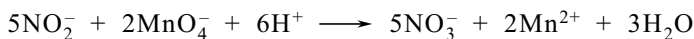
2. До лікарського засобу (близько 0,03 г іона нітриту) додають 1 мл розведеної сульфатної кислоти; виділяються жовто-бурі пари (відмінність від нітратів):



3. Декілька кристалів антипірину розчиняють у фарфоровій чашці у 2 краплях розведеної хлороводневої кислоти, додають 2 краплі розчину нітриту (близько 0,001 г іона нітриту); з'являється зелене забарвлення (відмінність від нітратів):



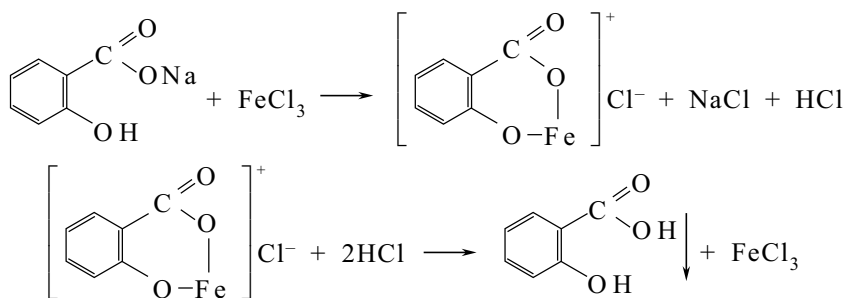
4. До 4—5 крапель розчину нітриту додають таку саму кількість розведеної сульфатної кислоти і по 1 краплі приливають розчин калію перманганату; відбувається знебарвлення розчину калію перманганату:



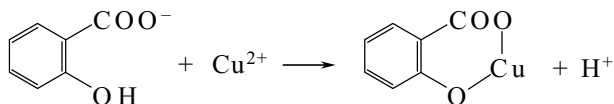
5. Так само як і нітрати, нітрити дають реакцію з феруму (II) сульфатом (див. нітрати 1.2.6, 4). На відміну від нітратів реакція може протікати в слабкокислом середовищі.

1.2.8. САЛЦИЛАТИ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO}^-$

1. До 2 мл нейтрального розчину саліцилату (0,002—0,01 г іона саліцилату) додають 2 краплі розчину феруму (III) хлориду; з'являється синьо-фіолетове або червоно-фіолетове забарвлення, яке зберігається при додаванні невеликої кількості розведеної оцтової кислоти, але зникає при додаванні розведеної хлороводневої кислоти. При цьому утворюється білий кристалічний осад саліцилової кислоти:

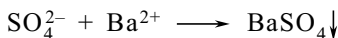


2. З розчином купруму сульфату нейтральні розчини саліцилатів утворюють розчин зеленого кольору:



1.2.9. СУЛЬФАТИ SO_4^{2-}

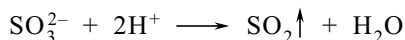
1. До 2 мл розчину сульфату (0,005—0,05 г іона сульфату) додають 0,5 мл розчину барію хлориду; утворюється білий осад, нерозчинний у розведених мінеральних кислотах:



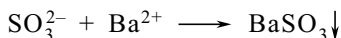
Реакція проводиться в солянокислом середовищі для розчинення осадів барію фосфатів та карбонатів, які на відміну від барію сульфату розчинні в розведеній хлороводневій кислоті.

1.2.10. СУЛЬФІТИ SO_3^{2-}

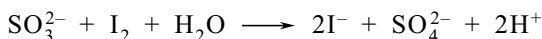
1. До 2 мл розчину сульфїту (0,01—0,03 г іона сульфїту) додають 2 мл розведеної хлороводневої кислоти та збовтують; поступово виділяється сірчистий газ, який виявляють за характерним різким запахом:



2. До 2 мл розчину сульфїту (0,002—0,02 г іона сульфїту) додають 0,5 мл розчину барію хлориду; утворюється білий осад, розчинний у розведеній хлороводневій кислоті (відмінність від сульфатів):



3. При додаванні до розчину сульфїту декількох крапель розчину йоду 0,1 моль/л відбувається його знебарвлення:



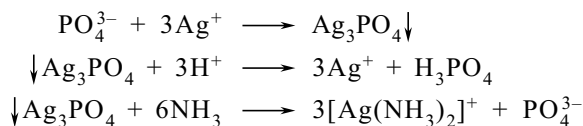
1.2.11. ТАРТРАТИ (HOCHCOO^-)₂

1. До 1 мл розчину тартрату (близько 0,02 г іона тартрату) додають кристалик калію хлориду, 0,5 мл 95 %-вого спирту; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах та розчинах лугів. Реакцію проводять у присутності натрію ацетату при охолодженні та потиранні скляною паличкою стінок пробірки (див. калій 1.1.5, 1).

2. 0,25 мл розчину тартрату (близько 0,005 г іона тартрату) нагрівають з 1 мл концентрованої сульфатної кислоти та декількома кристалами резорцину; через 15—30 с з'являється вишнево-червоне забарвлення.

1.2.12. ФОСФАТИ PO_4^{3-}

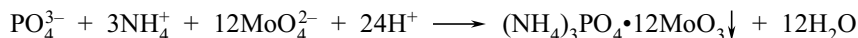
1. До 1 мл розчину фосфату (0,01—0,03 г іона фосфату), нейтралізованого до рН близько 7,0, додають декілька крапель розчину аргентуму нітрату; утворюється жовтий осад, розчинний у розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:



2. До 1 мл розчину фосфату (0,01—0,03 г іона фосфату) додають 1 мл розчину амонію хлориду, 1 мл розчину амоніаку та 0,5 мл роз-

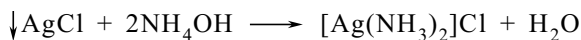
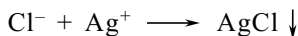
чину магнію сульфату; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах (див. магній, 1.1.7, I).

3. До 1 мл розчину фосфату (0,01—0,03 г іона фосфату) в розведеній нітратній кислоті додають 2 мл розчину амонію молібдату і нагрівають; утворюється жовтий кристалічний осад, розчинний у розчині амоніаку:



1.2.13. ХЛОРИДИ Cl^-

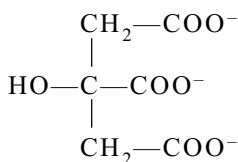
1. До 2 мл розчину хлориду (0,002—0,01 г іона хлориду) додають 0,5 мл розведеної нітратної кислоти і 0,5 мл розчину аргентуму нітрату; утворюється білий сирнистий осад, нерозчинний у розведеній нітратній кислоті і розчинний у розчині амоніаку:



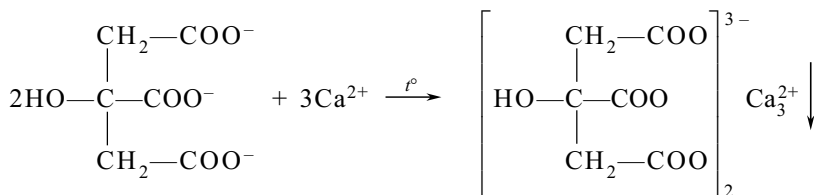
Для солей органічних основ дослідження розчинності осаду аргентуму хлориду проводять після відфільтрування і промивання осаду водою (якщо цього не зробити, може утворитися осад органічної основи).

1.2.14. ЦИТРАТИ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$)

Структурна формула аніона цитратів:

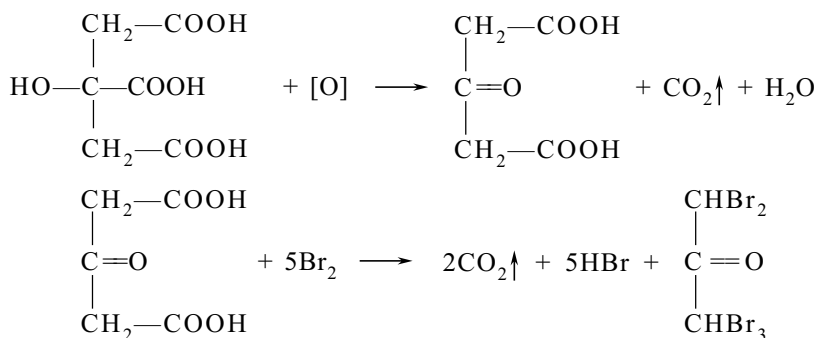


1. До 1 мл нейтрального розчину цитрату (0,002—0,01 г іона цитрату) додають 1 мл розчину кальцію хлориду; розчин залишається прозорим; при кип'ятінні утворюється білий осад, розчинний у розведеній хлороводневій кислоті:



2. До лікарського засобу (0,001—0,002 г іона цитрату) додають 0,5 мл оцтового ангідриду і нагрівають; через 20—40 с з'являється червоне забарвлення.

3. До 3—5 крапель розчину цитрату (0,0001 г іона цитрату) додають 3—5 крапель розчину калію перманганату 0,01 моль/л, 3—5 крапель насиченої бромної води і злегка підігрівують. Після охолодження надлишок бромну й марганцю (IV) оксид, що іноді утворюється, руйнують додаванням твердої сульфосаліцилової кислоти. Випадає білий кристалічний осад:



Таку саму реакцію дають тартрати, а її проведенню заважають феноли й ароматичні аміни, які утворюють осад з бромною водою.

Г л а в а 2

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ОРГАНІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Аналіз органічних лікарських речовин відрізняється від аналізу неорганічних сполук. Молекула органічної речовини складається з основи (скелета), що містить або вуглеводневий (аліфатичний) ланцюг, або ароматичну чи гетероциклічну структуру, і певного набору функціональних груп, наявність, розташування та взаємний вплив яких і визначають хімічні й фармакологічні властивості сполуки. Тому аналіз лікарських речовин органічної природи зводиться до реакцій, направлених на визначення функціональних груп.

2.1. НЕНАСИЧЕНІ ВУГЛЕВОДНІ

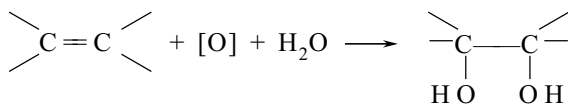
Характерними реакціями ненасичених вуглеводнів є, головним чином, *реакції електрофільного приєднання*:

1. При взаємодії лікарських речовин, які містять ненасичений зв'язок, з бромною водою спостерігається знебарвлення останньої (наприклад, при проведенні реакції талеохінної спроби на хінін).

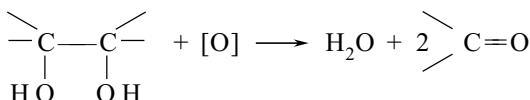
Використання в такій реакції як середовища безводного розчинника, наприклад тетрахлорметану, дає змогу відрізнити алкени чи алкіни від ароматичних сполук, які реагують з бромом з виділенням бромоводню (він не розчиняється в тетрахлорметані й виділяється у вигляді бульбашок).

МЕТОДИКА. Розчин 1 г (0,3 мл) бром у 100 мл тетрахлорметану додають краплями до розчину 50 мг речовини у 2 мл тетрахлорметану. Розчин бром у одразу знебарвлюється.

2. Калію перманганат у нейтральному або слаболужному середовищі окиснює ненасичені сполуки, при цьому його розчини знебарвлюються:



У кислому середовищі, особливо при нагріванні, реакція не зупиняється на стадії окиснення подвійного зв'язку і проходить далі з розривом вуглець-вуглецевого зв'язку з утворенням відповідних альдегідів або, навіть, кислот:



Реакція не є специфічною, тому у фармацевтичному аналізі широкого застосування не знаходить. Використовується вона, наприклад, для визначення домішок цінаммоїлкокаїну та інших відновлюючих речовин у кокаїну гідрохлориді.

У літературі описано використання цієї реакції для ідентифікації цинку ундеценоату (а) та кислоти коричневої (б).

МЕТОДИКА: а) 0,1 г цинку ундеценоату розчиняють у суміші 2 мл сульфатної кислоти 1 моль/л і 5 мл льодяної оцтової кислоти (речовина не розчиняється у воді) і додають по краплі 0,25 мл розчину калію перманганату — спостерігається знебарвлення розчину калію перманганату;

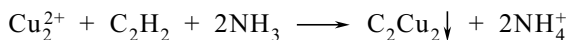
б) 0,1 г кислоти коричневої нагрівають з 0,1 г калію перманганату і 5 мл сульфатної кислоти 1 моль/л — утворюється бензальдегід, який визначають за запахом.

3. π -Зв'язки ненасичених вуглеводнів можуть брати участь в утворенні комплексів із солями важких металів, наприклад стибію (III) хлоридом.

МЕТОДИКА. 1 мг речовини розчиняють в 1 мл хлороформу; до отриманого розчину додають 5 мл хлороформного розчину стибію (III) хлориду — з'являється відповідне забарвлення.

Ретинолу ацетат у таких умовах дає синє забарвлення, ергокальциферол при взаємодії з хлороформним розчином стибію (III) хлориду, що містить 2 % ацетилхлориду, дає оранжево-рожеве забарвлення.

4. Характерними, однак недостатньо чутливими і неспецифічними реакціями на ацетилен, його похідні, є реакції з солями аргентуму, меркурію, купруму (I), що призводять до утворення нерозчинних продуктів:



У фармацевтичному аналізі деякі стероїдні гормони, що містять етинільні радикали, кількісно визначають методом непрямой алкаліметрії за нітратною кислотою, що виділяється в результаті реакції з аргентуму нітратом.

2.2. ГАЛОЇДОВМІСНІ ОРГАНІЧНІ СПЛУКИ

1. Найпростішою попередньою спробою на наявність галогену в складі органічної речовини є *спроба Бельштейна*. Петельку на кінці тоненького мідного дроту прожарюють, поки вона перестане забарвлювати полум'я спиртівки. Ні до чого не торкаючись, дають охолонути, набирають декілька кристалів речовини й обережно, згори вниз, уносять у безбарвне полум'я. При наявності галогену полум'я забарвлюється в зелений колір.

Спроба Бельштейна не завжди дає правильний результат. Деякі речовини, що містять азот і сірку або здатні при нагріванні виділяти вуглецю (II) оксид, також спричиняють подібне забарвлення полум'я.

2. Органічні речовини, у яких галоген має ковалентний зв'язок з атомом вуглецю, у звичайних умовах не дають реакції з аргентуму нітратом. Деякі з них, де цей зв'язок не дуже міцний, реагують при нагріванні з водно-спиртовим розчином аргентуму нітрату (хлорбутин).

Щоб довести наявність галогену в молекулі органічної речовини, треба перевести його в іоногенний стан. Наприклад, наважку хлорпропаміду прожарюють у фарфоровому тиглі з сумішшю для спікання (суміш натрію або калію карбонатів з калію нітратом), залишок розчиняють у гарячій воді, фільтрують, підкислюють нітратною кислотою. Фільтрат дає реакцію на хлориди.

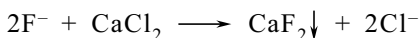
За іншою методикою використовують «відновну мінералізацію».

МЕТОДИКА. 0,1 г бромкамфори розчиняють у 3 мл спирту, додають 1 мл розчину натрію гідроксиду, 0,3 г цинкового пилю і кип'ячать протягом 1—2 хв. Суміш охолоджують, фільтрують; фільтрат дає характерні реакції на броміди.

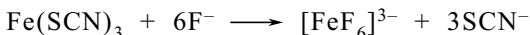
Дуже часто для переведення галогену в іоногенний стан використовують реакцію лужного гідролізу при нагріванні з водним розчином натрію гідроксиду (бромізовал, карбромал, циклофосфан, левоміцетин). Тривалість нагрівання залежить від міцності зв'язку вуглець — галоген.

3. Наявність атомів йоду визначають за появою фіолетових парів йоду під час піролізу речовини (йодоформ) або окиснення її при нагріванні з розведеною нітратною (хініюфон) чи концентрованою сульфатною кислотою (білігност, йодогност, сергозин).

4. Фторорганічні сполуки ідентифікують після мінералізації з сумішшю для спікання. До розчину, що містить фторид-іони, додають розчин кальцію хлориду — з'являється біла каламуть (фторафур):

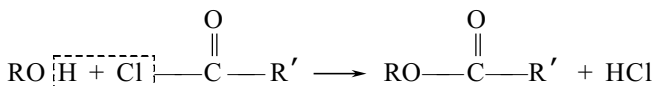
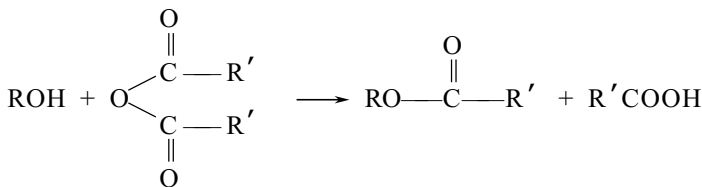


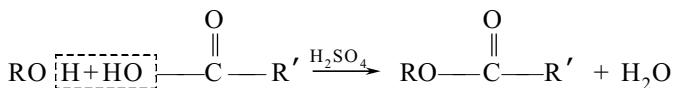
Більш сучасним є метод спалення в колбі з киснем. Продукти реакції розчиняють у воді і додають до розчину феруму роданіду; спостерігається значне послаблення забарвлення (фторурацил):



2.3. СПИРТОВИЙ ГІДРОКСИЛ

1. Найбільш загальною реакцією на спирти є *реакція етерифікації*. Взаємодія спиртів з ангідридами, хлорангідридами або карбоновими кислотами в присутності концентрованої сульфатної кислоти приводить до утворення складних ефірів:





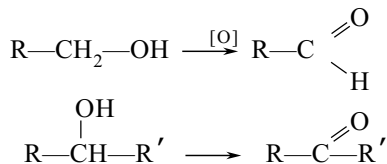
Продукти реакції ідентифікують за характерним запахом або температурою плавлення.

МЕТОДИКА: а) 2 мл етанолу змішують з 0,5 мл льодяної оцтової кислоти, 1 мл концентрованої сульфатної кислоти і нагрівають до кипіння — з'являється характерний запах етилацетату;

б) до 0,1 г метиландростендіолу додають 0,6 мл оцтового ангідриду, 4,5 мл безводного піридину і витримують на водяному нагрівнику при 50—60 °С протягом 3 год у колбі зі зворотним холодильником; до охолодженої рідини додають 30 мл крижаної води. Через 30 хв осад відфільтровують, переосаджують водою з ацетону, висушують і визначають температуру плавлення отриманого моноацетату;

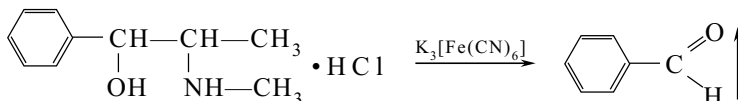
в) розчиняють 0,2 г ментолу в 0,5 мл безводного піридину, додають 3 мл 15 %-вого розчину хлорангідриду 3,5-динітробензойної кислоти в безводному піридині і нагрівають на водяному нагрівнику впродовж 10 хв; до отриманого розчину додають 7 мл води і витримують у кризі впродовж 30 хв. Осад відфільтровують, промивають крижаною водою, перекристалізують з ацетону і визначають температуру плавлення.

2. Для ідентифікації спиртів широко застосовують *реакції окиснення*. Утворені при цьому альдегіди або кетони встановлюють за характерним запахом або відповідними якісними реакціями:



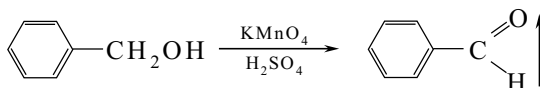
Ця реакція застосовується для підтвердження тотожності:

а) ефедрину гідрохлориду:



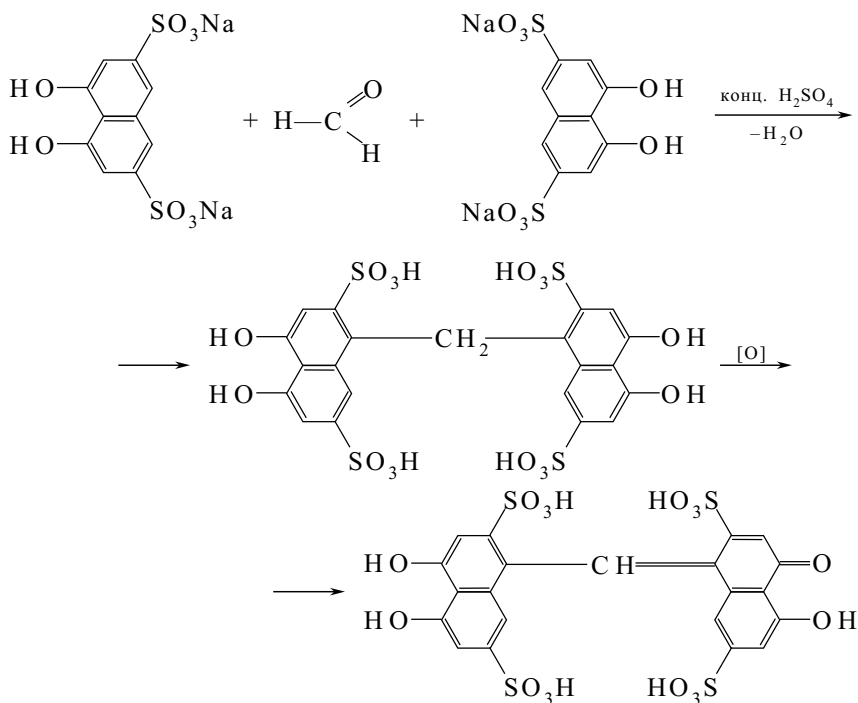
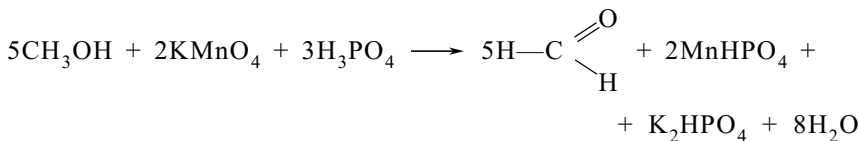
МЕТОДИКА. 0,05 г ефедрину гідрохлориду розчиняють в 1 мл води, додають кристал калію феріціаніду і нагрівають до кипіння — з'являється запах бензальдегіду;

б) бензилового спирту:



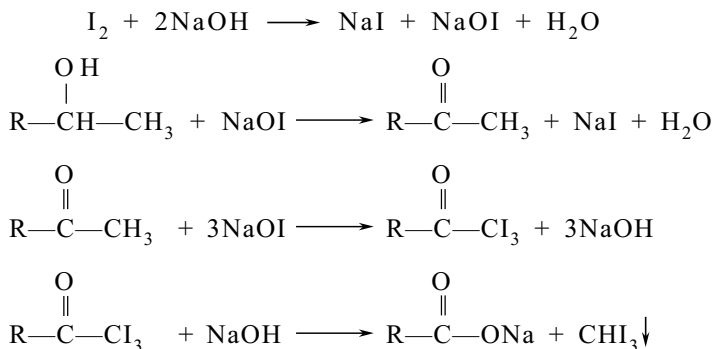
МЕТОДИКА. До 0,1 мл бензилового спирту додають 5 мл 3 %-вого розчину калію перманганату й 1 мл сульфатної кислоти 1 моль/л; утворюється бензальдегід, який визначають за характерним запахом.

Застосовується реакція окиснення також для визначення домішки метилового спирту в етиловому:



МЕТОДИКА. До 0,5 мл етанолу додають 4,5 мл води і 2 мл розчину калію перманганату у фосфатній кислоті. Через 10 хв по 1 краплі додають насичений розчин натрію гідросульфїту до знебарвлення розчину, 1 мл 2 %-вого розчину динатрієвої солі хромotropової кислоти, поступово 10 мл концентрованої сульфатної кислоти (порціями по 1 мл через 1 хв) і перемішують. Поява фіолетового забарвлення свідчить про наявність домішки метилового спирту.

Однією з відомих реакцій на спирти, зокрема етанол, є реакція утворення йодоформу:

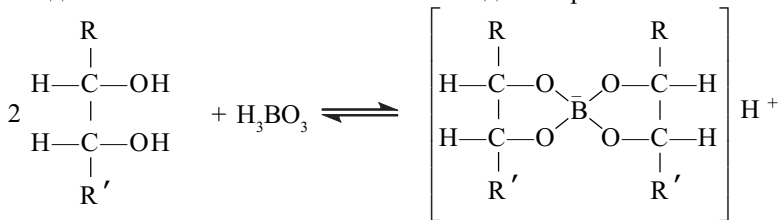


МЕТОДИКА. До 0,5 мл етанолу додають 5 мл розчину натрію гідроксиду і 2 мл розчину йоду 0,1 моль/л — з'являється специфічний запах і поступово утворюється жовтий осад йодоформу, який може здаватися аморфним, однак під мікроскопом можна розпізнати гексагональні і зірчасті кристали.

Йодоформна реакція не є специфічною на спирти, оскільки сполуки, що містять етоксильну $-\text{OC}_2\text{H}_5$, ацетильну $-\text{CO}-\text{CH}_3$, моно- і діюдацетильні групи, також дають позитивну пробу. В реакцію утворення йодоформу вступають етанол, хлоралгідрат, оцтовий альдегід, метилкетони (наприклад, ацетон) і вторинні спирти, які при окисненні утворюють метилкетони.

2.4. БАГАТОАТОМНІ СПИРТИ

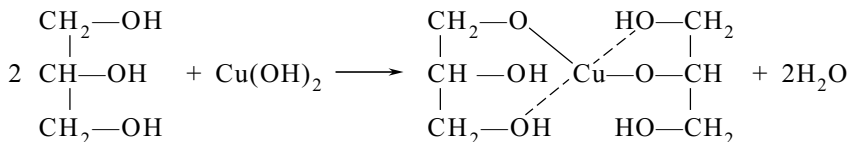
1. Характерною властивістю багатоатомних спиртів є їх здатність *утворювати комплексні сполуки*. Наприклад, при взаємодії з борною кислотою утворюються комплексні кислоти, і нейтральний або слаболужний спочатку розчин стає кислим, що визначають за допомогою кислотно-основних індикаторів:



МЕТОДИКА. 0,05 г речовини, що аналізується, розчиняють у 2 мл води, додають 1 краплю розчину натрію гідроксиду 0,02 моль/л та 1 краплю розчину фенолфталеїну. В іншій пробірці у 2 мл води розчиняють 0,5 г натрію тетраборату і додають 1 краплю

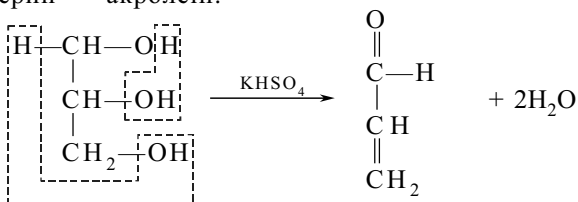
розчину фенолфталеїну. Обидва розчини забарвлюються в рожевий колір, який зникає при їх змішуванні.

2. Розчини багатоатомних спиртів розчиняють купрум (II) гідроксид з утворенням сполук, забарвлених в інтенсивно-синій колір:



МЕТОДИКА. До 5 мл розчину купрум (II) сульфату додають 1—2 мл розчину натрію гідроксиду до утворення осаду купрум (II) гідроксиду. Потім додають розчин гліцерину до розчинення осаду. Розчин забарвлюється в інтенсивно-синій колір.

3. Характерною для багатоатомних спиртів є також *реакція дегідратації*. Наприклад, пентози в такій реакції утворюють фурфурол, а гліцерин — акролеїн:

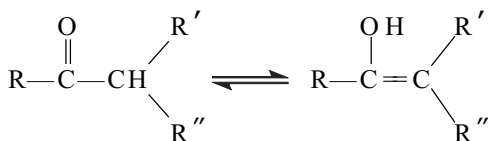


МЕТОДИКА. Пробу, що містить гліцерин, змішують з подвійною кількістю калію гідросульфату і нагрівають. Утворюється акролеїн, який ідентифікують за характерним різким запахом або за посинінням фільтрувального папірця, змоченого свіжим 1 %-вим розчином натрію нітропрусида, до якого додано 1 краплю піперидину.

Після лужного гідролізу таку реакцію дають складні ефіри гліцерину (жири, нітрогліцерин), а також дипрофілін.

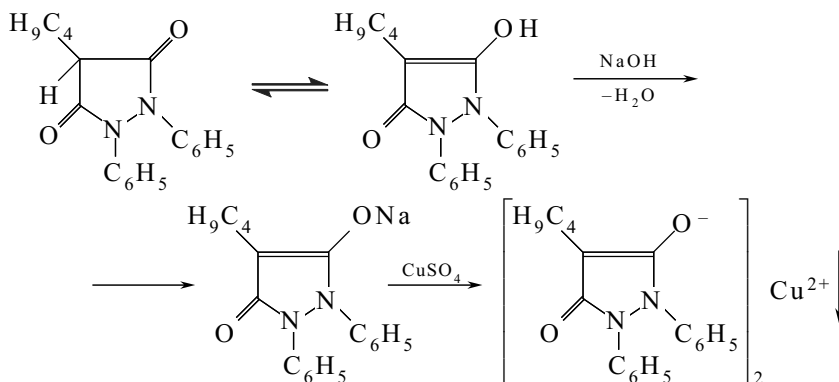
2.5. ЕНОЛЬНИЙ ГІДРОКСИЛ

До енолів відносять сполуки, які знаходяться у рівновазі з відповідними карбонільними сполуками:



Енольний гідроксил значно кисліший від спиртового і в цьому відношенні близький до фенольного. За рахунок наявності енольного гідроксилу етил- і фенілбарбітурова кислоти мають підвищену кислотність порівняно з барбіталом і фенобарбіталом, їх розчини дають кислу реакцію за метиловим червоним, що й використовується для виявлення домішки цих сполук у відповідних субстанціях.

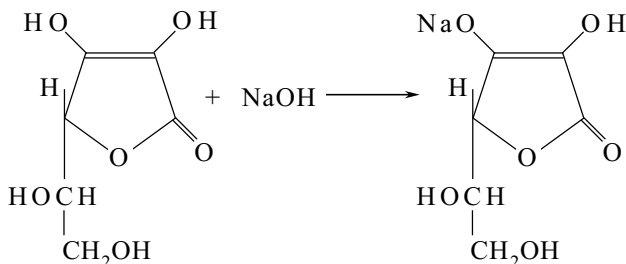
Наявність енольного гідроксилу зумовлює здатність сполук розчинятися в лугах і утворювати забарвлені комплекси з солями важких металів:



МЕТОДИКА. 0,05 г бутадіону збовтують з 1,5 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л протягом 2 хв, фільтрують і до фільтрату додають 0,5 мл розчину купруму (II) сульфату — утворюється осад сіруватого кольору, який переходить у блідо-блакитний.

2.6. ЕНДІОЛЬНЕ УГРУПОВАННЯ

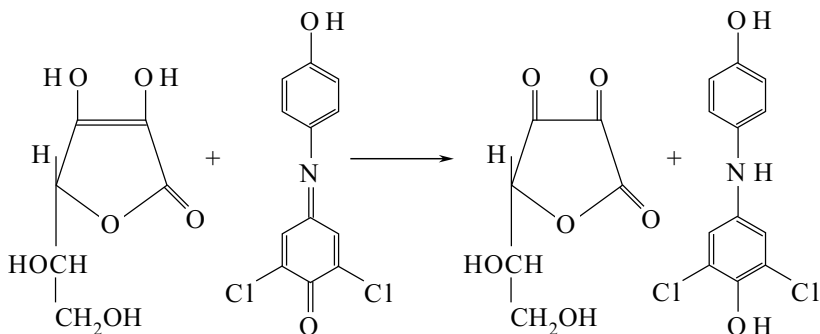
Характерним прикладом речовин, що належать до ендіолів, є аскорбінова кислота. Вона має кислі властивості і реагує з натрію гідроксидом:



1. Ендіоли, зокрема аскорбінова кислота, здатні утворювати комплекси з солями важких металів.

МЕТОДИКА. До розчину 0,05 г аскорбінової кислоти в 2 мл води додають 0,1 г натрію гідрокарбонату і 0,02 г феруму (II) сульфату, струшують і залишають стояти — з'являється фіолетове забарвлення, яке зникає від додавання 5 мл розведеної сульфатної кислоти.

2. Ендіоли називають ще редуцентами, оскільки вони характеризуються високою відновною здатністю і легко дегідруються з утворенням відповідних α -дикарбонільних сполук. При цьому вони в нейтральному або слабокислому середовищі відновлюють аргентуму нітрат до металічного срібла, солі купруму (II) до сполук купруму (I), знебарвлюють розчин йоду, відновлюють хіноїдні барвники до лейкосполук. Наприклад: при додаванні до розчину аскорбінової кислоти (1 : 1000) по 1 краплі розчину 2,6-дихлорфенол-індофенолу синє забарвлення зникає.



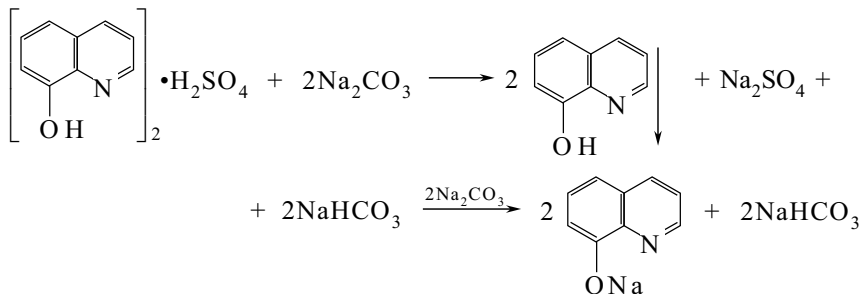
2.7. ЗАГАЛЬНІ ЯКІСНІ РЕАКЦІЇ ФЕНОЛІВ

До фенолів відносять сполуки, у яких гідроксильна група приєднана до ароматичного радикалу.

1. Однією з характерних властивостей фенолів є їх слабка кислотність. Феноли розчиняються в 5 %-вому розчині натрію гідроксиду з утворенням фенолятів і не розчиняються в розчині натрію карбонату.

МЕТОДИКА. До 5 мл 2 %-вого розчину морфіну гідрохлориду додають 1 краплю розчину амоніаку — утворюється білий кристалічний осад, який розчиняється при додаванні надлишку розчину натрію гідроксиду.

Кислотні властивості фенолів підсилюються в присутності електроноакцепторних замісників і такі сполуки набувають розчинності в розчинах карбонатів (трихлорфенол, нітрофеноли, 8-оксихінолін):



МЕТОДИКА. До 1 мл 1 %-вого розчину хінозолу додають розчин натрію карбонату — утворюється осад, який розчиняється в надлишку реактиву.

Залежно від наявності в молекулі інших функціональних груп деякі феноли розчиняються в розчинах натрію гідроксиду з утворенням забарвлених розчинів. Наприклад, рутин дає жовте забарвлення, нітроксолін — оранжево-червоне, дантрон — червоне.

МЕТОДИКА. 0,05 г фтивазиду розчиняють при слабкому нагріванні в 10 мл 95 %-вого спирту й охолоджують. Від додавання 1 краплі розчину натрію гідроксиду світло-жовте забарвлення розчину переходить в оранжево-жовте.

2. Найбільш характерною реакцією на сполуки, що мають фенольний гідроксил, є реакція з феруму (III) хлоридом. Реакція притаманна лише самим фенолам; ні прості, ні складні ефіри фенолів без гідролізу її не дають. Рекомендується застосовувати нейтральні або, в крайньому разі, слабкокислі водні розчини. Феноли, у яких в *орто*-положенні до групи —ОН відсутні групи, здатні утворювати комплекси, дають забарвлення тільки у водному розчині, причому воно поступово блідне і зникає при додаванні спирту, мінеральних кислот і солей амонію. Якщо ж в *орто*-положенні до фенольного гідроксилу є групи, здатні утворювати комплекси (альдегідна, кетонна, карбоксильна, гідрокси-, алкокси- або карбалкоксигрупи), то забарвлення внаслідок утворення хелатованих солей виникає як у водному, так і в спиртовому розчині. Додецилгалат дає забарвлення з розчином FeCl_3 у водно-ацетоновому розчині.

Характер забарвлення при взаємодії фенолів із розчином феруму (III) хлориду залежить від наявності в ароматичному ядрі

інших функціональних груп, їх розташування, а також кількості і розташування фенольних гідроксилів у ядрі.

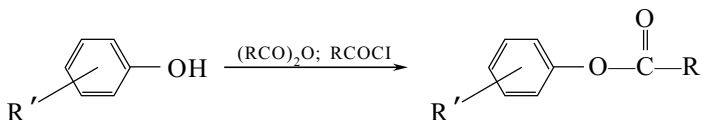
Як правило, готують 1 %-вий водний розчин аналізованої речовини; до 2—3 мл розчину додають 1 краплю 0,5 %-вого розчину феруму (III) хлориду. Забарвлення з'являється зразу й іноді зберігається довго, а іноді зникає через 1—2 хв. Якщо сполука не розчиняється у воді, можна розчинити її в етанолі й розбавити розчин водою. У результаті утворюється тонкодиспергований у воді фенол, який дає позитивну реакцію.

Фенол, саліцилова кислота, саліциламід дають із розчином феруму (III) хлориду фіолетове забарвлення; резорцин — синьо-фіолетове; рутин, діетилстільбестрол, хініофон, адреналін — зелене; фтивазид — жовтувато-зелене; піридоксину гідрохлорид — червоне; хлортетрацикліну гідрохлорид — коричневе, що переходить у червоне.

3. Одним із характерних реактивів, які використовують для ідентифікації фенолів і їх похідних, зокрема фенолкарбонових кислот, є *реактив Мілона* — розчин меркурію в нітратній кислоті. Феноли дають із ним червоне забарвлення. Іноді, як, наприклад, для самого фенолу, реакція є дуже чутливою.

МЕТОДИКА. 0,1 г бензилгідроксibenзоату (бензиловий ефір 4-гідроксibenзойної кислоти) розчиняють у 2 мл 96 %-вого етанолу і додають 0,5 мл розчину меркурію в нітратній кислоті — утворюється осад і поступово рідина над ним забарвлюється в червоний колір.

4. Так само як і спирти, феноли можуть вступати в *реакції етерифікації* з ангідридами, галоїдангідрідами карбонових кислот:



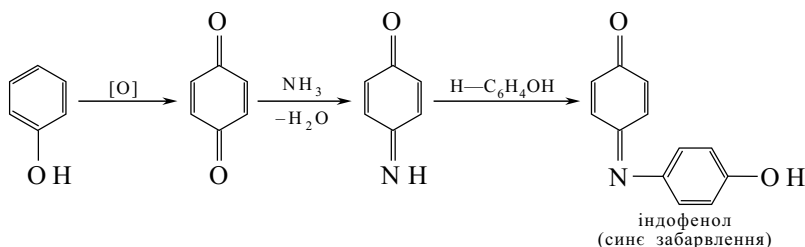
Продукти реакції ідентифікують за температурою плавлення.

МЕТОДИКА. До 0,25 г синестролу додають 1 мл оцтового ангідриду і 2 мл безводного піридину. Кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15 хв, охолоджують, додають 50 мл води і ретельно струшують. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 100—105 °С. Температура плавлення виділеного діацетату синестролу складає 137—139 °С.

5. Особливістю фенолів порівняно зі спиртами є здатність досить легко окиснюватися під дією різноманітних окисників. У результаті утворюються продукти, які мають характерне забарвлення.

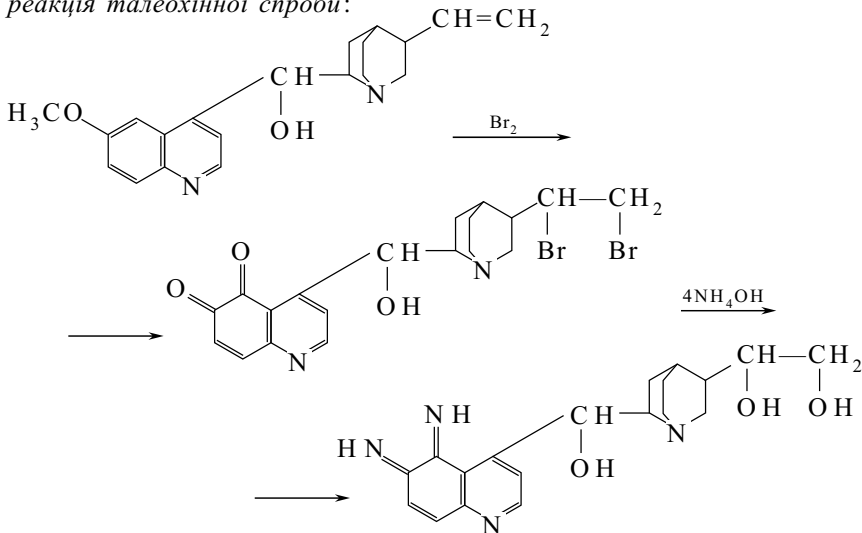
При змочуванні декількох крупинок апоморфіну гідрохлориду 1 краплею нітратної кислоти з'являється криваво-червоне забарвлення.

6. Хінони, які утворюються при окисненні фенолів, конденсуються з амінами з утворенням хінонімінів і продуктів їх конденсації. Прикладом такої реакції є *реакція індофенолової спроби*:



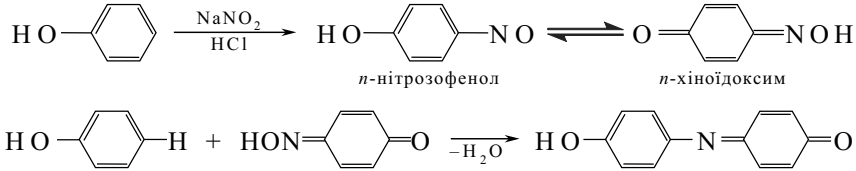
МЕТОДИКА. 0,05 г речовини, що досліджується, розчиняють у 0,5 мл розчину амоніаку і додають 3—4 краплі розчину хлораміну (хлорного вапна, натрію гіпохлориту, бромної води). Суміш нагрівають на водяному нагрівнику — через декілька хвилин з'являється забарвлення, яке змінюється від додавання кислоти.

Реакцію окиснення в присутності амоніаку дають не лише феноли, але й деякі їх прості ефіри. Прикладом може слугувати *реакція талеохінної спроби*:



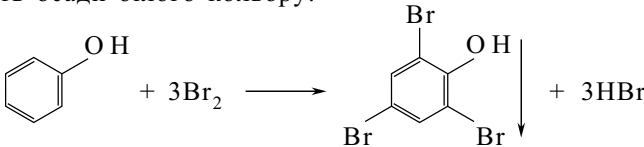
МЕТОДИКА. До 5 мл 0,1 %-вого розчину хініну гідрохлориду додають 2—3 краплі бромної води й 1 мл розчину амоніаку — з'являється зелене забарвлення.

Різновидом реакції індофенолової спроби є нітрозореакція Лібермана, характерна для фенолів, які не мають замісників в *орто*- і *пара*-положеннях. Під дією нітритної кислоти утворюється *p*-нітрозфенол, який ізомеризується в *n*-хіноїдоксим, що, реагуючи з надлишком фенолу в кислому середовищі, дає забарвлений індофенол:



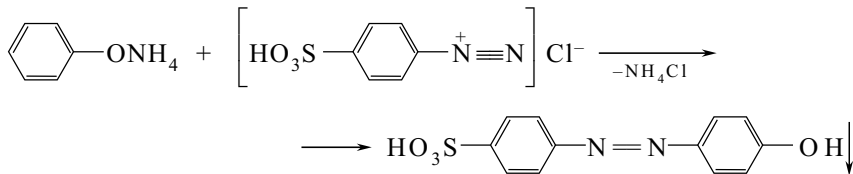
МЕТОДИКА. Крупинку речовини вміщують на фарфорову пластинку або годинникове скло, змочують 2—3 краплями 1 %-ого розчину натрію нітриту в концентрованій сульфатній кислоті — спостерігається забарвлення, яке змінюється від додавання розчину лугу.

7. Фенольний гідроксил є потужним орієнтантом першого роду і тому велику групу якісних реакцій фенолів складають реакції ароматичного ядра — *реакції конденсації та реакції електрофільного заміщення*. Розчини фенолів при взаємодії з бромною водою утворюють осаді білого кольору:



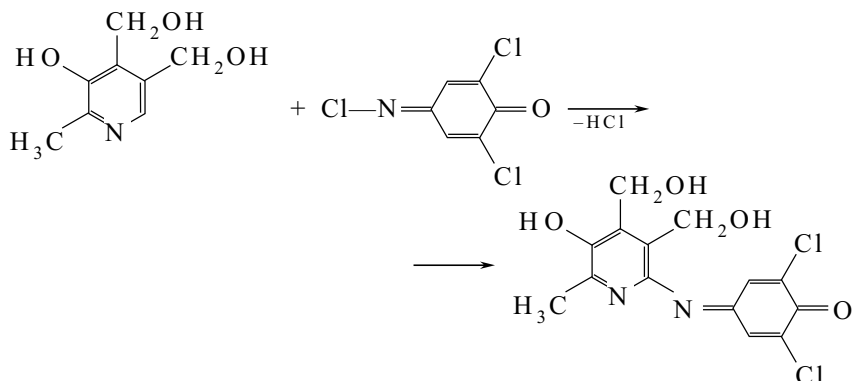
Ця реакція використовується для кількісного визначення фенолів методом броматметрії.

8. Феноли, які мають незаміщене *пара*- або *орто*-положення, легко взаємодіють із солями діазонію з утворенням азобарвників. При додаванні солі діазонію до лужного розчину фенолу утворюється інтенсивно забарвлений розчин або осад:



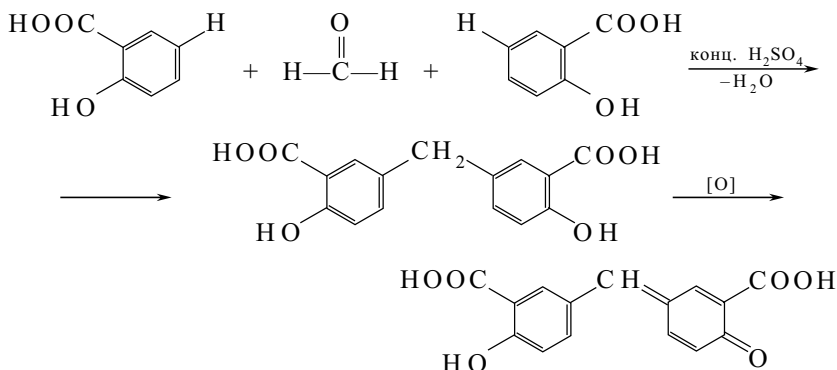
МЕТОДИКА. 0,05 г речовини розчиняють у 5 мл води, додають 2 мл розчину амоніаку й 1 мл діазореактиву — спостерігається забарвлення, зумовлене утворенням відповідного азобарвника.

9. Для фенолів, у яких вільне *para*-положення, характерною є реакція конденсації з 2,6-дихлорхінонхлорімідом:



МЕТОДИКА. 0,01 г піридоксину гідрохлориду розчиняють у 10 мл води; до 0,1 мл отриманого розчину додають 1 мл води, 2 мл амоніачного буферного розчину, 1 мл розчину 2,6-дихлорхінонхлоріміду, 2 мл бутилового спирту і струшують упродовж 1 хв — шар бутилового спирту забарвлюється в блакитний колір.

10. Феноли, їх прості та складні ефіри здатні вступати в реакцію конденсації з формальдегідом у присутності концентрованої сульфатної кислоти (реактив Маркі) з утворенням забарвлених арилметинових барвників:



МЕТОДИКА. До 0,03 г саліцилової кислоти додають 5 мл концентрованої сульфатної кислоти і 2 краплі формаліну. Суміш підігрівують — з'являється червоне забарвлення. Або: декілька крупинок досліджуваної речовини вміщують на годинникове чи предметне скло, змочують 2—3 краплями реактиву Маркі. При стоянні чи після легенького підігрівання спостерігається відповідне забарвлення.

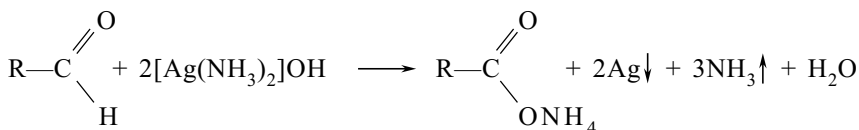
2.8. АЛЬДЕГІДИ І КЕТОНИ

Структурною особливістю альдегідів і кетонів є наявність карбонільної групи >C=O . Для альдегідів і кетонів характерні 4 групи реакцій:

- 1) реакції окиснення (альдегіди);
- 2) реакції приєднання (альдегіди і кетони);
- 3) реакції конденсації (альдегіди і кетони);
- 4) реакції заміщення (альдегіди і кетони).

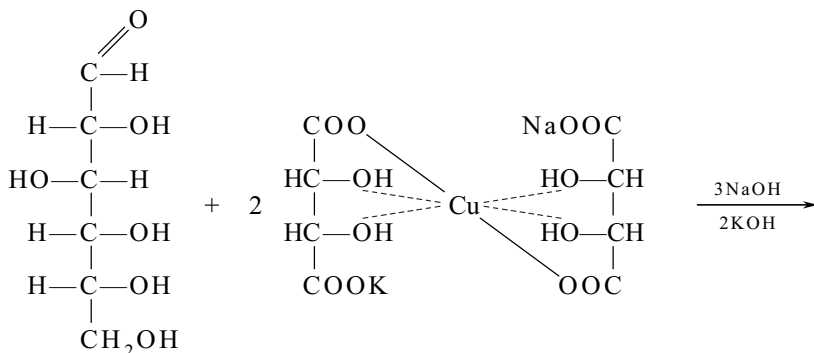
1. Реакції окиснення. Найбільш розповсюдженими якісними реакціями альдегідів є реакції їх окиснення під дією іонів металів (аргентуму, купруму, меркурію). Такі реакції дозволяють відрізнити альдегіди від кетонів:

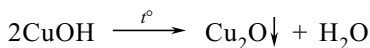
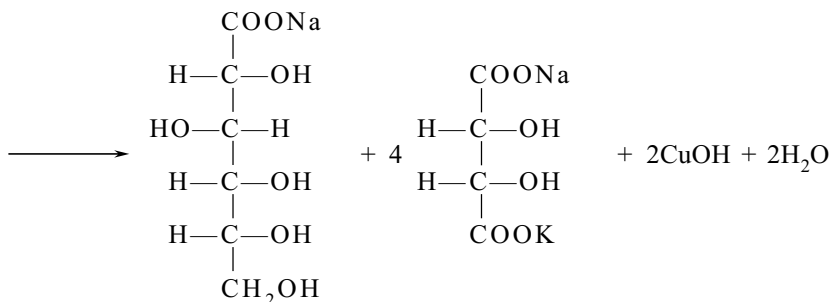
а) *реакція «срібного дзеркала».* Реактивом є амоніачний розчин аргентуму оксиду (реактив Тойленса). У результаті реакції альдегід окиснюється до кислоти, а аргентуму окис відновлюється до металічного срібла:



МЕТОДИКА. У добре вимиту пробірку наливають розчин аргентуму нітрату і краплями додають розчин амоніаку до розчинення осаду, що утворився спочатку. Приливають 2—3 краплі розчину альдегіду й обережно нагрівають на водяному нагрівнику — виділяється металічне срібло у вигляді дзеркала чи сірого осаду;

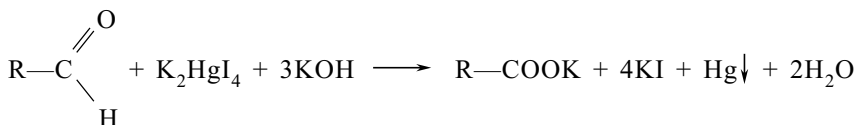
б) *реакція з реактивом Фелінга.* Альдегіди відновлюють реактив до купруму (I) оксиду:





МЕТОДИКА. До розчину 0,2 г глюкози в 5 мл води додають 10 мл реактиву Фелінга і нагрівають до кипіння — випадає цегляно-червоний осад;

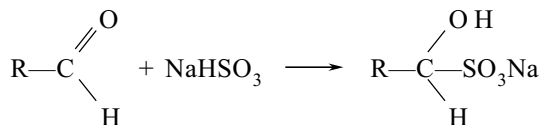
в) *реакція з реактивом Несслера.* Альдегіди відновлюють реактив Несслера з утворенням осаду металічної ртуті:



Реакція з реактивом Несслера є більш чутливою, ніж реакції з реактивами Тойленса і Фелінга, і тому її застосовують для виявлення домішок альдегідів в інших речовинах, наприклад у діетиловому ефірі.

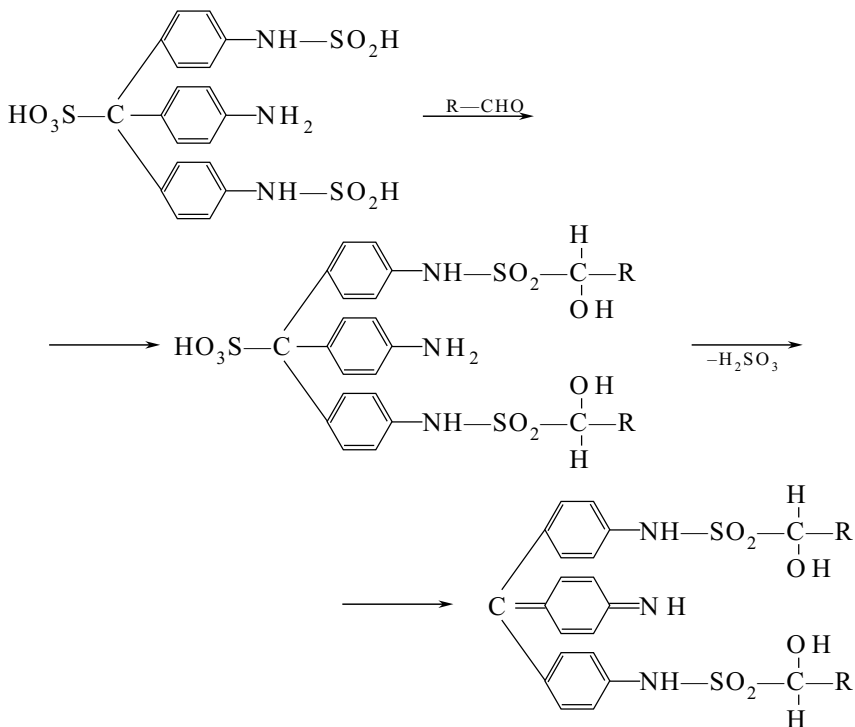
Разом із тим треба пам'ятати, що ці реакції не є специфічними, їх дають будь-які відновники — ендіоли, *o*-, *n*-дифеноли, похідні гідразину і т. ін.

2. Реакції приєднання. Серед реакцій приєднання слід зупинитися на реакціях із натрію бісульфітом. Альдегіди і кетони реагують з ним і дають бісульфітні похідні, які добре кристалізуються:



З утворених бісульфітних похідних альдегід або кетон можна виділити шляхом лужного чи кислотного гідролізу. Ця реакція застосовується для очистки альдегідів і кетонів, а також для виділення їх із сумішею речовин, наприклад ефірних олій.

З аналітичною метою частіше застосовують реакцію з фуксинсульфатною кислотою. Фуксинсульфатна кислота — безбарвна речовина, яка при взаємодії з розчинами альдегідів або деяких кетонів поступово дає червоно-фіолетове забарвлення:



Для більшості сполук, крім формальдегіду, забарвлення зникає від додавання мінеральної кислоти. Глюкоза такої реакції не дає через низьку концентрацію у водному розчині альдегідної форми.

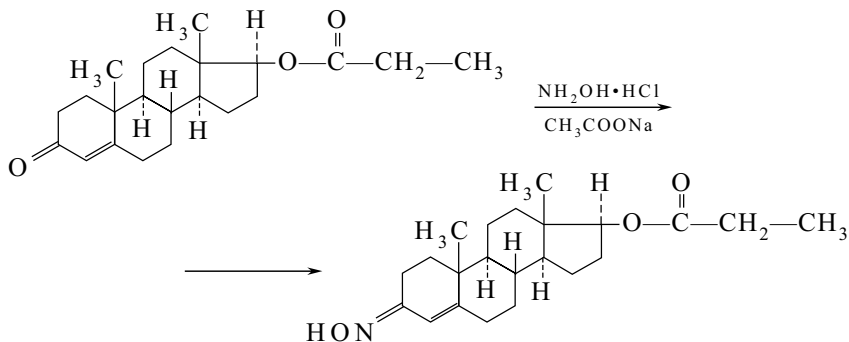
3. Реакції конденсації. Реакцію конденсації формальдегіду з фенолами ми вже розглядали на прикладі саліцилової кислоти (див. феноли 2.7, 10). У фармацевтичному аналізі її використовують для виявлення сполук, які можуть утворити формальдегід у процесі окиснення (метанол) або гідролізу (гексамідин, метазид, нікодин).

Аліфатичні та ароматичні альдегіди вступають у реакцію конденсації з первинними ароматичними амінами. В експрес-аналізі застосовується реакція з альдегідами лігніну (див. первинні ароматичні аміни 2.13, 4).

4. Реакції заміщення. Кетони, як і альдегіди, при взаємодії з гідроксиламіном, фенілгідразином, 2,4-динітрофенілгідразином,

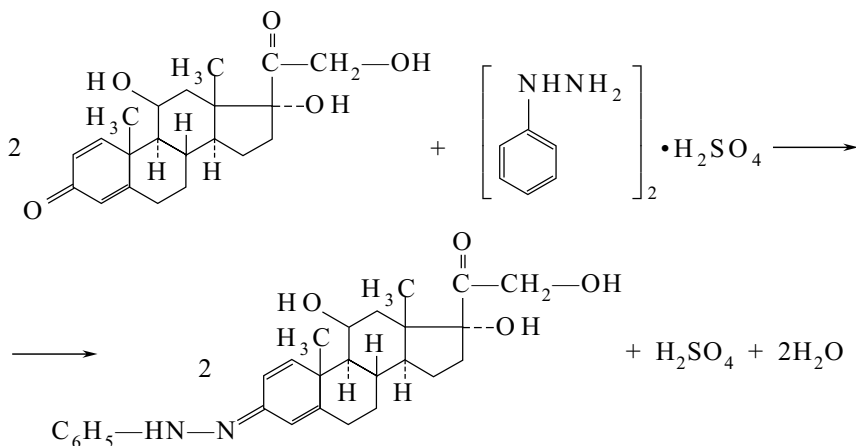
семікарбазидом дають реакцію конденсації, яку прийнято називати *реакцією заміщення* — заміщення карбонільної групи на залишок відповідного реактиву:

а) з гідроксиламіном:



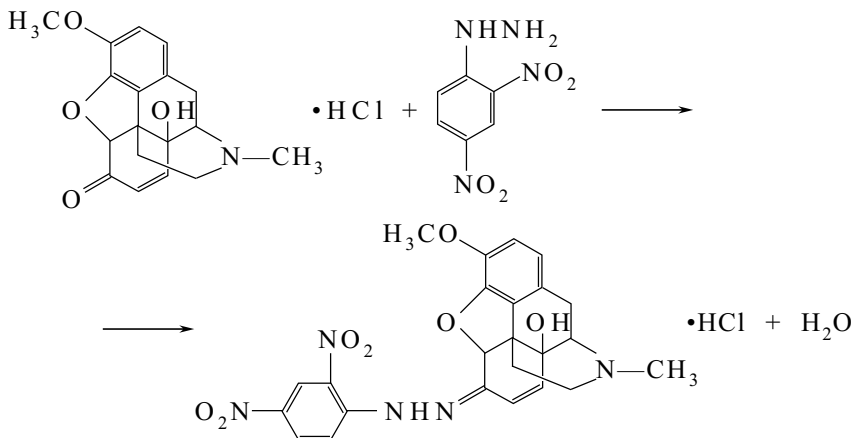
МЕТОДИКА. 0,05 г тестостерону пропіонату в колбі зі зворотним холодильником нагрівають на водяному нагрівнику протягом 1 год з 7 мл реактиву (0,05 г гідроксиламіну гідрохлориду, 0,05 г натрію ацетату у 25 мл спирту). До охолодженої рідини додають 15 мл води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, перекристалізують з 50 %-вого спирту, сушать і визначають температуру плавлення (166—171 °С);

б) з фенілгідразином:



МЕТОДИКА. 1 мг преднізолону розчиняють в 1 мл метилового спирту, додають 5 мл розчину фенілгідразину сульфату і нагрівають на водяному нагрівнику — через 5 хв з'являється жовте забарвлення;

в) з 2,4-динітрофенілгідразином:



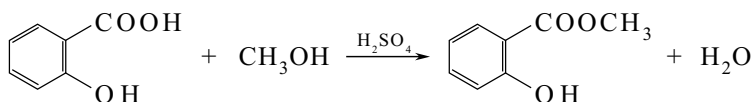
МЕТОДИКА. 0,02 текодину розчиняють в 1 мл води і додають 2 мл розчину 2,4-динітрофенілгідразину в хлороводневій кислоті — при струшуванні швидко випадає осад жовтого кольору.

Ці реакції застосовуються для ідентифікації карбонільних сполук, а також для їх кількісного визначення методом непрямой алкаліметрії, гравіметрії, фотоколориметрії.

2.9. КАРБОНОВІ КИСЛОТИ

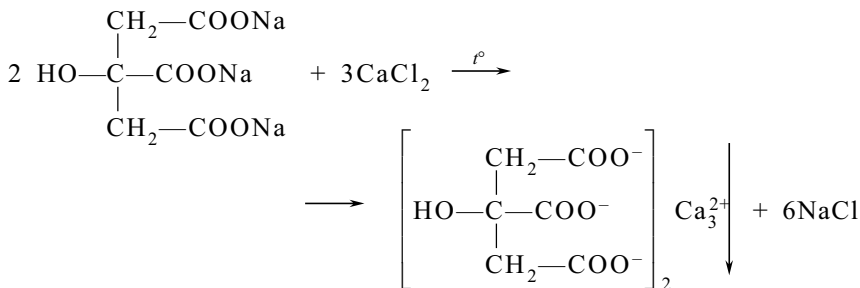
Карбоніві кислоти — органічні сполуки, які містять карбоксильну групу —COOH.

1. Карбоніві кислоти вступають у реакцію утворення складних ефірів при взаємодії зі спиртами. Якщо тотожність спиртів підтверджують за реакцією утворення складних ефірів з карбонівими кислотами, то так само карбоніві кислоти можна ідентифікувати за утворенням зі спиртами складних ефірів, що мають характерний запах. Наприклад, при нагріванні саліцилової кислоти або її солі з метанолом у присутності концентрованої сульфатної кислоти виникає характерний запах метилсаліцилату:



2. Карбоніві кислоти мають значно вищу кислотність порівняно зі спиртами і фенолами. Ідентифікують їх, як правило, за реакцією утворення різноманітних солей. Залежно від структури молекули і

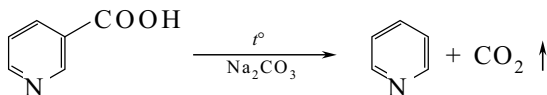
наявності інших функціональних груп кислоти дають різноманітно забарвлені або нерозчинні у воді солі з різними металами. Наприклад, винна кислота утворює білий осад калію гідротартрату; альгінова — драглисті желатиноподібні осади з солями кальцію та магнію; цитринова — кальцієву сіль, яка розчиняється у холодній воді і не розчиняється при кипінні:



Найчастіше для підтвердження тотожності карбонових кислот та їх солей використовують реакції з солями Cu^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , дещо рідше з солями Ag^+ та Pb^{2+} . Найбільш загальною методикою ідентифікації карбонових кислот є така: невелику кількість досліджуваної речовини нейтралізують розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л (за фенолфталеїном) до блідо-рожевого забарвлення. Отриманий розчин розливають у пробірки, в одну з яких додають розчин феруму (III) хлориду, у другу — розчин кобальту (II) хлориду (або нітрату) і в третю — купрум (II) сульфату. У всіх пробірках залежно від конкретної кислоти спостерігається відповідне забарвлення або осад (див. аніони 1.2).

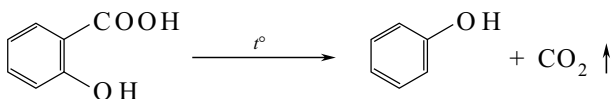
3. Ароматичні та гетероциклічні карбонові кислоти при нагріванні до температури 150—160 °С декарбоксілюються, при цьому деякі з них утворюють речовини, що мають характерний запах:

а) піридину:



МЕТОДИКА. 0,1 г нікотинової кислоти нагрівають з 0,1 г безводного натрію карбонату — з'являється запах піридину;

б) фенолу:

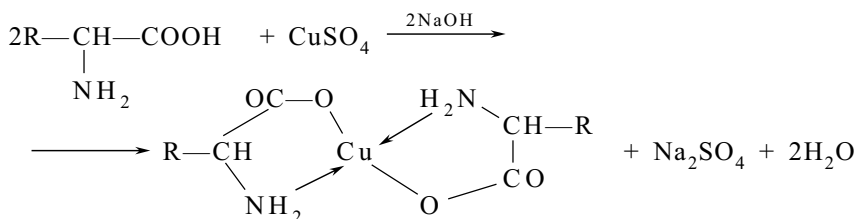


МЕТОДИКА. 0,1 г саліцилової кислоти нагрівають з 0,3 г натрію цитрату — відчувається запах фенолу.

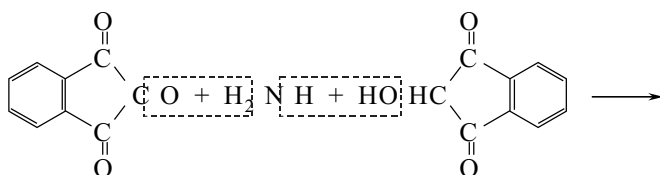
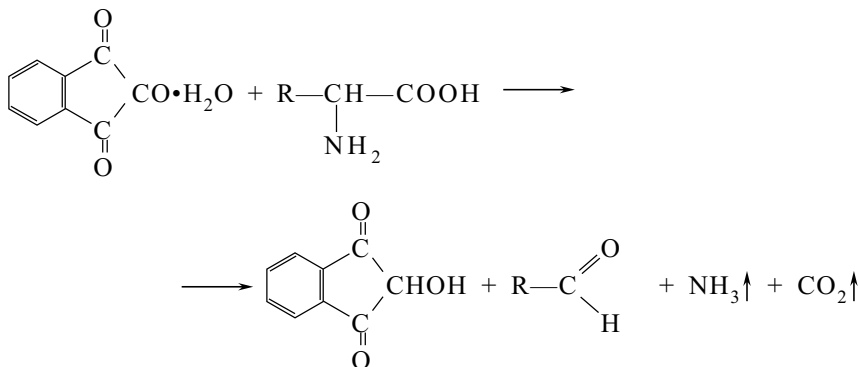
Натрію карбонат і цитрат додають, аби втримати речовину від сублімації до досягання температури, необхідної для декарбоксілювання.

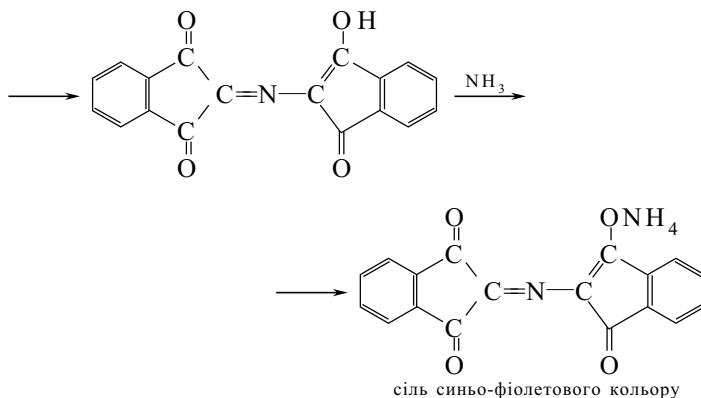
2.10. АМІНОКИСЛОТИ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ

1. Найбільш спільною реакцією амінокислот є *реакція утворення комплексів* із солями купруму (II). До нейтрального або слаболужного розчину амінокислоти додають декілька крапель купруму сульфату або ацетату — з'являється інтенсивно-синє або синьо-фіолетове забарвлення:



2. Груповою реакцією на амінокислоти є реакція з нінгідрином:



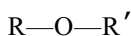


МЕТОДИКА. До 0,1—0,2 % -вого водного розчину амінокислоти додають декілька крапель розчину нінгідрину і нагрівають до кипіння — утворюються продукти конденсації синього або синьо-фіолетового кольору.

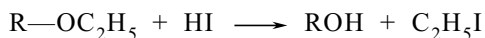
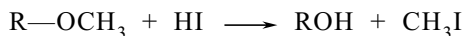
Необхідно враховувати, що нінгідрин утворює забарвлені продукти реакції не лише з амінокислотами, але й з первинними амінами, гідрازیдами кислот і деякими іншими речовинами.

2.11. ПРОСТІ ЕФІРИ

Прості ефіри — це оксигеновмісні органічні сполуки загальної формули:

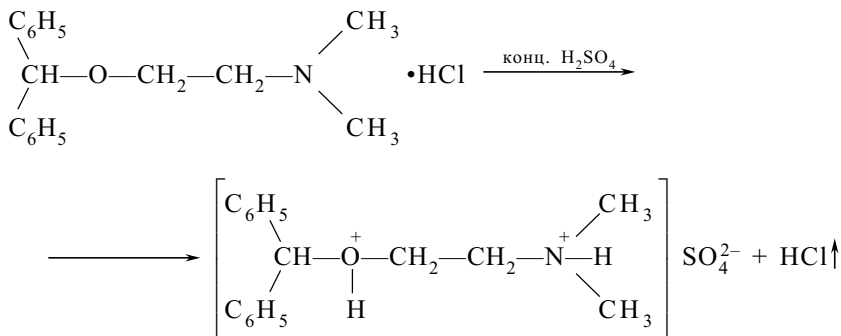


1. Найбільш простим способом ідентифікації простих ефірів в органічній хімії є перетворення їх у леткі алкілйодиди при нагріванні з концентрованою йодоводневою кислотою:



Виділені алкілйодиди ідентифікують за температурою кипіння. Метод неспецифічний, оскільки відповідну реакцію дають також спирти.

2. Наявність двох неподілених пар електронів на атомі оксигену надає простим ефірам дуже слабких основних властивостей, однак у середовищі концентрованої сульфатної кислоти вони можуть утворювати оксонієві солі:

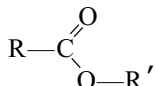


МЕТОДИКА. На годинникове скло наносять 3—4 краплі концентрованої сульфатної кислоти і додають 0,02 г димедролу — з'являється яскраво-жовте забарвлення, що поступово переходить у цегляно-червоне. Від додавання декількох крапель води забарвлення зникає.

Схожу реакцію дає і структурний аналог димедролу — дифенілпіраліну гідрохлорид.

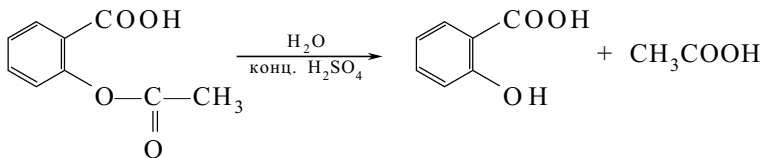
2.12. СКЛАДНІ ЕФІРИ

Складні ефіри — це сполуки загальної формули:



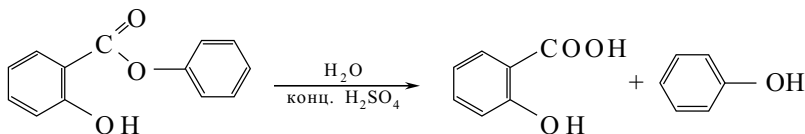
1. Найбільш важливою властивістю складних ефірів, з аналітичної точки зору, є їх здатність піддаватися гідролізу, який каталізується кислотами або основами з утворенням відповідного спирту і кислоти (або її солі), наприклад:

а) ацетилсаліцилова кислота:



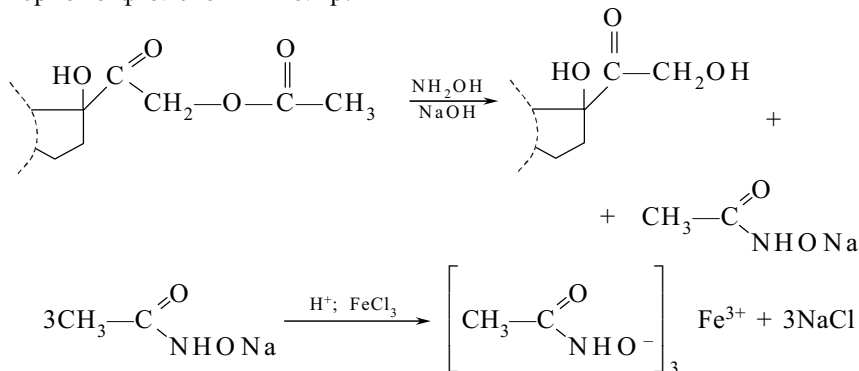
МЕТОДИКА. 0,2 г ацетилсаліцилової кислоти вміщують у фарфорову чашку, додають 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти, перемішують і додають 1—2 краплі води — відчувається запах оцтової кислоти;

б) фенілсаліцилат:



МЕТОДИКА. До 0,02 г фенілсаліцилату додають 3—4 краплі концентрованої сульфатної кислоти й 1—2 краплі води — відчувається запах фенолу.

2. Під час гідролізу складних ефірів у лужному середовищі в присутності гідроксиламіну утворюються гідроксамові кислоти, які з важкими металами дають забарвлені солі — гідроксамати. Найчастіше використовують феруму (III) гідроксамати, які залежно від складу солі забарвлені в червоно-бурий, вишнево-червоний або червоно-фіолетовий колір.



МЕТОДИКА. 1 мг кортизону ацетату розчиняють у 2 мл метилового спирту і додають 2 мл лужного розчину гідроксиламіну. Струшують протягом 3—5 хв, додають 2 мл розведеної хлороводневої кислоти і 0,5 мл 10 %-вого феруму (III) хлориду в розчині хлороводневої кислоти 0,1 моль/л — з'являється темно-вишневе забарвлення.

Окрім складних ефірів, аналогічну реакцію дають лактони, а також β-лактами (лікарські речовини групи пеніциліну).

3. Окремим випадком складних ефірів можна вважати лактони — внутрішньомолекулярні циклічні складні ефіри. Специфічною реакцією на п'ятичленне лактонне кільце є реакція Легалья.

МЕТОДИКА. До розчину 1—2 мг целаніду в 1 мл 95 %-вого спирту додають 1 мл розчину натрію нітропрусида й 1—2 краплі розчину натрію гідроксиду — з'являється і поступово зникає червоне забарвлення.

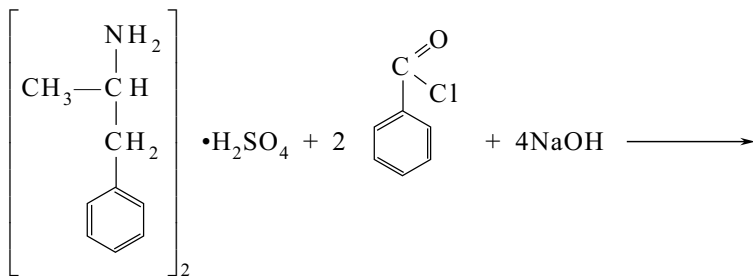
Найчастіше цю реакцію застосовують для підтвердження тотожності серцевих глікозидів з групи карденолідів, але її дає також алкалоїд, який має п'ятичленне лактонне кільце, — пілокарпін.

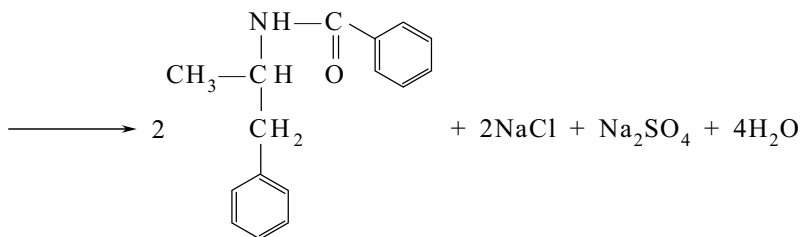
2.13. АМІНИ

Аміни — це похідні амоніаку, у яких 1, 2 або 3 атоми гідрогену заміщені на алкільні або арильні радикали. Відповідно розрізняють *аліфатичні* й *ароматичні* аміни. Залежно від кількості атомів водню, що заміщуються в молекулі амоніаку, поділяються на *первинні*, *вторинні*, *третинні* аміни. Аміни є основами, що зумовлено наявністю в атома азоту неподіленої електронної пари. Приєднуючи протон, вони утворюють солі. Основність залежить від природи і числа радикалів при азоті. Первинні аміни $R-NH_2$ менш основні, ніж вторинні $R-NH-R'$. У третинних амінів основність знижена за рахунок просторових перешкод. Зменшення основності ароматичних амінів порівняно з аліфатичними пояснюється спряженням неподіленої пари електронів азоту з електронами ароматичного ядра.

Для ідентифікації амінів використовують різноманітні реакції. Аміни визначають попередньою спробою, що ґрунтується на їх здатності утворювати солі й на їх розчинності. Сполуки, розчинні в діетиловому ефірі і нерозчинні у воді, але розчинні в 5 %-вому розчині хлороводневої кислоти, можуть бути амінами.

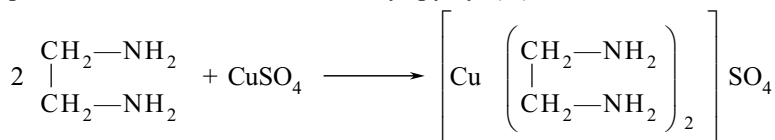
1. Первинні та вторинні аміни дають *реакцію ацилювання* — заміни гідрогену в групах $-NH_2$ і $-NH-$ на ацильний радикал. Ацилюють найчастіше оцтовим ангідридом, ацетилхлоридом або бензоїлхлоридом. Продукти реакції ідентифікують за характерною температурою плавлення. Третинні аміни не ацилюються.





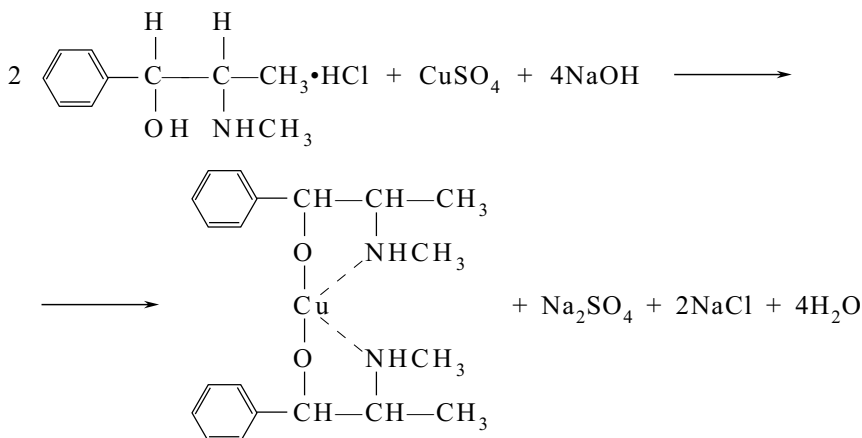
МЕТОДИКА. 1 г фенаміну розчиняють у 50 мл води, додають 10 мл розчину натрію гідроксиду, 0,5 мл бензоїлхлориду і струшують; повторюють додавання бензоїлхлориду по 0,5 мл до припинення утворення осаду. Температура плавлення осаду після подвійної перекристалізації з 50 %-вим етанолом 132—135 °С.

2. Неподілена пара електронів не тільки надає амінам основних властивостей, але й може вступати в реакцію комплексоутворення. Так само як і амінокислоти, аміни в лужному середовищі утворюють комплекси з солями купруму (II).



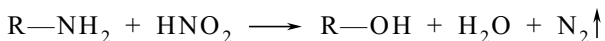
МЕТОДИКА. 0,1 г еуфіліну розчиняють у 4 мл води. До 3 мл цього розчину додають 5 крапель розчину купруму сульфату — з'являється яскраве фіолетове забарвлення.

Утворений комплекс може бути екстрагований органічним розчинником:



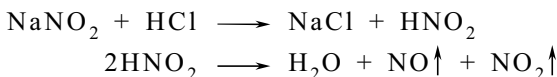
МЕТОДИКА. 0,01 г ефедрину гідрохлориду розчиняють в 1 мл води, додають 0,1 мл розчину купруму сульфату й 1 мл розчину натрію гідроксиду — з'являється синє забарвлення. При збовтуванні цього розчину з 1 мл ефіру ефірний шар забарвлюється у фіолетово-червоний колір, а водний зберігає синє забарвлення.

3. Первинні аліфатичні й ароматичні аміни, а також вторинні аліфатичні можна розрізнити за допомогою реакції з нітритною кислотою. Первинні аміни утворюють діазосполуки. Але якщо ароматичні діазосполуки стійкі, то аліфатичні — нестабільні й одразу після утворення, навіть на холоді, швидко розкладаються з виділенням азоту:



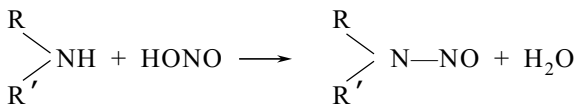
Загальна методика має такий вигляд: у мікропробірці змішують декілька міліграмів натрію нітриту з хлороводневокислим розчином аміну. Інтенсивне виділення безбарвного газу — азоту свідчить про наявність у сполучі первинної аліфатичної аміногрупи.

У кислому середовищі сам нітрит натрію розкладається з утворенням азоту окислів. При уважному розгляданні видно, що над шаром рідини збирається бурий газ:



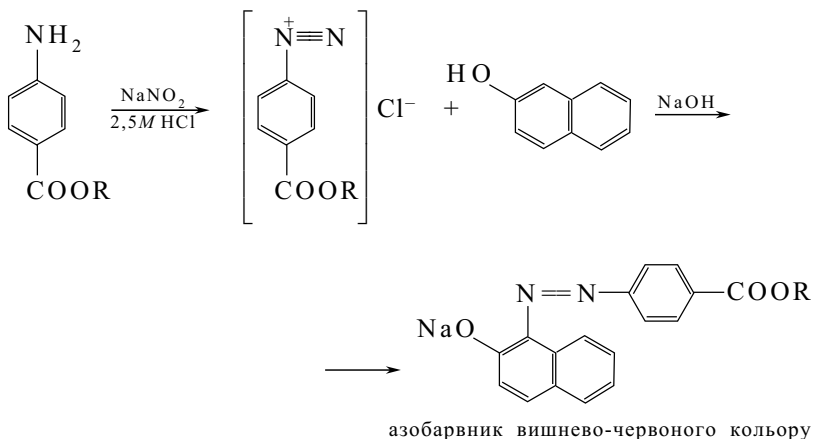
МЕТОДИКА. Розчиняють 0,1 г мексилену гідрохлориду [(RS)-1-метил-2-(2,6-ксилілокси)-етиламіну гідрохлориду] в 3 мл хлороводневої кислоти 0,02 моль/л і додають декілька кристалів натрію нітриту — спостерігається бурхливе виділення газу.

Вторинні аміни при взаємодії з нітритною кислотою утворюють нітросоаміни:



Продуктом реакції найчастіше є жовта важка рідина або кристалічний осад, розчинні в діетиловому ефірі. Ефірний шар відділяють і випаровують до сухого залишку. Отриманий нітросоамін при нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою гідролізується з утворенням нітритної кислоти, яка в присутності фенолу дає реакцію Лібермана (див. феноли 2.7, 6).

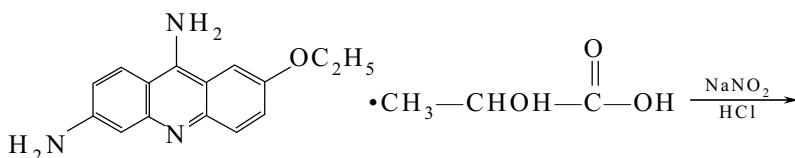
Первинні ароматичні аміни при взаємодії в кислому середовищі з азотистою кислотою утворюють безбарвні або блідо-жовті солі діазонію, які з лужними розчинами фенолів дають реакцію азосполучення з утворенням азобарвників.

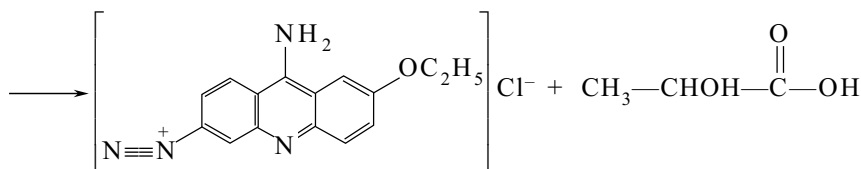


При проведенні реакції діазотування співвідношення реагентів має становити мінімум 2,5 моля хлороводневої кислоти на 1 моль ароматичного аміну. З них 1 моль витрачається на утворення нітритної кислоти в реакції з натрію нітритом, 1 моль — на утворення солі діазонію, а мінімум 0,5 моля — на створення кислого середовища, у якому сіль діазонію є найбільш стійкою. При проведенні реакції азосполучення сіль діазонію додають до лужного розчину β -нафтолу, оскільки в кислому середовищі феноли, зокрема β -нафтол, не розчиняються, випадають в осад, який може не реагувати з солями діазонію. Поява жовто-буро-зеленого осаду свідчить про негативний результат реакції азосполучення. Це в кислому середовищі випав осад β -нафтолу і продуктів його окиснення нітритною кислотою.

МЕТОДИКА. 0,05 г анестезину розчиняють у 2 мл води, підкисленої 3 краплями розведеної хлороводневої кислоти, додають 3 краплі розчину натрію нітриту 0,1 моль/л і збовтують; отриманий розчин додають до 3 мл лужного розчину β -нафтолу — з'являється вишнево-червоне забарвлення або утворюється оранжево-червоний осад.

Деякі солі діазонію мають забарвлення і не потребують проведення реакції азосполучення:

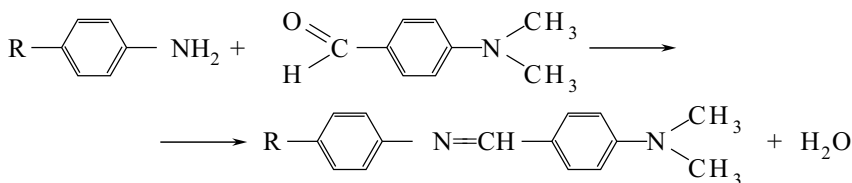




МЕТОДИКА. 0,05 г етакридину лактату розчиняють у 5 мл води, підкислюють розведеною хлороводневою кислотою і додають 1 мл розчину натрію нітриту — з'являється вишнево-червоне забарвлення.

На реакції утворення солей діазонію ґрунтується нітритометричний метод кількісного визначення ароматичних амінів.

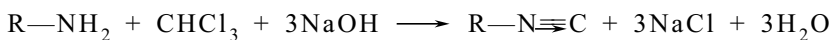
4. Первинні ароматичні аміни при взаємодії в кислому середовищі з аліфатичними або ароматичними альдегідами (*n*-диметиламінобензальдегід, альдегіди лігніну, ванілін і т. ін.) утворюють забарвлені в жовтий або оранжевий колір основи Шиффа:



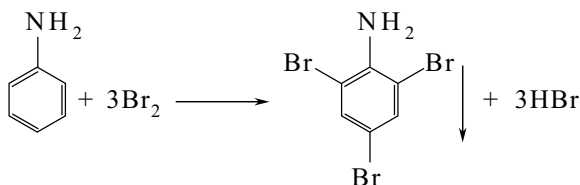
МЕТОДИКА. До 1 мл 0,1 %-ого розчину норадrenalіну гідротартрату додають 1 мл 1 %-ого розчину 2,5-діетокситетрагідрофурану в льодяній оцтовій кислоті. Нагрівають до 80 °С протягом 2 хв, охолоджують на льоду і додають 3 мл 2 %-ого розчину 4-диметиламінобензальдегіду в суміші 1 об'єму хлороводневої і 19 об'ємів льодяної оцтової кислоти; змішують і витримують 2 хв — утворюється інтенсивне рожеве забарвлення.

В експрес-аналізі спробу на первинну ароматичну аміногрупу проводять за такою методикою: кристалик речовини, що аналізується, вміщують на клаптик невибіленого газетного паперу і змочують 1 краплею розведеної хлороводневої кислоти — утворюється пляма оранжевого кольору.

5. Первинні ароматичні аміни при нагріванні зі спиртовим розчином луку і хлороформом утворюють ізонітрили, які мають неприємний нудотний запах:

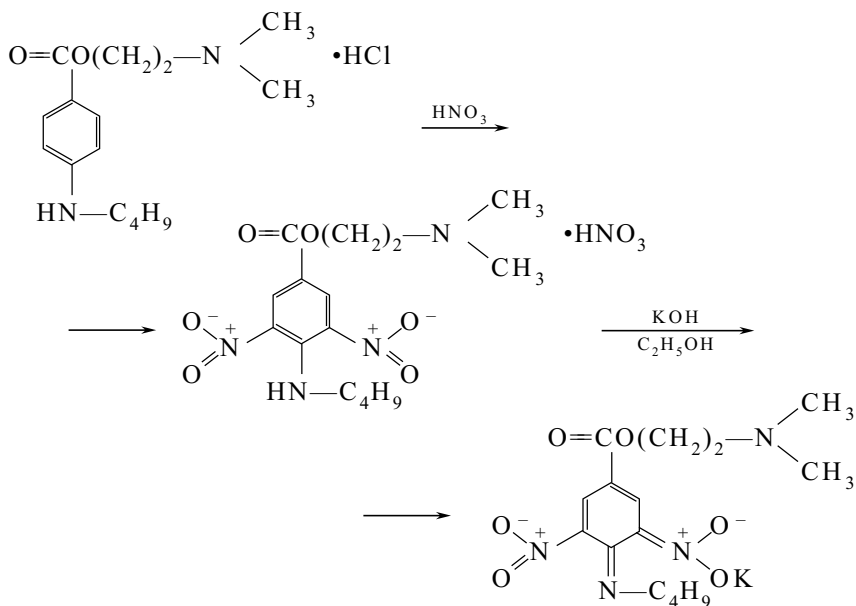


6. Так само як і фенольний гідроксил, аміногрупа є орієнтантом першого роду і тому ароматичним амінам притаманні *реакції електрофільного заміщення*. Розчин аніліну при взаємодії з бромною водою дає білий осад 2,4,6-триброманіліну:



Подібні реакції лежать в основі кількісного визначення багатьох ароматичних амінів методом броматометрії.

7. Ароматичні аміни при взаємодії з концентрованою нітратною кислотою легко нітруються. Утвореним нітропохідним за рахунок наявності рухомого гідрогену аміногрупи притаманне явище нітро-ацинітро-таутомерії, тобто вони дають реакцію, подібну до Віталі—Морена.



МЕТОДИКА. 0,01 г дикаїну вміщують у фарфорову чашку, змочують 2—3 краплями концентрованої нітратної кислоти і випарюють на водяному нагрівнику досуха. До охолодженого залишку додають декілька крапель спиртового розчину калію гідроксиду 0,5 моль/л — з'являється криваво-червоне забарвлення.

Реакція не є специфічною для вторинних амінів, у літературі описано її використання для підтвердження тотожності прокаїну гідрохлориду (новокаїну).

8. Для виявлення третинних амінів рекомендується реакція з цитриною кислотою. Розчини цитринової, аконітової, малоно-

вої кислот в оцтовому ангідриді при нагріванні з третинними амінами набувають червоного або фіолетового забарвлення.

МЕТОДИКА. До 0,5 мл 2 %-ового розчину цитринової кислоти в оцтовому ангідриді додають слідову кількість або 1 краплю спиртового розчину аміну і нагрівають на водяному нагрівнику — з'являється червоне або фіолетове забарвлення.

Позитивну реакцію дають аліфатичні, аліциклічні, мішані алкілароматичні й алкілаліциклічні, а також третинні ароматичні аміни. Солі органічних і неорганічних кислот із лужними і лужноземельними металами заважають реакції на відміну від інших солей. Оскільки реакція дуже чутлива, рекомендується паралельно проводити контрольний дослід. Очевидно, через неспецифічність широкого застосування у фармацевтичному аналізі вона не знайшла, хоча й рекомендується для підтвердження тотожності циметидину (2-ціано-1-метил-3-[2-(5-метилімідазол-4-іл-метилтіо)-етил]-гуанідину).

9. Наявність неподіленої пари електронів надає більшості азотвмісних органічних сполук не тільки основних властивостей, але й здатності утворювати комплекси і тому для ідентифікації різноманітних аліфатичних, аліциклічних, гетероциклічних і змішаних первинних, вторинних, третинних амінів у фармацевтичному аналізі широко застосовують реакції зі специфічною групою комплексоутворювачів — загальноалкалоїдними осадковими реактивами (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Загальноалкалоїдні осадкові реактиви

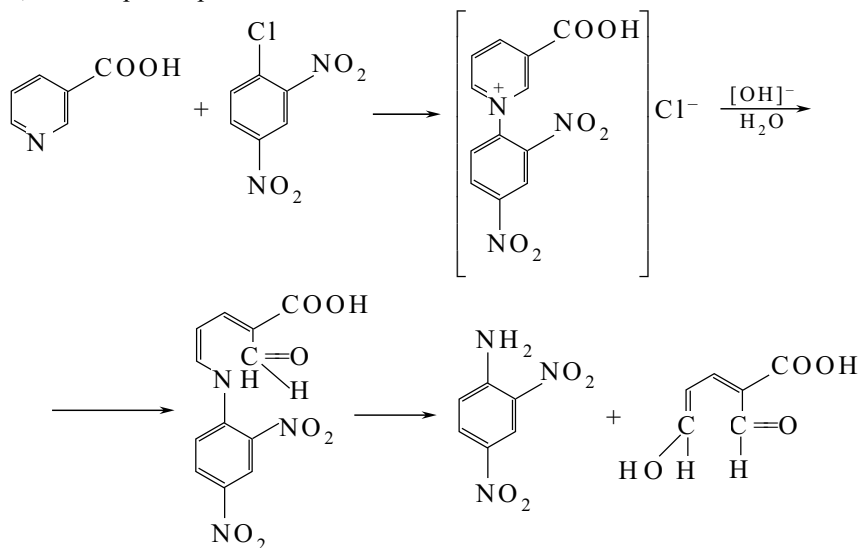
№ п/п	Назва	Склад
1	Реактив Люголя, Вагнера, Бушарда	Розчин йоду в калію йодиді
2	Реактив Драгендофа	Розчин бісмуту йодиду в калію йодиді
3	Реактив Майера	Розчин меркурію йодиду в калію йодиді
4	Реактив Марме	Розчин кадмію йодиду в калію йодиді
5	Реактив Зонненштейна	Фосфорномолібденова кислота $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$
6	Реактив Шейблера	Фосфорновольфрамова кислота $H_3PO_4 \cdot 12W_6O_3 \cdot 2H_2O$
7	Реактив Бертрана	Кремнійвольфрамова кислота $SiO_2 \cdot 12W_6O_3 \cdot 4H_2O$
8	Танін 5 %-вий	Використовують свіжий розчин
9	Пікринова кислота	Насичений розчин

2.14. ПІРИДИНОВИЙ ЦИКЛ

Серед азотовмісних гетероциклічних сполук значну групу складають похідні піридину і тому піридиновий цикл слід відзначити як специфічну функціональну групу.

1. Найпростішою реакцією на піридиновий цикл є *реакція піролізу*. При нагріванні нікотинової кислоти, її солей, нікотинаміду з безводним натрію карбонатом відчувається запах піридину (див. карбонові кислоти 2.9, 3).

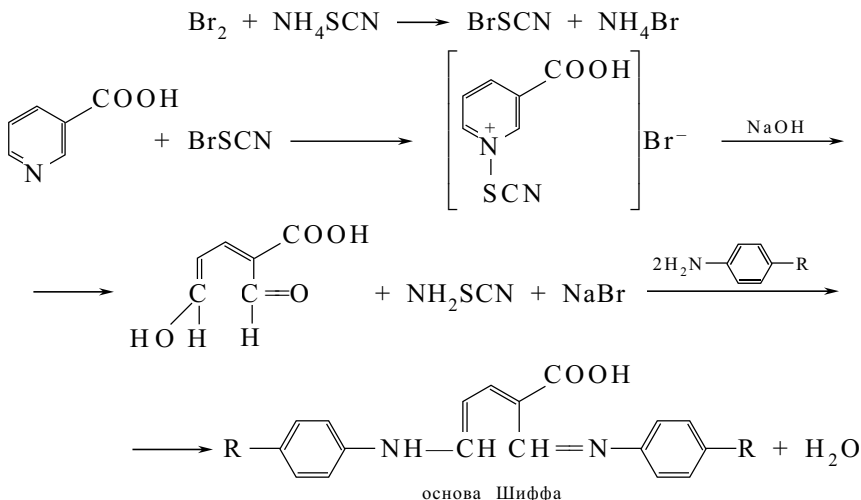
2. Для ідентифікації похідних піридину, у яких вільне α, α' -положення, проводять реакцію утворення поліметинової основи з 2,4-динітрохлорбензолом:



МЕТОДИКА. До 0,01—0,02 г нікотинової кислоти додають 0,05 г 2,4-динітрохлорбензолу, 3 мл 95 %-вого етилового спирту і кип'ятять протягом 1 хв — утворюється сіль піридинію. При додаванні 2 крапель 10 %-вого розчину натрію гідроксиду відбувається розмикання піридинового циклу й утворюється похідне глутаконового альдегіду — поліметинова основа, що забарвлює розчин у буро-червоний колір. Далі в результаті гідролізу червоне забарвлення розчину поступово зникає.

Поліметинові основи утворюються і при використанні таких реагентів, як бром тіоціанат (роданбромідний реактив), хлору тіоціанат, брому ціанід, хлороформ, хлоралгідрат. У присутності зазначених реагентів у лужному середовищі відбувається розмикання піридинового циклу й утворюється глутаконівий альдегід. При подальшому додаванні первинних ароматичних амінів (анілін,

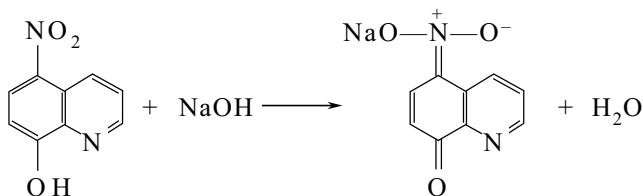
новокаїн, сульфацил-натрій) відбувається їх конденсація з глутаміновим альдегідом і утворюються основи Шиффа, забарвлені в жовтий, оранжевий або червоний колір:



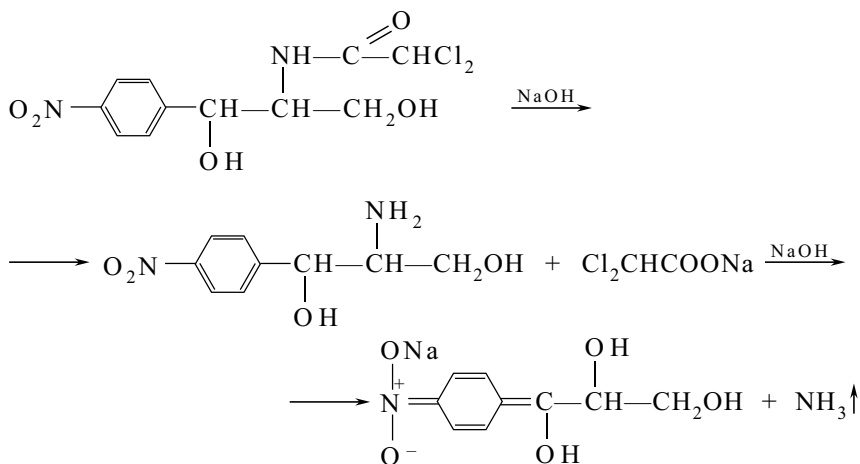
МЕТОДИКА. До 2 мл бромної води додають 2—3 краплі розчину амонію роданіду (до знебарвлення). В отриманому розчині розчиняють 0,02 г речовини, що досліджується, додають 0,02 г новокаїну (або іншого первинного ароматичного аміну) і краплями розчин натрію гідроксиду 0,1 моль/л до нейтральної реакції — з'являється жовте забарвлення.

2.15. НІТРОГРУПА

1. Ароматичні нітросполуки — це жовті або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини. Якщо в *орто*- або *пара*-положенні до нітрогрупи є група, яка має рухомий атом гідрогену, то в лужному середовищі внаслідок утворення ацинітрогрупи з'являється жовте, оранжево-жовте або оранжево-червоне забарвлення. Наприклад, при розчиненні нітроксоліну в розчині натрію гідроксиду з'являється оранжево-червоне забарвлення:

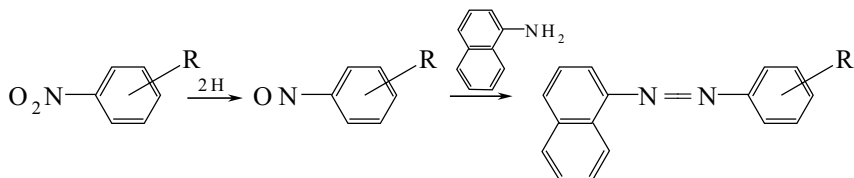


Подібну реакцію має левоміцетин:



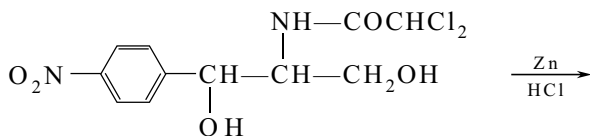
МЕТОДИКА. 0,1 г левоміцетину нагрівають з 4–5 мл 10 %-вого розчину натрію гідроксиду — з'являється жовте забарвлення, що переходить при подальшому нагріванні в оранжево-червоне, відчувається запах амоніаку.

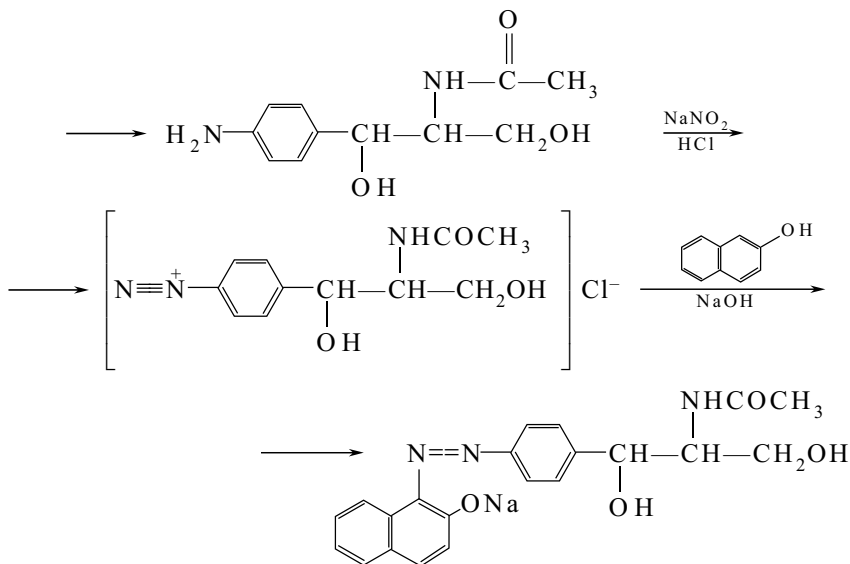
2. Як правило, для виявлення ароматичних нітросполук використовують реакції відновлення.



МЕТОДИКА. До декількох міліграмів ароматичної нітросполуки додають 2 краплі 10 %-вого розчину кальцію хлориду, цинковий пил і нагрівають на водяному нагрівнику протягом 2 хв, додають 2 краплі 5 %-вого розчину α -нафтиламіну в оцтовій кислоті і нагрівають ще 2 хв — з'являється червоне забарвлення.

3. При відновленні ароматичних нітросполук цинком у кислому середовищі утворюються відповідні ароматичні аміни, які можна ідентифікувати за реакцією утворення азобарвника:

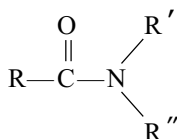




МЕТОДИКА. До декількох крупинок левоміцетину додають 2 мл розведеної хлороводневої кислоти, 0,1 г цинкового пилю і нагрівають на водяному нагрівнику протягом 2–3 хв. Розчин охолоджують, фільтрують, до фільтрату додають 3 краплі розчину натрію нітриту 0,1 моль/л і струшують. Отриманий розчин додають до 3 мл лужного розчину β-нафтолу — з'являється червоне забарвлення.

2.16. АМІДИ

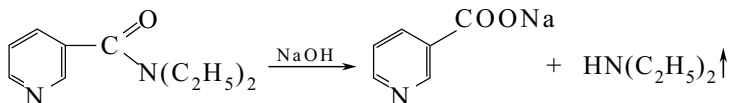
Аміди — похідні карбонових кислот, у яких гідроксильну групу заміщено на залишок первинного або вторинного, аліфатичного чи ароматичного аміну:



Окремим випадком амідів є похідні сечовини — уретани, уреїди.

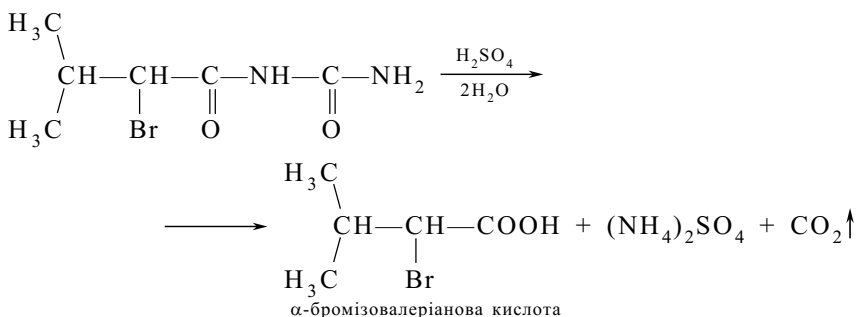
1. Основною якісною реакцією, яка застосовується для ідентифікації амідів, є *реакція гідролізу*. Гідроліз може бути каталізовано лугами або кислотами. Якщо амід утворено амоніаком або летким аміном, то при нагріванні з розчинами лугів виділяється амоніак

чи відповідний амін, який ідентифікують за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового папірця.



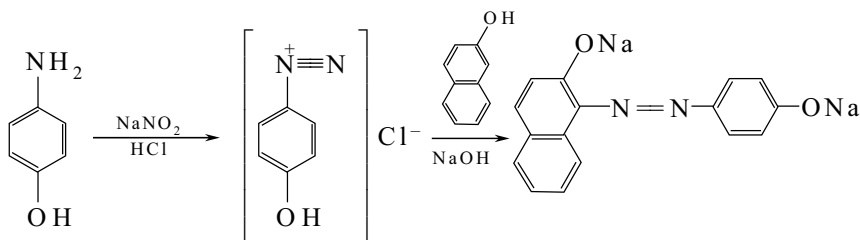
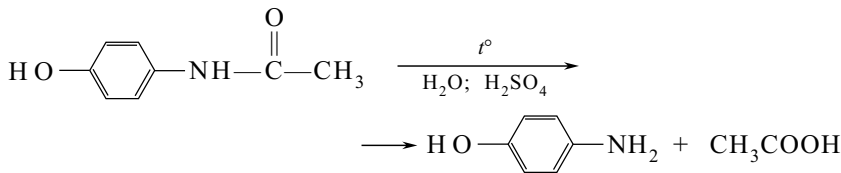
МЕТОДИКА. При кип'ятінні 2—3 крапель діетиламіді нікотинової кислоти з 3 мл розчину натрію гідроксиду виділяється діетиламін, який ідентифікують за характерним запахом.

Якщо амід утворено легкою органічною кислотою з незначною молекулярною масою, під час кислотного гідролізу відчувається запах відповідної кислоти.



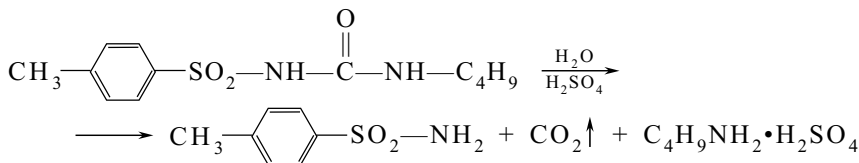
МЕТОДИКА. 0,2 г бромізовалу нагрівають із сумішшю 3 мл води і 2 мл концентрованої сульфатної кислоти — відчувається гострий запах ізовалеріанової кислоти.

Реакція кислотного гідролізу дозволяє ідентифікувати не лише кислоту, але й амін.



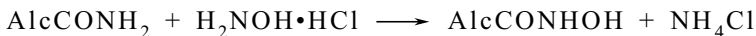
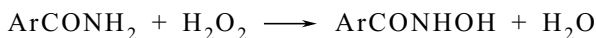
МЕТОДИКА. 0,1 г парацетамолу обережно кип'ять з 2 мл розведеної сульфатної кислоти протягом 2 хв — з'являється запах оцтової кислоти. Після охолодження реакційна суміш дає реакцію на первинні ароматичні аміни.

Деякі первинні аліфатичні аміни також ідентифікують після кислотного гідролізу відповідного амідру.



МЕТОДИКА. До 0,1 г бутаміду додають 5 мл розведеної сульфатної кислоти і кип'ять протягом 3 хв, потім обережно додають 6 мл 30 %-вого розчину натрію гідроксиду — на поверхні утворюються масні краплі бутиламіну, який має характерний запах.

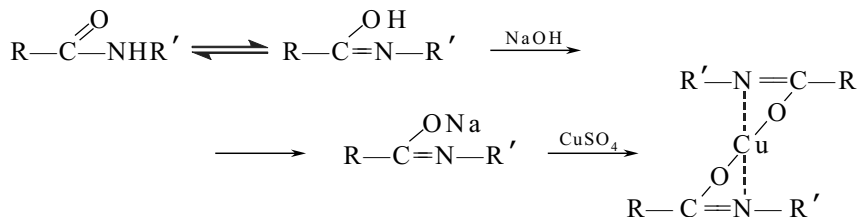
2. Відомі реакції, які дозволяють розрізнити незаміщені амідри ароматичних і аліфатичних кислот. Більшість ароматичних амідру на відміну від аліфатичних при взаємодії з перекисом водню утворюють гідроксамові кислоти. Більшість аліфатичних амідру перетворюються на гідроксамові кислоти при обробці гідроксиламіном у водному або спиртовому розчині, у той час як ароматичні амідри в цих умовах реагують набагато важче:



Ароматичні амідри. До суспензії 50 мг амідру в 2—3 мл води при перемішуванні додають 4—5 крапель 6 %-вого розчину перекису водню і нагрівають до кипіння. Якщо при цьому речовина повністю не перейде в розчин, додають ще декілька крапель перекису водню, а після охолодження — 1 краплю 4 %-вого розчину феруму (III) хлориду. Якщо впродовж 1 хв не з'явиться виразне фіолетове забарвлення, то розчин злегка підігрівають, не доводячи до кипіння. Помітне на холоді слабке червонувате забарвлення переходить в інтенсивне синьо-червоне, при подальшому нагріванні — коричневе; поступово випадає лапатий темно-коричневий осад.

Аліфатичні амідри. До 50 мг амідру додають 1 мл насиченого при кімнатній температурі розчину гідрохлориду гідроксиламіну в спирт і суміш кип'ять протягом 3 хв. Після охолодження додають 1—2 краплі 5 %-вого розчину феруму (III) хлориду — виникає характерне для гідроксамових кислот червоне або червоно-фіолетове забарвлення.

3. Амідам, утвореним первинними амінами або амоніаком, притаманне явище амідо-імідольної таутомерії, за рахунок якої вони мають слабкі кислотні властивості й здатні утворювати комплекси з солями важких металів, наприклад купруму:



МЕТОДИКА. 0,05 г кальцію пангамату розчиняють у 5 мл розчину натрію гідроксиду і фільтрують. До фільтрату додають 3 краплі розчину купруму (II) сульфату — з'являється синє забарвлення.

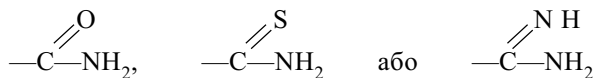
Для підтвердження тотожності амідів рекомендується також проводити реакцію з солями кобальту.

МЕТОДИКА. Розчиняють 0,1 г основи лідокаїну (2-діетиламіноацето-2',6'-ксилідину) в 1 мл 96 %-вого етанолу і додають 0,5 мл 10 %-вого розчину кобальту (II) нітрату — утворюється синьо-зелений осад.

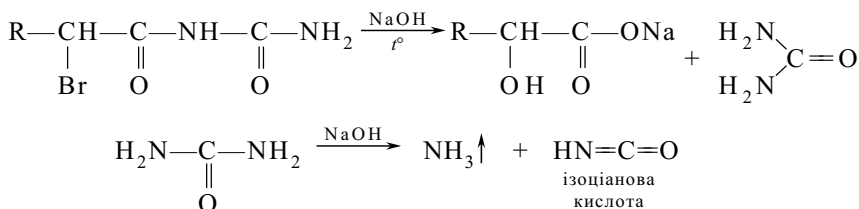
4. Такий амід як сечовина, а також її ацильні похідні — уреїди дають біуретову реакцію.

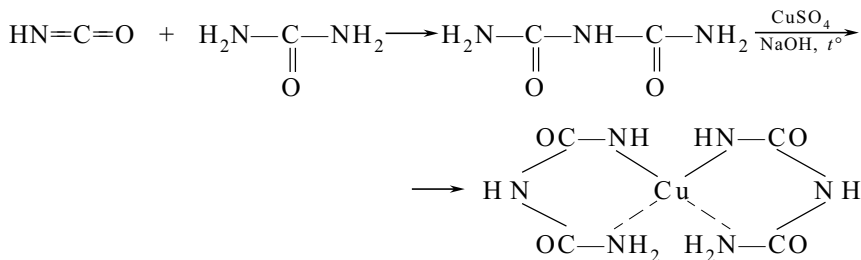
МЕТОДИКА. Нагрівають 0,5 г сечовини в пробірці до розплавлення, прогрівують, поки рідина стане мутною й охолоджують. Розчиняють плав у суміші 10 мл води й 1 мл розчину натрію гідроксиду 2 моль/л, додають 0,05 мл розчину купруму (II) сульфату — утворюється червоно-фіолетове забарвлення.

Ця реакція є спільною для сполук, що містять не менше двох груп:

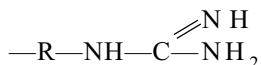


При нагріванні бромівалу з розчином CuSO_4 в лужному середовищі з'являється рожево-червоне або (при надлишку CuSO_4) червоно-фіолетове забарвлення:





5. До похідних сечовини можна віднести сполуки, що містять гуанідинове угруповання:

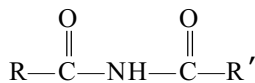


Специфічною реакцією на гуанідини є реакція Сакагучі.

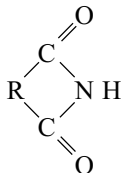
МЕТОДИКА. До 5 мл 0,5 %-ого розчину стрептоміцину сульфату додають 1 мл 0,5 %-ого розчину α -нафтолу в 40 %-вому спирті. Суміш охолоджують до 15 °С і додають 3 краплі 5 %-вого розчину натрію гіпоброміду — з'являється фіолетово-червоне забарвлення.

2.17. ІМІДИ

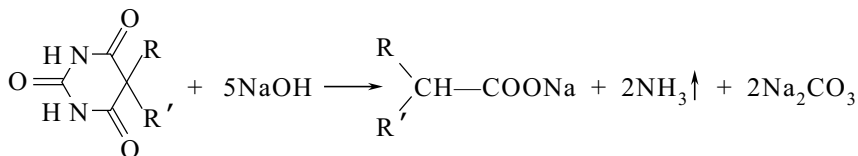
До імідів відносять сполуки загальної формули:



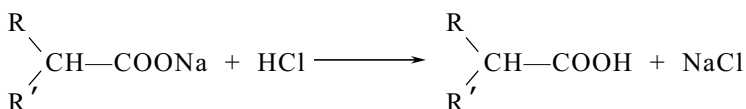
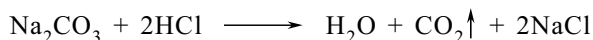
На практиці частіше доводиться зустрічатися з циклічними імідами:



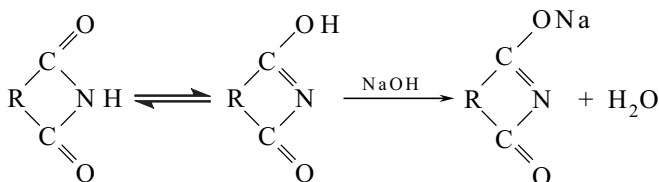
1. Іміди гідролізуються важче, ніж аміди. Для їх гідролізу потрібні більш жорсткі умови — тривале кип'ятіння з 30 %-вим розчином натрію гідроксиду або сплавлення з кристалічним натрію гідроксидом чи натрію карбонатом. Ця реакція характерна, наприклад, для барбітуратів. При сплавленні з їдкими лугами вони розкладаються з утворенням солей діалкіл- або арилалкілпохідних оцтової кислоти, натрію карбонату й амоніаку, який ідентифікують за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



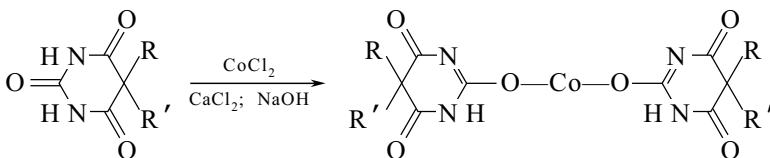
При наступному підкисленні виділяються бульбашки газу (CO_2) і вільні похідні оцтової кислоти, які мають специфічний запах:



2. Наявність імідної групи за рахунок імідо-імідольної таутомерії надає сполуці слабких кислотних властивостей:



Як і більшість органічних сполук, що мають кислотні властивості, іміди ідентифікують за реакціями утворення комплексних солей з іонами важких металів. Найчастіше використовують реакцію з солями Co^{2+} :



МЕТОДИКА. 0,05 г кислотної форми барбітурату розчиняють у 2 мл 95 %-вого спирту, додають 1 краплю розчину кальцію хлориду, 2 краплі розчину кобальту нітрату, 2 краплі розчину натрію гідроксиду — з'являється синьо-фіолетове забарвлення.

Розрізняють барбітурати за допомогою реакції з купруму (II) сульфатом у присутності калію гідрокарбонату і карбонату (табл. 1.2).

МЕТОДИКА. 0,1 г речовини збовтують упродовж 1—2 хв з 1 мл 1 %-вого розчину натрію гідроксиду (кислотні форми барбітура-

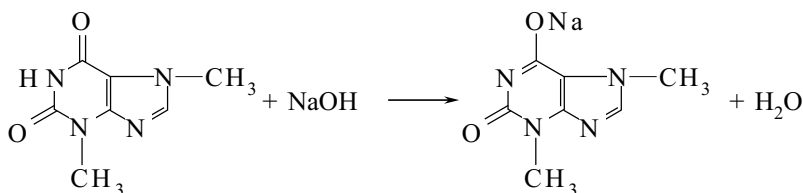
Якісні реакції барбітуратів з купруму (II) сульфатом

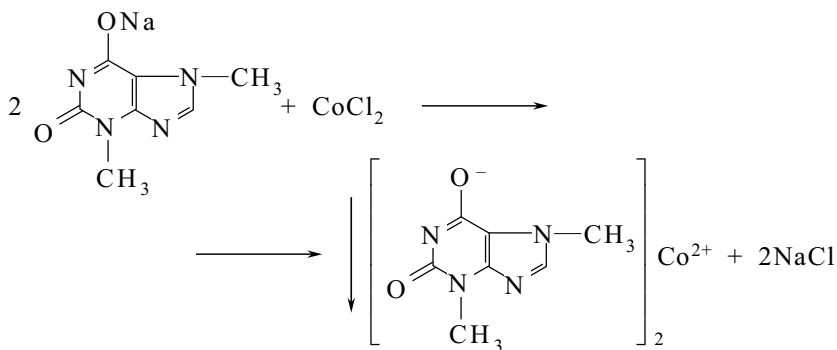
Речовина	Результат реакції
Барбаміл	Осад рожево-бузкового кольору, що не змінюється при стоянні
Барбітал, барбітал-натрій	Синє забарвлення, потім осад червоно-бузкового кольору
Бензонал	Сіро-блакитне забарвлення, що не змінюється при стоянні
Гексенал	Блакитне забарвлення, що переходить у синє, при стоянні випадає білий осад
Тіопентал-натрій	Жовто-зелене забарвлення з зависом осаду, що не змінюється при стоянні
Фенобарбітал	Осад блідо-бузкового кольору, що не змінюється при стоянні
Етамінал-натрій	Осад блакитного кольору, що не змінюється при стоянні

тів) або розчиняють у 1 мл води (сольові форми барбітуратів), додають 2 краплі розчину купруму (II) сульфату і 4 краплі розчину суміші калію карбонату і гідрокарбонату.

Нерідко іміди ідентифікують за реакцією Цвіккера. Речовину, що досліджується, розчиняють в 1 мл суміші піперидину і хлороформу (1 : 9) і додають 0,5 мл розчину купруму (II) сульфату (розчин Фелінга № 1, розбавлений у 10 разів). При енергійному струшуванні хлороформний шар набуває забарвлення: в присутності барбітурових кислот — фіолетового, тіобарбітурових кислот і тіоурацилів — зеленого, гідантоїнів — синього. Слід мати на увазі, що реакцію Цвіккера дають також пурини, деякі сульфаміди, сахарин і ноксирон.

Комплексні солі з кобальтом також утворюють алкалоїд пуринового ряду — теобролін:





МЕТОДИКА. До 0,1 г теоброміну додають 2 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л, струшують упродовж 2—3 хв і фільтрують. До фільтрату додають 3 краплі 2 %-ого розчину кобальту хлориду і перемішують — з'являється і швидко зникає інтенсивне фіолетове забарвлення і зразу ж утворюється осад сірувато-блакитного кольору.

Окрім солей купруму й кобальту, іміди дають комплекси і з солями інших важких металів, наприклад меркурію. Досить часто для ідентифікації сполук, що містять імідну групу, застосовують реакції з солями аргентуму.

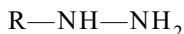
МЕТОДИКА: а) 0,05 г теоброміну розчиняють у суміші 3 мл води і 6 мл розчину натрію гідроксиду, додають 1 мл розчину амоніаку і 2 мл 5 %-ого розчину аргентуму нітрату — після струшування утворюється густа желатиноподібна маса, яка розріджується при нагріванні до 80 °С і знову застигає при охолодженні;

б) при додаванні до крупинок або декількох крапель розчину рибофлавіну 3—4 крапель розчину аргентуму нітрату утворюється комплексна сполука оранжево-червоного кольору.

Здатність утворювати комплекси з солями важких металів використовується для кількісного визначення імідів методами аргентометрії (барбітурати) і непрямой алкаліметрії (теобромін, рибофлавін).

2.18. ГІДРАЗИНИ, ГІДРАЗИДИ, ГІДРАЗОНИ

Гідразини — сполуки, у яких один із атомів гідрогену молекули гідразину заміщено на алкільний або арильний радикал:

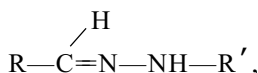


До гідразидів відносять сполуки, у яких один із атомів гідрогену в молекулі гідразину заміщено на залишок карбонової кислоти:



де $\text{R}' = \text{H}; \text{Alc}; \text{Ar}$.

Гідразони — продукти конденсації гідразинів або гідразидів з альдегідами або кетонами, у яких два атоми гідрогену при одному з атомів азоту заміщено на залишок альдегіду або кетону:

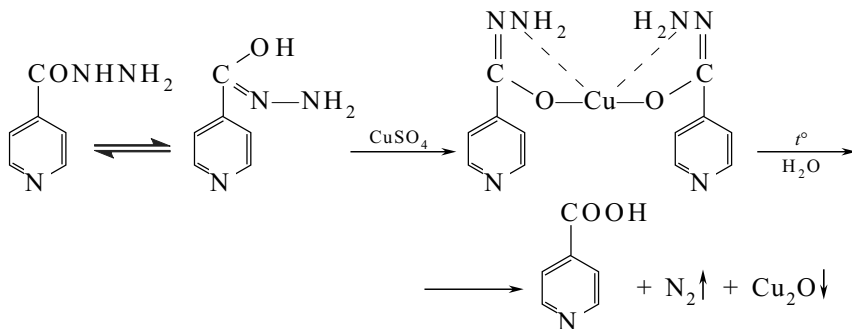


де $\text{R}' = \text{H}; \text{Alc}; \text{Ar}; \text{Acyl}$.

1. Залишок гідразину надає гідразинам і гідразидам відновних властивостей.

МЕТОДИКА. Розчиняють 0,1 г фенелзину (фенетилгідразину гідросульфату) в 5 мл води, підлогувають розчином натрію гідроксиду 5 моль/л і додають 1 мл реактиву Фелінга — утворюється цегляно-червоний осад.

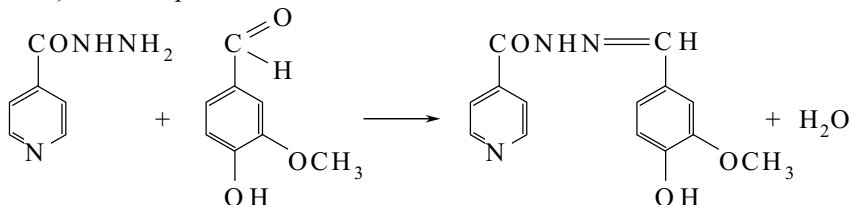
2. Гідразидну групу можна розглядати як окремий випадок амідів. За рахунок утворення імідольної форми гідразиди дають комплексні солі з іонами важких металів — аргентуму або купруму (II). При подальшому нагріванні відбувається окиснення гідразину і відновлення іонів аргентуму до металічного срібла, а іонів купруму (II) — до купруму (I) оксиду.



МЕТОДИКА. 0,1 г ізоніазиду розчиняють у 5 мл води і додають 4—5 крапель розчину купруму (II) сульфату — виділяється блакитний осад, при струшуванні розчин також стає блакитним. При нагріванні розчин і осад стають світло-зеленого, потім жовто-зеленого кольору, виділяються бульбашки газу.

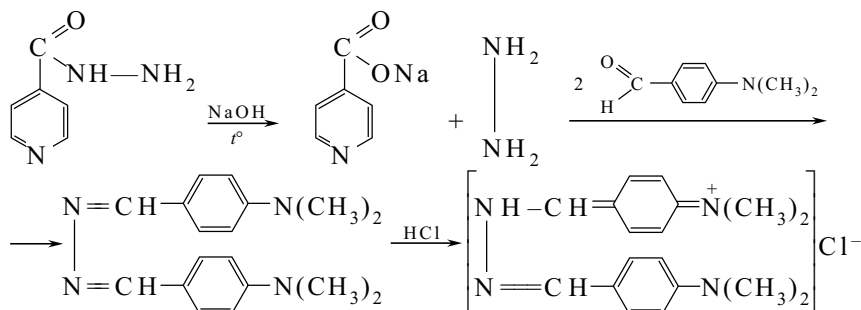
3. Якщо альдегіди ідентифікують за реакцією утворення гідрозонів з гідрaziном, то так само гідразини і гідразиди ідентифікують за реакцією з альдегідами:

а) безпосередньо:



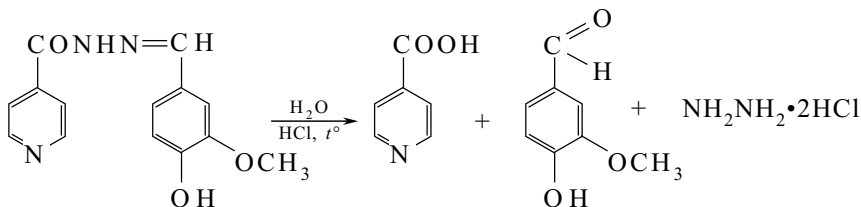
МЕТОДИКА. Розчиняють 0,1 г ізоніазиду у 2 мл води, додають теплий розчин 0,1 г ваніліну в 10 мл води, через деякий час, після потирання стінок пробірки скляною паличкою, — утворюється жовтий осад. Його відфільтровують, перекристалізують у 35 мл 70 %-вого спирту, висушують при 100—105 °С і визначають температуру плавлення (226—231 °С);

б) після відповідного гідролізу:



МЕТОДИКА. 0,1 г ізоніазиду розчиняють у 2 мл води, додають 1 мл розчину натрію гідроксиду, кип'ятять протягом 1 хв й охолоджують. До отриманого розчину додають 1 мл розчину *n*-диметиламінобензальдегіду і 3 мл розведеної хлороводневої кислоти — з'являється жовто-оранжеве забарвлення.

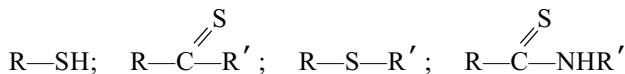
4. Для ідентифікації гідразонів застосовують *реакцію гідролізу*, під час якого утворюється відповідний альдегід, котрий можна ідентифікувати за характерним запахом:



МЕТОДИКА. 0,05 г фтывазиду нагрівають із 10 мл розведеної хлороводневої кислоти — з'являється сильний запах ваніліну.

2.19. ТІОЛИ, ТІОНИ, ТІОЕФІРИ, ТІОАМІДИ

До цієї групи відносять сполуки, які містять функціональні групи:

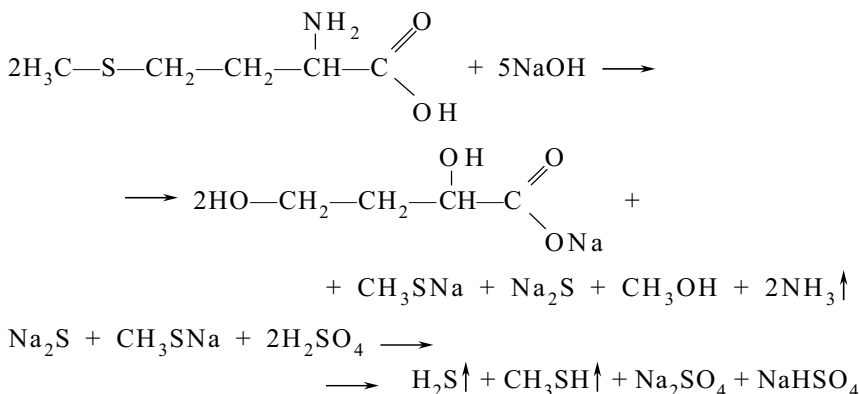


1. Найбільш загальною реакцією, яка використовується для ідентифікації сірковмісних сполук, є *реакція окисної мінералізації* з подальшою ідентифікацією утвореного сульфат-іона за реакцією з барію хлоридом.

МЕТОДИКА: а) до 0,2 г етоксиду (N,N'-[ди-(*n*-етоксифеніл)] тіосечовини) додають 5 мл розведеної нітратної кислоти і доводять до кипіння, потім охолоджують, фільтрують через беззольний фільтр. Фільтрат дає характерну реакцію на сульфати;

б) до 20 мг пропілтіоурацилу додають 8 мл бромної води і перемішують протягом 5 хв. Розчин кип'ятять до знебарвлення, дають охолонути і фільтрують. Додають 2 мл розчину барію хлориду — утворюється білий осад.

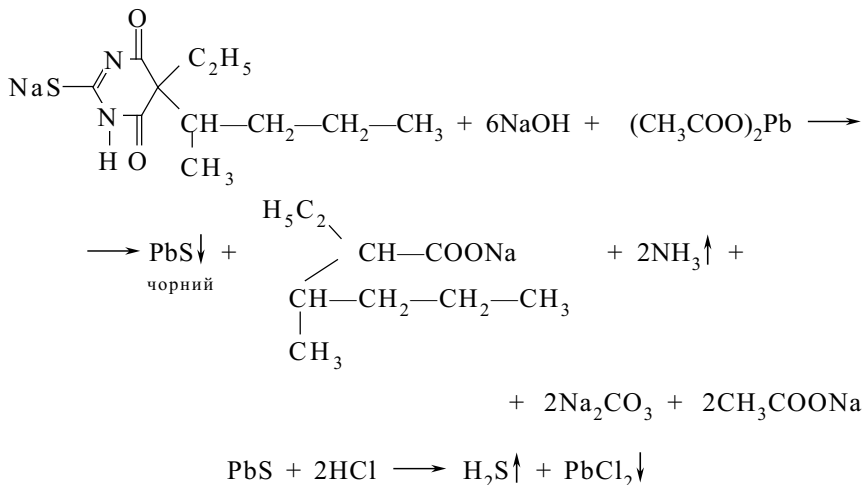
2. Для ідентифікації сірковмісних сполук зі ступенем окиснення сірки (2⁻) застосовують *реакції кислотного або лужного гідролізу*. При цьому утворюється сірководень або сульфіді, що їх підкисленням переводять у сірководень, який ідентифікують за запахом:



МЕТОДИКА: а) 0,05 г метіоніну нагрівають у пробірці з 5—6 краплями 30 %-вого розчину натрію гідроксиду до отримання плаву. До охолодженого плаву додають 5 мл води і підкислюють розведеною сульфатною кислотою — з'являється запах сірководню і меркаптану;

б) 0,1 г тіофосфаміду вміщують у пробірку, додають 3 мл розведеної хлороводневої кислоти і кип'ячать у полум'ї пальника — відчувається запах сірководню.

У деяких випадках гідроліз проводять у присутності плюмбуму ацетату:



МЕТОДИКА. 0,2 г тіопентал-натрію розчиняють у 5 мл розчину натрію гідроксиду, додають 2 мл розчину плюмбуму ацетату і кип'ячать — випадає темний осад. Після охолодження і підкислення концентрованою хлороводневою кислотою виділяється сірководень, який ідентифікують за запахом і потемнінням фільтрувального паперу, змоченого розчином плюмбуму ацетату.

3. Одним із реактивів, що широко застосовується для ідентифікації тіолів, є натрію нітропрурид $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{NO})(\text{CN})_5]$.

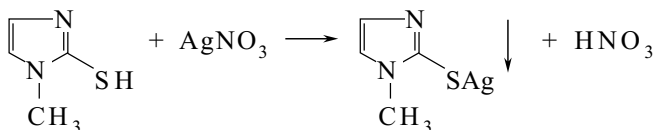
МЕТОДИКА: а) 0,05 г меркаптопурину вміщують у пробірку, розчиняють у 0,5 мл розчину натрію гідроксиду, розбавляють водою до 2 мл і додають 0,5 мл свіжоприготованого розчину натрію нітропруриду; пробірку струшують — з'являється жовто-зелене забарвлення, що переходить при підкисленні розведеною хлороводневою кислотою в темно-зелене;

б) 0,02 г мерказолілу розчиняють у 1 мл води, додають 1 мл розчину натрію гідроксиду і збовтують. До отриманого розчину додають 3 краплі розчину натрію нітропруриду — через декілька хвилин з'являється жовте забарвлення, що переходить у зелене. Після додавання 1 мл оцтової кислоти забарвлення переходить у світло-синє.

Іноді для виділення сірководню речовину відновлюють натрію форміатом.

МЕТОДИКА. Змішують у пробірці 10 мг тіогуанідину з 10 мг натрію формиату й обережно нагрівають до розплавлення — газ, що виділяється, забарвлює папір, змочений пльомбуму ацетатом, у темний колір.

4. Тіоли, порівняно зі спиртами, мають підвищену кислотність і дають комплексні солі з іонами важких металів. Таку саму реакцію дають також тіоаміди і деякі тіони. В утворенні комплексів беруть участь неподілені електронні пари сульфуру.



Ця ж реакція лежить в основі кількісного визначення мерказолілу методом непрямої алкаліметрії.

МЕТОДИКА. а) 0,01 г мерказолілу розчиняють в 1 мл води, додають 2 краплі розчину аргентуму нітрату — утворюється білий осад, нерозчинний у воді й надлишку нітратної кислоти;

б) розчиняють 10 мг етіонаміду (2-етилпіридин-4-карботіоамід) у 5 мл метанолу і додають 5 мл розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л — випадає темно-коричневий осад.

Прикладом для ідентифікації тіосполук може бути і меркурію (II) ацетат.

МЕТОДИКА. Розчиняють 20 мг меркаптопурину в 20 мл 96 %-вого етанолу, нагрівають до 60 °С і додають 1 мл розчину меркурію (II) ацетату в 96 %-вому етанолі — утворюється білий осад.

Досить часто для ідентифікації тіосполук застосовують реакцію з солями купруму (II).

МЕТОДИКА: а) розчиняють 0,1 мл димеркаптолу ((*R,S*)-2,3-димеркаптопропанол-1) у 5 мл води і додають 2 мл розчину купруму (II) сульфату — утворюється синьо-чорний осад, який швидко переходить у темно-сірий;

б) розчиняють 0,1 г моносольфіраму в суміші 0,15 мл розчину купруму (II) сульфату і 5 мл 96 %-вого етанолу й випарюють на водяному нагрівнику досуха; залишок розчиняють у хлороформі — з'являється жовто-коричнєве забарвлення.

5. Неподілені електронні пари сульфуру надають сполучі здатність утворювати комплекси, зокрема з калію тетраїодбісмутатом (реактивом Драгендорфа).

МЕТОДИКА. До 5 мг карбімазолу (етил-3-метил-2-тіоксо-4-імідазоліно-1-карбоксилат) додають 0,05 мл розведеного розчину калію йодбісмутату — утворюється яскраво-червоне забарвлення.

2.20. СУЛЬФОКИСЛОТИ, СУЛЬФАМИДИ

Сульфокислоти — органічні сполуки загальної формули $R-SO_3H$, належать до числа найбільш сильних органічних кислот.

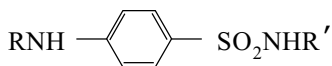
Сульфаміди — похідні сульфокислот, у яких гідроксильну групу заміщено на залишок аміну або аміду. Вони мають загальну формулу $R-SO_2NH-R'$.

1. Як і інші сірковмісні органічні сполуки, сульфокислоти й сульфаміди ідентифікують за реакцією на сульфат-іон після мінералізації з сумішню для спікання.

2. Оскільки обидва класи сполук проявляють кислотні властивості, ідентифікують їх також за реакцією з солями важких металів.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину хініфону (1 : 1000) додають 5 мл розчину барію хлориду — випадає жовтий осад, розчинний у 2 мл розведеної хлороводневої кислоти.

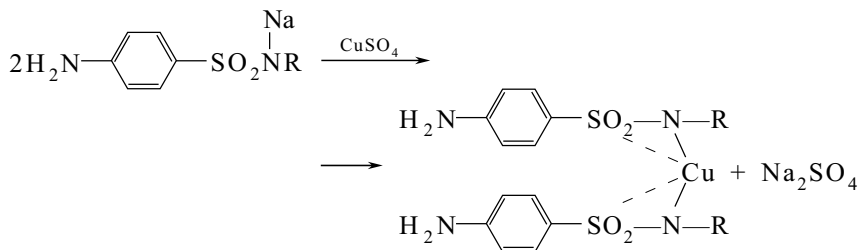
Найбільш численну групу похідних сульфамідів, які застосовуються в хіміотерапії, становлять похідні *n*-амінобензолсульфаміду (сульфаніламіду), утворені шляхом заміщення в ньому атомів гідрогену аміно- або сульфамідної групи:



Їх хімічні властивості визначаються, головним чином, реакціями цих груп.

Наявність первинної ароматичної аміногрупи зумовлює реакції утворення азобарвника, основ Шиффа з альдегідами, галогенопохідних (див. аміни 2.13).

Наявність сульфамідної групи зумовлює реакції з солями важких металів, з яких найчастіше застосовують феруму (III) хлорид; кобальту (II) хлорид і купруму (II) сульфат (див. табл. 1.3):



МЕТОДИКА. 0,1 г речовини збовтують з 3 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л і фільтрують. Фільтрат розливають у три пробі-

**Кольорові реакції деяких лікарських речовин,
які містять сульфамідну групу з солями важких металів**

Речовина	Колір осаду або розчину		
	феруму (III) хлорид	кобальту (II) хлорид	купруму (II) сульфат
Стрептоцид	Жовтий розчин	Блакитний із синюватим відтінком розчин	Зеленуватий із блакитним відтінком розчин
Стрептоцид розчинний	Червонуватий розчин	Рожевий розчин	Блакитний із зеленуватим відтінком осаду
Сульфацил-натрій	Червонуватий розчин	Рожевий розчин	Блакитно-зеленуватий осад, який не змінюється при стоянні
Сульгін	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Блакитний розчин
Уросульфан	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Світло-зелений розчин
Норсульфазол	Світло-оранжевий осад	Бузковий осад, який швидко переходить у синьо-фіолетовий	Брудно-фіолетовий осад, що переходить у темно-ліловий
Етазол	Світло-оранжевий розчин	Рожевий розчин, білий осад	Трав'янисто-зелений осад, що переходить у чорний
Сульфадимезин	Світло-оранжевий розчин	Рожевувато-бузковий осад	Жовтувато-зелений, осад, що швидко переходить у коричневий
Сульфален	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Брудно-зелений осад, що поступово переходить у зеленувато-блакитний
Сульфамонотетоксин	Жовтий розчин	Рожево-малиновий розчин	Сірувато-зелений осад, не змінний протягом 30 хв
Сульфадиметоксин	Жовтий розчин	Яскраво-рожевий із ліловим відтінком осаду	Зелений осад
Сульфазин	Жовтий розчин	Бузковий осад	Брудно-зелений з жовтуватим відтінком осаду; через 5—7 хв забарвлення переходить у брудно-бузкове
Сульфапіридазин	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Трав'янисто-зелений осад
Фталазол	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Брудно-зеленувато-сірий осад
Фтазин	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Зеленувато-блакитний осад

рки і додають по 2—3 краплі розчинів феруму (III) хлориду; кобальту (II) хлориду; купрум (II) сульфату.

Кислотні властивості сульфамідної групи використовуються для кількісного визначення сполук цього ряду методами аргентометрії та алкаліметрії в ацетоновому середовищі з індикатором тимолфталеїн.

2.21. ФОСФОРОРГАНІЧНІ (ОРГАНІЧНІ ФОСФОРОВМІСНІ) СПОЛУКИ

Органічні сполуки фосфору ідентифікують, як правило, за реакцією на фосфат-іон після гідролізу або мінералізації.

Наприклад, фосфотіамін, розчинений у розведеній нітратній кислоті, дає характерну реакцію на фосфатну кислоту з розчином амонію молібдату. Кокарбоксилаза дає таку ж реакцію після 5 хв кип'ятіння з концентрованою нітратною кислотою, у результаті якого відбувається гідроліз речовини (див. фосфати 1.2.12, 3).

МЕТОДИКА. 0,1 г тіофосфаміду вміщують у колбу К'ельдаля місткістю 50 мл, додають 2 мл концентрованої сульфатної кислоти, 1 мл концентрованої нітратної кислоти і кип'ятять до знебарвлення розчину й видалення окислів азоту. Після охолодження додають 3 мл води й обережно нейтралізують концентрованим розчином амоніаку за лакмусом; 2 мл отриманого розчину, підкислені 1 мл розведеної нітратної кислоти, дають характерну реакцію на фосфати з розчином амонію молібдату.

Практично всі лікарські речовини мають у своєму складі сторонні домішки. Їх наявність може бути зумовлена такими причинами:

- недостатньою чистотою вихідних продуктів, які застосовуються при синтезі або вилученні з сировини;
- утворенням побічних продуктів у процесі синтезу;
- екстракцією сторонніх речовин із рослинної сировини;
- екстракцією катіонів металів із матеріалу реакторів або намолом робочого органу млинів;
- розкладом лікарської речовини при неправильному зберіганні або забрудненні продуктами розкладу таропакувальних матеріалів.

Залежно від характеру та властивостей домішки можуть бути поділені на дві групи:

- за характеристикою ступеня очистки препарату;
- за впливом на фармакологічну дію.

У кожній окремій фармакопейній статті (далі — монографії) наводиться перелік показників, за якими встановлюється чистота лікарської речовини (зовнішній вигляд, розчинність, температура плавлення або кипіння, забарвленість і мутність розчину та ін.).

Невідповідність навіть одному з показників, закладених у нормативно-технічній документації, свідчить про недоброякісність лікарської речовини.

Г л а в а 3

ВИЗНАЧЕННЯ ЗАБАРВЛЕНOSTІ ТА МУТНОСТІ

Лікарські речовини можуть бути забруднені домішками, поява яких зумовлена зміною їх фізичних та хімічних властивостей під впливом вологості, світла, кисню, вуглекислого газу та інших чинників навколишнього середовища.

Наявність домішок найчастіше викликає зміну забарвлення розчинів лікарських речовин або розчинності у воді та інших розчинниках. Контроль за прозорістю розчинів лікарських речовин регламентується вказівками загальної фармакопейної статті та монографій. Ступінь мутності визначають порівнянням рідини або розчину, що досліджується, з розчинником або еталонами. Як еталон використовують, наприклад, суспензії, що утворюються в результаті реакції водних розчинів гідразину сульфату та гексаметилентетраміну. Таких еталонів, з якими порівнюють ступінь мутності, може бути, наприклад, чотири. Розчин вважається прозорим, якщо при його розгляданні неозброєним оком не спостерігається наявність нерозчинених часток. Порівняння проводять із розчинником. Спостереження здійснюють у світлі, що проходить через розчин, на темному фоні.

Для визначення ступеня мутності забарвлених рідин частину рідини, що досліджується, фільтрують і вміщують до компаратора, а поруч ставлять пробірку з нефільтрованою рідиною. За нею ставлять пробірку з розчинником, а за пробіркою з фільтрованою рідиною по черзі вміщують пробірки з еталонами. Вибирають той, який має однаковий ступінь мутності з нефільтрованою рідиною.

У разі визначення припустимої межі забарвлених домішок порівняння проводять з еталонами забарвленості. Приготування еталонів наведено у відповідній загальній фармакопейній статті.

Для приготування вихідних розчинів використовуються кобальту (II) хлорид, калію дихромат, купруму (II) сульфат, феруму (III) хлорид, які розчиняють у розчині сульфатної кислоти 0,1 моль/л.

Змішуванням вихідних розчинів у певних співвідношеннях готують основні розчини. З основних розчинів при необхідності готують еталони, з якими порівнюють забарвлення досліджуваної рідини. Таблиці приготування еталонних розчинів наводяться у відповідній фармакопейній статті або додатку. Порівняння забарвленості рідин здійснюють у відбитому світлі на білому фоні. Безбарвними вважаються рідина, яка за забарвленням не відрізняється від води, і розчин речовини, який за забарвленням не відрізняється від відповідного розчинника.

При визначенні ступеня забарвленості й мутності розчинів для порівняння беруть однакові об'єми еталону та рідини, що досліджується (5—10 мл). Пробірки, у яких проводиться визначення, повинні бути одного діаметра та виготовлені з однакового скла.

Г л а в а 4

ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТНОСТІ, ЛУЖНОСТІ ТА pH СЕРЕДОВИЩА

Невідповідність лікарської речовини за цими показниками може бути наслідком присутності домішок більш кислотного або основного характеру, ніж сама речовина.

Подібні домішки можуть утворюватися при отриманні або зберіганні лікарських засобів (домішка мінеральних кислот, продуктів гідролізу, вплив лужності скла, поглинання речовиною вуглекислого газу з повітря і т. ін.).

Контроль кислотності, лужності, pH середовища регламентується відповідним розділом монографій та може здійснюватися різними способами:

- за зміною забарвлення кислотно-основних індикаторів (pH-індикаторів);
- кислотно-основним титруванням;
- визначенням величини pH за методом, наведеним у загальній фармакопейній статті «Визначення pH». Таке визначення є обов'язковим, наприклад, для всіх ін'єкційних розчинів.

Г л а в а 5

ВИЗНАЧЕННЯ ДОМІШОК ІОНІВ

У фармакопейному аналізі існують два методи визначення вмісту домішок:

1. Порівняння зі стандартом. При цьому застосовується порівняння інтенсивності забарвлення або помутніння, які утворюються за однакових умов у розчині, що досліджується, та еталонному (стандартному) розчині.

2. Визначення межі відсутності забарвлення або помутніння. При цьому про наявність або відсутність домішок судять за відповідним позитивним або негативним результатом хімічної реакції на дану домішку в розчині певної концентрації.

Для визначення домішок використовують реакції з високою чутливістю та специфічністю.

Чутливість реакції виражається мінімальною кількістю речовини (іона), яка може бути визначена з допомогою цього реагенту за певних умов проведення реакції.

Специфічними є реакції, які дозволяють знаходити малі кількості речовини в присутності інших сполук. Специфічність здебіль-

шого залежить від вибору реагенту та оптимальних умов проведення реакції.

Для визначення допустимої межі вмісту домішок застосовують еталонні розчини з точно відомою концентрацією іона, що визначається.

Розчини для дослідження готують за методиками, зазначеними у відповідних монографіях. Вміст лікарської речовини в цих розчинах розраховують так, щоб за наявності в них гранично можливої кількості домішки її масова частка в досліджуваному та еталонному розчинах була однаковою. Завдяки цьому якісні дослідження мають кількісне значення.

У практиці фармакопейного аналізу іноді доводиться визначати допустиму межу вмісту домішки без зазначення концентрації розчину, що досліджується. У цьому випадку для розрахунків використовують формулу:

$$C = \frac{100 \cdot C_{\text{ет}}}{A}, \quad (2.1)$$

де C — концентрація розчину речовини, що аналізується, %;

$C_{\text{ет}}$ — концентрація еталонного розчину, %;

A — допустимий фармакопейною статтею (ФС), або монографією, вміст домішки, %.

Допустиму межу вмісту домішки в 1 мл розчину субстанції, що досліджується, виготовленому за методикою відповідної монографії, розраховують за формулою:

$$X = \frac{C \cdot m}{100 \cdot V}, \quad (2.2)$$

де C — гранично допустимий (за ФС) вміст домішки в лікарській речовині, %;

m — маса наважки лікарської речовини, г;

V — об'єм розчинника, використаного для розчинення лікарської речовини, мл.

Методики для визначення домішок іонів, які найчастіше зустрічаються в лікарських речовинах (Cl^- , SO_4^{2-} , Ca^{2+} , Fe^{3+} та ін.), як правило, наводять у загальній фармакопейній статті «Випробування на чистоту та допустимі межі вмісту домішок». У цій же статті наводять методику приготування еталонних розчинів та їх концентрацію.

При визначенні чистоти лікарських речовин треба суворо дотримуватися таких загальних зауважень:

1. Вода та всі реактиви мають бути вільними від іонів, на вміст яких проводять дослідження.

2. Пробірки, у яких проводять дослідження, повинні бути безбарвними та однакового діаметра.
3. Наважки для виготовлення еталонних розчинів відважують з точністю до 0,001 г.
4. Еталонні розчини (друге або третє розведення, наприклад Б і В) виготовляють безпосередньо перед застосуванням.
5. Спостереження муті та опалесценції розчинів проводять у світлі, що проходить через розчин на темному фоні, а забарвлення — при денному відбитому світлі на матово-білому фоні.
6. Додавання реактивів до досліджуваного та еталонного розчинів мають проводитися одночасно і в однакових кількостях.
7. У випадку, коли у відповідній фармакопейній статті, або монографії, вказано, що у цій концентрації розчину не повинна визначатися та чи інша домішка, діють таким чином. До 10 мл розчину, що досліджується, додають усі реактиви, крім основного. Потім розчин розливають у дві пробірки. До однієї з них додають основний реактив і обидва розчини порівнюють між собою. Між ними не повинно бути помітної різниці.

5.1. ДОСЛІДЖЕННЯ НА ХЛОРИДИ

Розчини хлоридів, залежно від їх концентрації, утворюють з розчином аргентуму нітрату в нітратнокислому середовищі білий сирнистий осад, білу муть або опалесценцію:



Гранична чутливість реакції — 0,0001 мг хлор-іона в 1 мл розчину.

Підкислення іншими кислотами не дозволяється, оскільки в цьому випадку можуть утворитися нерозчинні солі аргентуму.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 0,5 мл нітратної кислоти, 0,5 мл розчину аргентуму нітрату, перемішують і через 5 хв порівнюють з еталонним розчином (10 мл), у який додано таку ж кількість реактивів, як і в розчин, що досліджується.

5.2. ДОСЛІДЖЕННЯ НА СУЛЬФАТИ

Розчини сульфатів, залежно від їх концентрації, утворюють із розчинами солей барію (BaCl_2 , $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$) білий осад або муть, які не зникають від додавання розведеної хлороводневої кислоти:



Реакцію проводять у середовищі розведеної хлороводневої кислоти, щоб запобігти утворенню осадів інших аніонів II аналітичної групи.

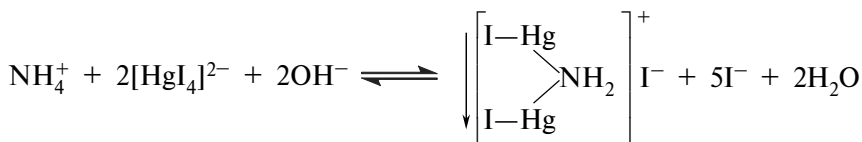
Гранична чутливість реакції — 0,003 мг сульфат-іона в 1 мл розчину.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти, 1 мл розчину барію хлориду, перемішують і через 10 хв порівнюють з еталоном (10 мл), до якого додано таку ж кількість реактивів, як і в розчин, що досліджується.

5.3. ДОСЛІДЖЕННЯ НА СОЛІ АМОНІЮ

Залежно від властивостей лікарської речовини та допустимої концентрації домішки солей амонію її визначення проводиться одним із двох методів.

Метод I. Ґрунтується на здатності солей амонію утворювати з реактивом Несслера (лужний розчин калію тетраїодмеркурату (II)) жовто-бурий осад або жовте забарвлення залежно від концентрації:



Гранична чутливість реакції — 0,0003 мг іона амонію в 1 мл розчину.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 0,15 мл реактиву Несслера, перемішують і через 5 хв порівнюють з етальонним розчином (10 мл), що містить таку ж кількість реактивів, як і розчин, що досліджується.

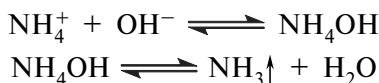
У лікарських речовинах, які містять лужноземельні та важкі метали, визначення проводять після розчинення в мінімальній кількості води і додавання 2 мл розчину натрію гідроксиду та 2 мл розчину натрію карбонату. Розчин розбавляють водою до необхідної концентрації, збовтують і фільтрують. Визначають домішки в 10 мл фільтрату за основною методикою.

У лікарських речовинах, які містять понад 0,03 % домішки феруму, визначення проводять після його зв'язування в безбарвний комплекс з натрію-калію тартратом:



МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 2 краплі розчину натрію гідроксиду та 3 мл 20 %-вого розчину натрію-калію тартрату. Одержаний розчин перемішують, додають 0,15 мл реактиву Несслера та порівнюють з еталонним розчином.

Метод II. Ґрунтується на здатності солей амонію під дією натрію гідроксиду виділяти амоніак, який визначають за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



Гранична чутливість реакції — 0,003 мг іона амонію в 1 мл розчину.

МЕТОДИКА. 5 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, вносять у конічну колбу місткістю 25 мл, додають 5 мл розчину натрію гідроксиду. Колбу накривають вологим червоним лакмусовим папірцем та годинниковим склом і нагрівають на водяному нагрівнику впродовж 5 хв.

5.4. ДОСЛІДЖЕННЯ НА СОЛІ КАЛЬЦІУ

Розчини солей кальцію з розчином амонію оксалату утворюють білий дрібнокристалічний осад, нерозчинний в оцтовій кислоті, але легко розчинний у хлороводневій та нітратній кислотах:



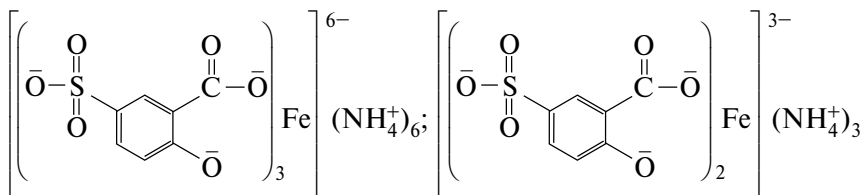
Реакцію проводять у середовищі амоніачного буфера.

Гранична чутливість реакції — 0,0035 мг іона кальцію в 1 мл розчину.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 1 мл розчину амонію хлориду, 1 мл розчину амоніаку та 1 мл розчину амонію оксалату. Розчин перемішують і через 10 хв порівнюють з еталоном, який складається з 10 мл еталонного розчину В іона кальцію і такої ж кількості реактивів, які додані до розчину лікарської речовини, що досліджується.

5.5. ДОСЛІДЖЕННЯ НА СОЛІ ФЕРУМУ

Для визначення домішки іонів феруму, незалежно від ступеня окиснення, застосовують розчин сульфосаліцилової кислоти, яка утворює з ними в амоніачному середовищі жовто-коричневий ферилсульфосаліцилатний комплекс:



Гранична чутливість реакції — 0,00005 мг іона феруму в 1 мл розчину.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 2 мл розчину сульфосаліцилової кислоти та 1 мл розчину амоніаку і через 5 хв порівнюють з еталонним розчином Б іонів феруму (10 мл), до якого додано таку ж кількість реактивів, як і до розчину, що досліджується.

При визначенні домішки феруму в сполуках магнію роблять так само, як зазначено вище, але перед додаванням розчину амоніаку до розчину лікарського засобу додають 0,5 мл розчину амонію хлориду, щоб запобігти утворенню осаду магнію гідроксиду.

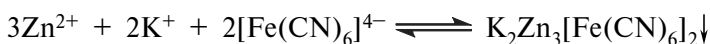
При визначенні домішок феруму в солях алюмінію застосовують розчин натрію гідроксиду, у якому алюмінію гідроксид розчиняється.

МЕТОДИКА. До розчину лікарського засобу, приготовленого, як зазначено у відповідній монографії, додають 5 мл розчину сульфосаліцилової кислоти і 2 мл розчину натрію гідроксиду і порівнюють з еталонним розчином Б іонів феруму (10 мл), до якого додають таку ж кількість реактивів, як і до розчину, що досліджується.

Визначення солей феруму в органічних сполуках проводять після спалювання наважки лікарського засобу в концентрованій сульфатній кислоті. Залишок після спалювання обробляють 2 мл концентрованої хлороводневої кислоти при нагріванні на водяному нагрівнику і додають 2 мл води. Якщо потрібно, одержаний розчин фільтрують, фільтр промивають 3 мл води. Розчин разом із промивними водами нейтралізують концентрованим розчином амоніаку, доводять об'єм розчину водою до 10 мл. Далі чинять, як зазначено вище.

5.6. ДОСЛІДЖЕННЯ НА СОЛІ ЦИНКУ

Домішку іонів цинку визначають за утворенням білого осаду або муті при взаємодії з розчином калію гексацианоферату (II):



Гранична чутливість реакції — 0,001 мг цинк-іона в 1 мл розчину.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 2 мл хлороводневої кислоти, 5 крапель розчину калію фероціаніду і через 10 хв порівнюють з еталонним розчином В іона цинку (10 мл), до якого додають таку ж кількість реактивів, як і до розчину, що досліджується.

Проведенню досліджень заважає наявність солей феруму (III). Його вплив усувається додаванням амонію гідроксиду, котрий утворює з солями феруму осад гідроксиду $\text{Fe}(\text{OH})_3$, який відфільтровують. Солі цинку залишаються у фільтраті у вигляді розчинних цинкатів $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$.

У разі появи в розчині, що досліджується, синього забарвлення необхідно спочатку відділити іони феруму. Для цього до такого розчину, нагрітого до кипіння, додають розчин амоніаку до виразного запаху, суміш фільтрують. У фільтраті визначають домішку цинку.

5.7. ДОСЛІДЖЕННЯ НА СОЛІ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

При визначенні домішки солей важких металів як модельний іон відкривають іон плюмбуму (II), оскільки він за хімічними властивостями дуже близький до інших важких металів.

Розчини солей плюмбуму (II) залежно від концентрації дають із розчином натрію сульфїду чорний осад або буре забарвлення розчину:



Реакцію проводять у середовищі оцтової кислоти.

Гранична чутливість реакції — 0,0005 мг плюмбум-іона в 1 мл розчину.

МЕТОДИКА. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 1 мл розведеної оцтової кислоти, 2 краплі розчину натрію сульфїду, перемішують і через 1 хв порівнюють з 1 мл еталонного розчину іона плюмбуму, розбавленого 9 мл води, до якого додано таку ж кількість реактивів, як і до розчину, що досліджується.

Спостереження забарвлення проводять по осі пробірок діаметром близько 1,5 см, розміщених над білою поверхнею.

У порівнюваних розчинах допустима лише слабка опалесценція від сірки, що може виділитися з натрію сульфїду.

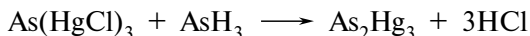
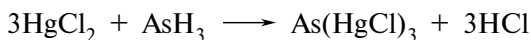
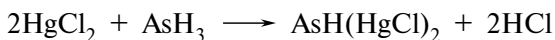
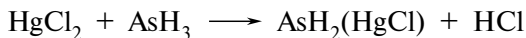
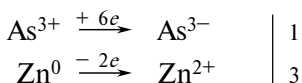
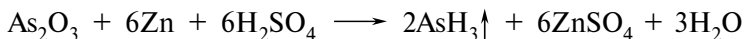
При визначенні важких металів у зольному залишку органічних лікарських засобів його обробляють гарячим розчином амонію

ацетату, водою та фільтрують. Домішку важких металів визначають у фільтраті звичайним методом. Іони феруму визначенню не заважають, оскільки основні феруму ацетати, що утворилися, залишаються на фільтрі.

5.8. ДОСЛІДЖЕННЯ НА АРСЕН

Якщо в монографії немає спеціальної вказівки, то дослідження треба проводити за методом I.

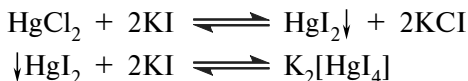
Метод I. Сполуки арсену під дією цинку та хлороводневої або сульфатної кислоти відновлюються до арсину, який із меркурію дихлоридом утворює сполуки, забарвлені від жовтого до оранжевого кольору, а після обробки розчином калію йодиду набувають бурвато-коричневого кольору:



Мінімальна кількість арсену, яка може бути виявлена за цим методом — 0,0005 мг.

МЕТОДИКА. У колбу, в якій знаходиться попередньо підготовлена лікарська речовина, додають від 10 до 12 крапель розчину плюмбуму дихлориду, 2 г гранульованого цинку (який не містить арсену) і відразу закривають її пробкою зі вставленою в неї верхньою частиною приладу. Вміст колби обережно збовтують і залишають на 1 год. При цьому температура реакційної суміші не повинна перевищувати 40 °С.

Паралельно в другому такому ж приладі проводять контрольний дослід з усіма реактивами та додаванням 0,5 мл еталонного розчину арсену. Через 1 год смужку паперу, оброблену розчином меркурію дихлориду, вміщують у розчин калію йодиду для більш чіткого проявлення забарвлення та видалення надлишку меркурію дихлориду:

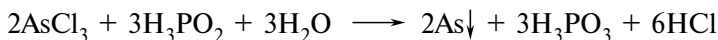
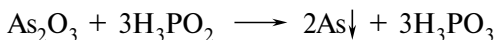


Через 10 хв розчин калію йодиду зливають, смужку паперу ретельно промивають декілька разів водою методом декантації в тій же склянці та висушують між аркушами фільтрувального паперу.

Метод II. Грунтується на відновленні сполук арсену до металічного арсену. Як відновник застосовують розчин натрію гіпофосфіту, підкислений хлороводневою кислотою:



При нагріванні металічний арсен, який утворюється, спостерігають у вигляді бурого осаду або побуріння:



Якщо до охолодженої реакційної суміші додати ефір і перемишати, арсен збирається на межі двох рідин у вигляді бурої плівки.

Метод також застосовують для визначення селену (червоне забарвлення), телуру (коричневе забарвлення) або домішки арсену в лікарських речовинах, які мають у своєму складі бісмут, ртуть, меркурій, аргентум, сульфід та сульфід.

Гранична чутливість реакції — 0,01 мг арсену в 10 мл реакційної суміші.

МЕТОДИКА. Наважку лікарської речовини (підготовлену згідно з вимогами монографії) вносять у пробірку, додають 5 мл розчину натрію гіпофосфіту, вміщують у киплячий водяний нагрівник і нагрівають протягом 15 хв.

У розчині, що досліджується, не повинно спостерігатися ні побуріння, ні утворення бурого осаду.

У разі побуріння або утворення бурого осаду в пробірку після охолодження додають 3 мл води, 5 мл ефіру і ретельно збовтують. При наявності арсену на межі рідин утворюється бура плівка.

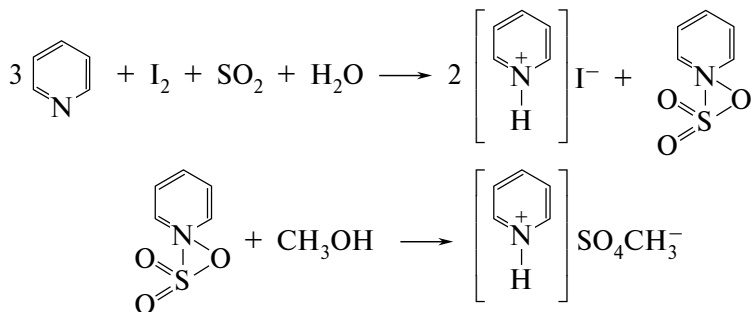
5.9. ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕТКИХ РЕЧОВИН І ВОДИ

Визначення летких речовин і води проводиться такими методами:

1. Термічний метод — метод висушування. Точну наважку речовини вміщують у бюкс і висушують до постійної маси (умови висушування вказані у відповідній монографії). Постійна маса вважається досягнутою, якщо два послідовних зважування після 1 год висушування дають різницю, яка не перевищує 0,0005 г. Визначення вологи, якщо температуру не зазначено, проводиться при 100—105 °С.

2. Об'ємний метод (метод дистиляції) — метод Діна—Старка. Відгонку води здійснюють за допомогою органічних розчинників (толуол, ксилол, бензол, чотирихлористий вуглець), з якими вода дає азеотропні суміші. Потім вимірюють об'єм води у відгоні.

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



Метод дозволяє визначити сумарний вміст як вільної, так і кристалізаційної води в органічних та неорганічних лікарських речовинах. Реактиви і розчини, які використовуються в цьому методі, необхідно зберігати в умовах, що запобігають поглинанню атмосферної вологи.

Визначення води за методом К. Фішера проводять таким чином: точну наважку лікарського засобу, що містить приблизно від 0,03 до 0,05 г води, вміщують у суху колбу місткістю 100 мл, у яку попередньо додають 5 мл метилового спирту. Перемішують 1 хв і титрують реактивом К. Фішера, додаючи його при наближенні до кінцевої точки по 0,1—0,05 мл.

Кінець титрування може бути визначений як візуально за зміною забарвлення від жовтого до червоно-коричневого, так і електронетричним титруванням «до повного припинення струму».

Паралельно титрують 5 мл метилового спирту (контрольний дослід).

Вміст води, %, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(V - V_k) \cdot T \cdot 100}{m}, \quad (2.3)$$

де V — об'єм реактиву К. Фішера, витраченого на титрування в основному досліді, мл;

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

m — наважка лікарського засобу, г;

T — титр реактиву К. Фішера.

Г л а в а 6

ГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ

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

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

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

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

$$X = \frac{\text{маса речовини, що визначається} \cdot 100}{\text{маса наважки}} \quad (3.1)$$

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

$$F = \frac{a \cdot \text{молекулярна маса речовини, що визначається}}{b \cdot \text{молекулярна маса зваженого продукту}}, \quad (3.2)$$

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

Таким чином, у загальному вигляді формула розрахунку відсоткового вмісту лікарської речовини буде мати вигляд:

$$X = \frac{\text{маса речовини, що визначається} \cdot F \cdot 100}{\text{маса наважки}}. \quad (3.3)$$

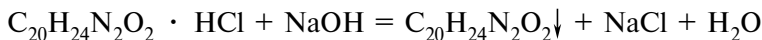
Головною перевагою гравіметричного методу аналізу є його висока точність, хоча в кожному окремому випадку ступінь точності залежить від багатьох чинників — розчинності осаду, спільного осадження та ін. Найвища точність гравіметричного методу у випадку, коли вміст речовини, що визначається, перевищує 1 %. Помилка в цьому випадку в межах 0,2—0,4 %.

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

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

ВИЗНАЧЕННЯ ХІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

Осаджують основу хініну за допомогою розчину натрію гідроксиду:



Основу екстрагують за допомогою хлороформу; хлороформний шар відділяють, хлороформ відганяють. Залишок висушують і зважують.

Розрахунок проводять за формулою (3.3), але додають перерахунок на суху речовину: $100/(100 - B)$, де B — масова частка вологи, %.

У даному випадку:

$$F = \frac{\text{М.м.}(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl})}{\text{М.м.}(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)} = \frac{396,92}{356,94} = 1,112.$$

МЕТОДИКА. Близько 0,5 г речовини (точну наважку) вміщують у ділильну лійку місткістю 100 мл, розчиняють у 20 мл води, додають 5 мл розчину натрію гідроксиду і виділену основу екстрагують хлороформом 1 раз 20 мл і 3 рази по 10 мл. Хлороформний екстракт переносять в іншу ділильну лійку, промивають водою 2 рази по 10 мл. Дають рідині добре розшаруватися й обережно зливають хлороформний шар крізь змочений хлороформом фільтр,

що містить 1,5—2 г безводного натрію сульфату. Фільтр і натрію сульфат промивають 20 мл хлороформу, приєднуючи його до основного розчину. Хлороформ відганяють на водяному нагрівнику, до залишку додають 2 мл абсолютного спирту, спирт відганяють досуха теж на водяному нагрівнику. Залишок сушать при 100—105 °С до постійної маси. Маса залишку помножена на 1,112 відповідає кількості хініну гідрохлориду у взятій наважці.

Г л а в а 7

ТИТРИМЕТРИЧНІ (ОБ'ЄМНІ) МЕТОДИ АНАЛІЗУ

Титриметричний (або об'ємний) аналіз базується на визначенні кількісного вмісту речовини за кількістю використаного стандартного розчину.

Титриметричні методи застосовуються у фармацевтичному аналізі найширше, оскільки вони не потребують великих затрат часу, зручні й забезпечують достатній ступінь точності.

Стандартні розчини, які застосовують для титрування, мають назву титрованих. Найчастіше концентрацію титрованих розчинів виражають через молярність і титр.

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

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

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

Для порівняння: 1 л розчину йоду 0,01 моль/л згідно з діючою АНД містить 1,269 г йоду (УЧ=1/2 I₂), а за Європейською фармакопеєю в 1 л розчину йоду 0,01 моль/л міститься 2,54 г йоду.

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

Титр титранту за речовиною, що визначається, — це виражена в грамах маса речовини, що визначається, яка реагує з 1 мл титрованого розчину (розмірність — г/мл).

Титр за речовиною, що визначається, розраховують за формулою:

$$T = \frac{M \cdot E}{1000}, \quad (3.4)$$

де M — молярність титрованого розчину, моль/л;

E — молярна маса еквівалента речовини, що визначається, г/моль.

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

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

Коефіцієнт поправки (K) показує, у скільки разів концентрація виготовленого розчину відрізняється від теоретичної. Допускається коефіцієнт поправки в межах від 0,98 до 1,02.

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

Головною умовою точності титриметричного визначення є додавання титрованого розчину в кількості, хімічно еквівалентній кількості речовини, що визначається. Момент титрування, у який досягається ця умова, називається *точкою еквівалентності*. Щоб на практиці визначити точку еквівалентності, необхідно зафіксувати зміну якої-небудь фізичної властивості (забарвлення розчину, електродний потенціал, електропровідність та ін.) системи в цій точці або поблизу неї. Точка, у якій ці зміни стають помітними, має назву *кінцевої точки титрування*.

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

Найчастіше кінцеву точку титрування фіксують за зміною забарвлення розчину або індикатору.

За способом проведення розрізняють методи прямого, зворотного і непрямого (посереднього, замісникового) титрування.

Пряме титрування базується на безпосередньому вимірюванні об'єму титрованого розчину, витраченого на взаємодію з речовиною, що визначається.

Розрахунок вмісту речовини проводять за формулою, %:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m}, \quad (3.5)$$

- де V — об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;
 K — коефіцієнт поправки;
 T — титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;
 m — маса наважки речовини, що визначається, г.

Зворотне титрування застосовують, коли реакція між речовиною, що визначається, та титрованим розчином проходить повільно, однак, до кінця; коли визначають леткі речовини та в деяких інших випадках. При зворотному титруванні вимірюють два об'єми: об'єм титрованого розчину I, який реагує з речовиною, що визначається, і додається в надлишку, та об'єм титрованого розчину II, яким надлишок розчину I відтитровують.

Розрахунок вмісту речовини, %, проводять за різницею між об'ємами:

$$X = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{m}, \quad (3.6)$$

- де V_1 — об'єм титрованого розчину I, мл;
 V_2 — об'єм титрованого розчину II, мл;
 K_1, K_2 — коефіцієнти поправки;
 T — титр розчину I за речовиною, що визначається, г/мл;
 m — маса наважки речовини, що визначається, г.

Непрямі (посередні) методи титрування (або титрування за замісником) застосовують для речовин, які не можуть кількісно прореагувати з титрованим розчином. При непрямих методах титрування відтитровують продукт, який виділяється в еквівалентній кількості при взаємодії речовини, що визначається, з якою-небудь третьою речовиною. Результат непрямого титрування так само, як і прямого, розраховують за формулою (3.5).

В окремих випадках при виконанні титриметричного визначення необхідне проведення контрольного досліду. Якщо в методиці немає особливих указівок, контрольний дослід полягає в точному відтворенні методики, але без додавання речовини, що визначається. Контрольний дослід необхідний для одержання більш точних результатів при визначеннях, пов'язаних з реакціями, які перебігають повільно (частіше при зворотному титруванні), при застосуванні стандартних розчинів сильних окисників, летких речовин та в деяких інших випадках.

Об'єм титрованого розчину, який прореагував з речовиною, розраховують:

- а) при прямому титруванні за різницею ($V - V_k$);
- б) при зворотному титруванні за різницею ($V_k - V$),

де V — об'єм титрованого розчину, витраченого в основному досліді;

V_k — об'єм титрованого розчину, витраченого в контрольному досліді.

7.1. МЕТОДИ ОСАДЖЕННЯ. АРГЕНТОМЕТРІЯ

Методи осадження базуються на утворенні при титруванні малорозчинних речовин, які випадають в осад. Для кількісних розрахунків за цими методами необхідно визначити об'єм титранту, який витрачається на повне осадження речовини, що визначається.

В аналітичній хімії відомо багато реакцій, які супроводжуються утворенням осадів. Однак, на практиці можуть застосовуватися тільки ті з них, які відповідають таким вимогам:

1. Осад повинен бути практично нерозчинним (добуток розчинності $DP = 10^{-9}$).

2. Утворення осаду має відбуватися швидко.

3. Реакції осадження повинні перебігати кількісно згідно зі стехіометрією хімічного рівняння.

4. Має бути можливість вибору індикатору до відповідної реакції осадження.

5. Результати титрування не повинні помітно спотворюватися явищами адсорбції. Поблизу точки еквівалентності допускається повільне додавання титранту та інтенсивне перемішування для усунення впливу адсорбції.

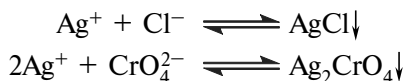
Найбільшою мірою цим умовам відповідають реакції утворення осадів ряду аніонів із солями аргентуму, на яких базується аргентометрія. За цим методом визначають хлорид-, бромід-, йодид-, тіоціанат-іони.

Визначення точки еквівалентності проводиться візуально за допомогою індикаторів або потенціометрично. В аргентометрії застосовуються індикатори, які утворюють забарвлений осад, забарвлений комплекс або ж адсорбційні індикатори.

Залежно від того, який індикатор використовується, аргентометричне титрування поділяють на декілька методів, основними з яких є методи Мора, Фольгарда, Фаянса і Кольгофа.

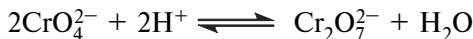
7.1.1. МЕТОД МОРА

Метод дозволяє кількісно визначати хлориди та броміди. Індикатором є калію хромат, який з надлишковою краплею аргентуму нітрату утворює цегляно-червоний осад аргентуму хромату. Застосування калію хромату як індикатору в цьому методі ґрунтується на тому, що розчинність аргентуму хромату значно вища від розчинності аргентуму хлориду чи броміду. Тому спочатку відбувається випадіння аргентуму броміду і хлориду, а вже після їх повного осадження — хромату:



Умови титрування:

1. Середовище, близьке до нейтрального (рН 6,3—10,0). У кислому середовищі індикатор перетворюється в дихромат:



Дихромат-іон не може бути індикатором через високу розчинність $\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. При рН > 10,0 можливе протікання реакції:



2. Поблизу точки еквівалентності необхідно титрувати повільно при сильному перемішуванні для посилення десорбції галогенід-іонів з поверхні осаду.

Метод Мора не дозволяє визначити йодид-іони внаслідок сильної адсорбції індикатору на поверхні осаду аргентуму йодиду. Забарвлення з'являється до настання моменту еквівалентності й сам момент еквівалентності спостерігається не чітко.

ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ (КАЛІЮ) ХЛОРИДУ

МЕТОДИКА. Близько 1 г речовини (точна наважка) розчиняють у воді в мірній колбі місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину до мітки; 5 мл одержаного розчину розбавляють водою до об'єму 40 мл і титрують розчином аргентуму нітрату 0,1 моль/л до оранжево-жовтого забарвлення (індикатор — калію хромат).

$E = M \cdot m$; 1 мл розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л відповідає 0,007456 г калію хлориду і 0,005844 г натрію хлориду, яких повинно бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту натрію (калію) хлориду, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot V_{\text{мк}} \cdot 100}{m \cdot V_{\text{н}}}, \quad (3.7)$$

- де V — об'єм розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л, витраченого на титрування натрію (калію) хлориду, мл;
 K — коефіцієнт поправки до молярності розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л;
 T — титр розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л за натрію (калію) хлоридом, г/мл;
 $V_{\text{МК}}$ — об'єм мірної колби, мл;
 $V_{\text{п}}$ — об'єм піпетки, мл;
 m — маса наважки натрію (калію) хлориду, г.

7.1.2. МЕТОД ФОЛЬГАРДА

Він базується на осадженні хлоридів, бромідів, йодидів надлишком стандартного розчину аргентуму нітрату з подальшим його відтитруванням стандартним розчином амонію роданіду (амонію тіоціанату).

Як індикатор у методі Фольгарда використовують іон феруму (III), який вводиться у розчин у вигляді залізо-амонієвого галуну.

Застосування феруму (III) як індикатору базується на його здатності утворювати з роданід-іонами у водних розчинах комплексну сполуку криваво-червоного кольору:



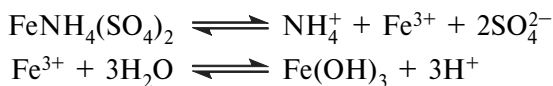
Іони аргентуму утворюють з роданід-іонами важкорозчинну сполуку:



Розрахунки показують, що утворення комплексу феруму з роданід-іонами почнеться тільки після повного осадження катіонів аргентуму у вигляді аргентуму роданіду, а потім зайва крапля розчину амонію роданіду буде реагувати з іоном феруму (III), забарвлюючи розчин у червоний колір.

Умови титрування:

1. Середовище повинно бути кислим, що необхідно для пригнічення гідролізу іона феруму (III), оскільки індикатор — це сіль, утворена слабкою основою і сильною кислотою:



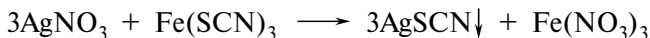
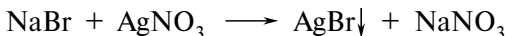
Продукт гідролізу — феруму (III) гідроксид червоно-бурого кольору — заважає точному визначенню точки еквівалентності. Для пригнічення гідролізу розчини підкислюють нітратною кислотою.

2. При титруванні іонів аргентуму амонію роданідом перша зміна забарвлення розчину відбувається приблизно за 1 % до моменту еквівалентності, що пов'язано з адсорбцією осадам аргентуму роданіду іонів аргентуму. Для прискорення їх десорбції з поверхні осаду необхідне енергійне перемішування розчину в кінці титрування.

З метою економії розчину аргентуму нітрату застосовують *непрямий метод Фольгарда*. Точну наважку солі галогеніду розчиняють у воді, підкислюють нітратною кислотою, додають 1 мл розчину залізо-амонієвого галуни й 0,1 мл розчину амонію роданіду 0,1 моль/л. Виникає криваво-червоне забарвлення:



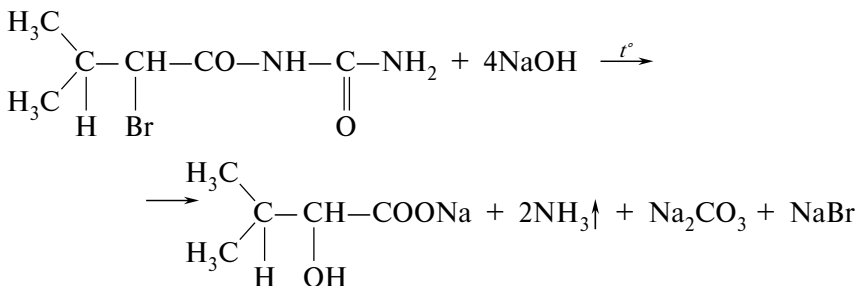
Розчин титрують розчином аргентуму нітрату 0,1 моль/л. Спочатку реагує галогенід, а після досягнення моменту еквівалентності надлишкова крапля титранту реагує з ферумом (III) роданідом, внаслідок чого розчин знебарвлюється:



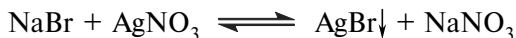
Розрахунок кількісного вмісту галогеніду, %, проводять за формулою (3.6), віднімаючи від об'єму аргентуму нітрату, який пішов на титрування, доданий об'єм амонію роданіду.

ВИЗНАЧЕННЯ БРОМІЗОВАЛУ

Оскільки атом бром у молекулі бромізовалу ковалентно зв'язаний, його попередньо переводять в іонний стан кип'ятінням з лугом:



Потім зворотним титруванням визначають натрію бромід:



МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) вміщують у конічну колбу місткістю 250 мл, додають 20 мл розчину натрію гідроксиду 1 моль/л і нагрівають на киплячому водяному нагрівнику зі зворотним холодильником упродовж 15 хв. Після охолодження розбавляють 50 мл води, додають 15 мл розведеної нітратної кислоти, 25 мл розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л, енергійно перемішують і надлишок аргентуму нітрату відтитрують розчином амонію роданіду 0,1 моль/л (індикатор — залізо-амоніевий галун).

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = M \cdot m$; 1 мл розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л відповідає 0,02231 г бромізовалу, якого в субстанції має бути не менше 97 %.

Розрахунок кількісного вмісту бромізовалу, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V_k - V) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m}, \quad (3.8)$$

де V_k — об'єм розчину амонію роданіду 0,1 моль/л, витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;

V — об'єм розчину амонію роданіду 0,1 моль/л, витраченого на титрування в досліді з наважкою, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності 0,1 моль/л розчину амонію роданіду;

T — титр розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л за бромізовалом, г/мл;

m — маса наважки бромізовалу, г.

7.1.3. МЕТОД ФАЯНСА

Ним передбачається використання для аргентометричного титрування адсорбційних індикаторів при визначенні хлорид-, бромід- та йодид-іонів.

Адсорбційні індикатори — це слабкі органічні кислоти, які дисоціюють за схемою:



Найчастіше як адсорбційні індикатори використовують флуоресцеїн, еозин, натрію еозинат, бромфеноловий синій та ін.

У процесі титрування галогенід-іонів іонами аргентуму формуються осадки галогенідів аргентуму, які схильні до утворення колоїдів:



Поки не досягнуто моменту еквівалентності, колоїдні частинки галогенідів аргентуму адсорбують галогенід-іони, які є в надлишку, і набувають негативного заряду. Негативно заряджені частинки осаду притягують до себе іони протилежного заряду: $\downarrow[(\text{AgI})\text{I}^-]\text{K}^+$.

У момент еквівалентності, який співпадає з ізоелектричною точкою, осад не буде мати заряду.

Перша ж надлишкова краплина розчину аргентуму нітрату створює в розчині надлишок іонів аргентуму, які починають адсорбуватися на осаді аргентуму йодиду, надаючи осаді позитивного заряду: $\downarrow[(\text{AgI})\text{Ag}^+]\text{NO}_3^-$. Як протиіони поряд з нітрат-іонами будуть також адсорбуватися забарвлені аніони індикатору: $\downarrow[(\text{AgI})\text{Ag}^+]\text{Ind}^-$. Це призведе до зміни забарвлення поверхні осаду, що свідчить про необхідність припинити титрування.

Умови титрування:

1. Титрування ведуть при значенні рН, яке визначено для кожного адсорбційного індикатору, наприклад: із флуоресцеїном у нейтральному або слабокислому середовищі, з еозином — у кислому при рН = 2.

2. Оскільки адсорбція іонів індикатору відбувається на поверхні осаду, то вигідно, щоб вона була якомога більшою. Особливо розгалужену поверхню мають колоїдні розчини. Тому титрування з адсорбційними індикаторами краще вести, якщо осад хоча б частково знаходиться у вигляді колоїдних часток.

Щоб запобігти коагуляції колоїдного розчину, до нього додають захисні колоїди (антикоагулянти): декстрин або крохмаль.

Методом Фаянса з бромфеноловим синім визначають кількісний вміст хлоридів, бромідів і йодидів. При спільній присутності титрується вся сума галогенідів.

Методом Фаянса з еозинамом натрію визначають йодиди. Цьому не заважають хлориди, але заважають броміди.

ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ (КАЛІЮ) ЙОДИДУ

МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка), попередньо висушеної при 110 °С протягом 4 год, розчиняють у 30 мл води, додають 1,5 мл розведеної оцтової кислоти, 5 крапель 0,1 %-вого розчину натрію еозинату і титрують розчином аргентуму нітрату 0,1 моль/л до переходу забарвлення осаду від жовтого до рожевого.

$E = M. m.$; 1 мл розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л відповідає 0,01660 г калію йодиду, якого у висушеній субстанції повинно бути

не менше 99,5 %, або 0,01499 г натрію йодиду, котрого в субстанції повинно бути не менше 99 %.

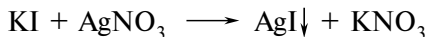
Розрахунок кількісного вмісту натрію (калію) йодиду, %, проводять за формулою (3.5).

7.1.4. МЕТОД КОЛЬТГОФА

На практиці досить часто доводиться стикатися з необхідністю визначати одні галогеніди в присутності інших. Метод Кольтгофа дозволяє визначити йодиди в присутності хлоридів і бромідів. Відомо, що крохмаль утворює комплекс із йодом, забарвлений у синій колір, лише в присутності йодид-іонів, а при зникненні з розчину йодид-іонів відбувається руйнування комплексу і знебарвлення:



Розчин, що досліджується, титрують розчином аргентуму нітрату 0,1 моль/л до зникнення синього забарвлення:



МЕТОДИКА. До розчину натрію або калію йодиду додають 20—30 мл води, 1 краплю розчину калію йодату 0,1 моль/л, 2 мл розчину крохмалю і по краплях розведenu сульфатну кислоту до появи синього забарвлення.

П р и м і т к и. Визначенню йодидів за методом Кольтгофа не заважають хлориди. При наявності бромідів необхідно перед додаванням сульфатної кислоти додати до розчину 5 мл 10 %-вого розчину амонію карбонату.

Визначення точки еквівалентності при аргентометричному титруванні можна проводити також різними інструментальними методами, у тому числі потенціометрично. У цьому випадку в розчин, що титрують, занурюють електрод, потенціал якого визначається концентрацією або іонів аргентуму, або іонів галогеніду. У точці еквівалентності відбувається різка зміна концентрації цих іонів і, відповідно, потенціалу електрода, що свідчить про закінчення титрування.

Таким чином, електрод виконує функцію індикатору, тому й називається індикаторним.

7.2. КОМПЛЕКСОНОМЕТРІЯ

Комплексонометрія — титриметричний метод, який базується на реакціях комплексоутворення іонів металів із комп-

лексонами. Комплексами називають поліамінополікарбоніві кислоти та їх солі, які належать до полідентатних хелатоутворюючих сполук.

Комплекси здатні утворювати з дво-, три-, чотиривалентними металами, незалежно від їх валентності, у простому стехіометричному співвідношенні 1 : 1 стійкі, добре розчинні у воді комплексні сполуки.

Найчастіше для титрування застосовують динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА, трилон Б, комплексон III).

Точку еквівалентності в комплексонометричному титруванні можна встановлювати за допомогою фізичних методів (потенціометричний, амперометричний та ін.), однак на практиці віддають перевагу візуальному індикаторному способу, як найбільш простому, зручному та швидкому. Індикатори, які використовують у комплексонометрії, називають металоіндикаторами. Металоіндикатори — це органічні барвники, які утворюють з іонами металів інтенсивно забарвлені комплекси, колір яких відрізняється від забарвлення вільного індикатору. Треба звернути увагу, що більшість індикаторів здатні приєднувати або віддавати протони, змінюючи при цьому забарвлення. Тому металохромні індикатори є водночас рН-індикаторами. У зв'язку з цим застосування їх у комплексонометрії можливе тільки при певному значенні рН (у тій області, де конкуруюча реакція з протонами відсутня).

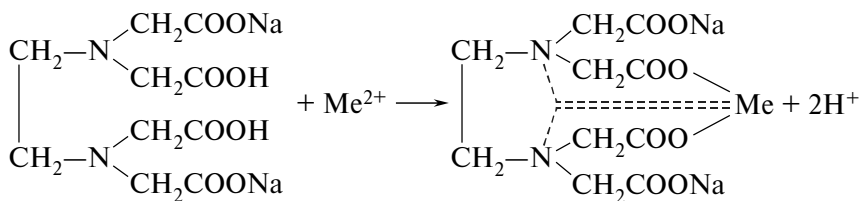
Однією з умов комплексонометрії є вимога, щоб комплекс металу з індикатором був менш міцним, ніж із трилоном Б.

До металоіндикаторів, які найчастіше застосовуються в аналітичній практиці, можна віднести кислотний хром темно-синій, кислотний хром чорний, пірокатехіновий фіолетовий, ксиленовий оранжевий та ін. Більшість із металоіндикаторів у розчинах нестійкі й зберігаються тільки протягом декількох днів. Застосовуються суміші їх із сухим натрію або калію хлоридом у співвідношенні 1 : 200. Така суміш стійка тривалий час. Для титрування застосовують 20—30 мг приготованої суміші на 100 мл розчину, що титрується.

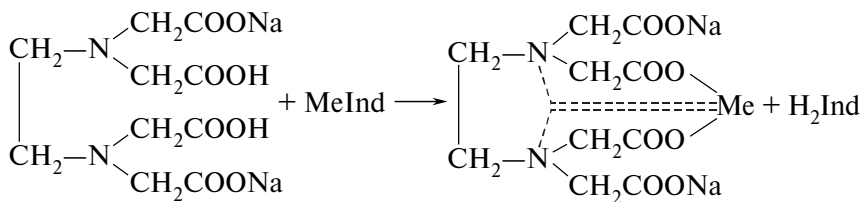
Під час комплексонометричного визначення до розчину, який містить катіон, що визначається, при суворому дотриманні відповідного значення рН додають невелику кількість потрібного індикатору. Утворюється порівняно стійка, добре розчинна у воді забарвлена сполука:



При титруванні трилоном Б спочатку утворюється комплекс з вільними іонами металу, що визначається:



Коли всі вільні іони металу відтитровано, настає руйнування комплексу індикатору з металом — починається перехід забарвлення. У момент еквівалентності відбувається повне руйнування забарвленого металоіндикаторного комплексу, індикатор звільняється і розчин набуває кольору вільного індикатору:



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

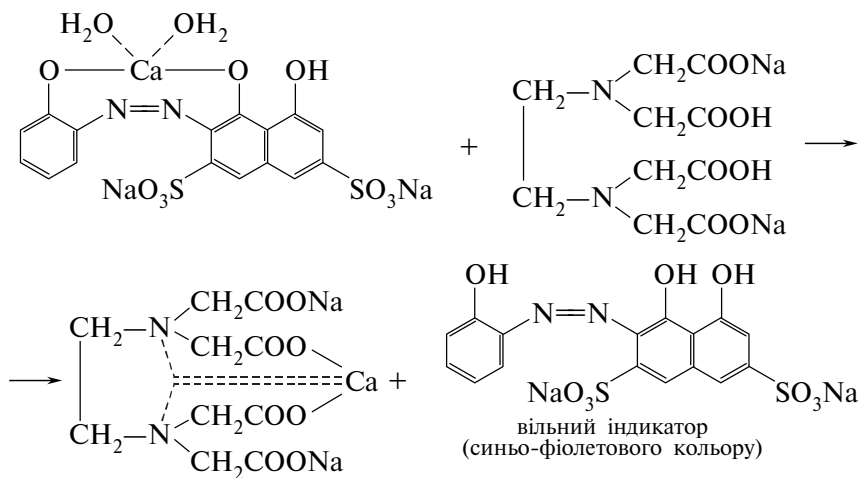
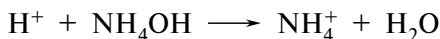
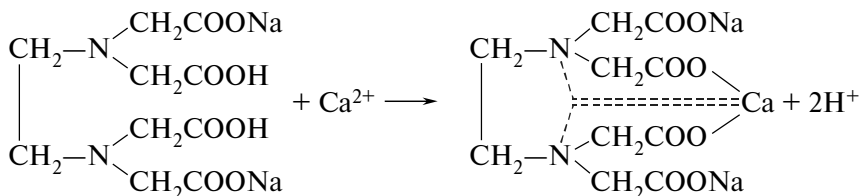
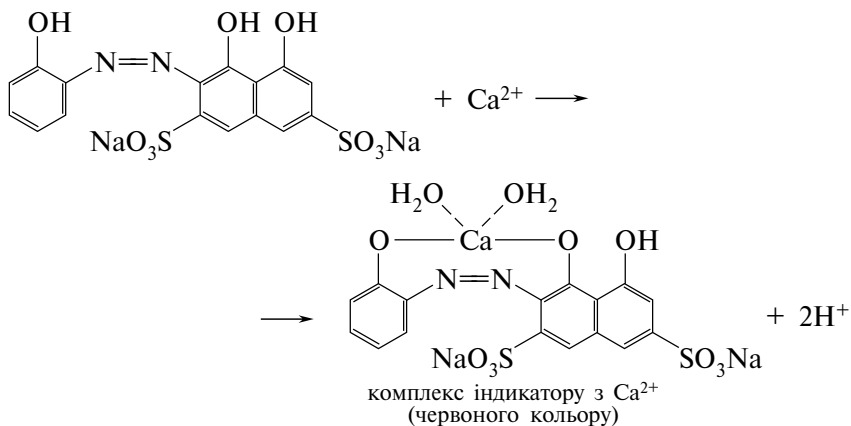
При зворотному титруванні надлишок трилону Б, який не вступив у реакцію з металом, що визначається, відтитровують при необхідному значенні рН з відповідним індикатором розчином солі цинку, магнію або ін. Способом зворотного титрування визначають іони Pb^{2+} , Hg^{2+} , As^{3+} та ін.

ВИЗНАЧЕННЯ КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ

МЕТОДИКА. Близько 0,8 г субстанції (точна наважка), зваженої в закритому бюксі, розчиняють у воді, переносять у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки та старанно перемішують. До 25 мл приготованого розчину додають 5 мл амоніачного буферного розчину (рН 9,5—10,0), 7 крапель розчину кислотного хром темно-синього (або 20—30 мг сухої індикаторної суміші) та титрують розчином трилону Б 0,05 моль/л від червоного до синьо-фіолетового забарвлення.

$E = M. m.$; 1 мл розчину трилону Б 0,05 моль/л відповідає 0,01095 г кальцію хлориду, кількісний вміст якого в субстанції має бути не менше 98 %.

У процесі титрування відбуваються такі реакції:



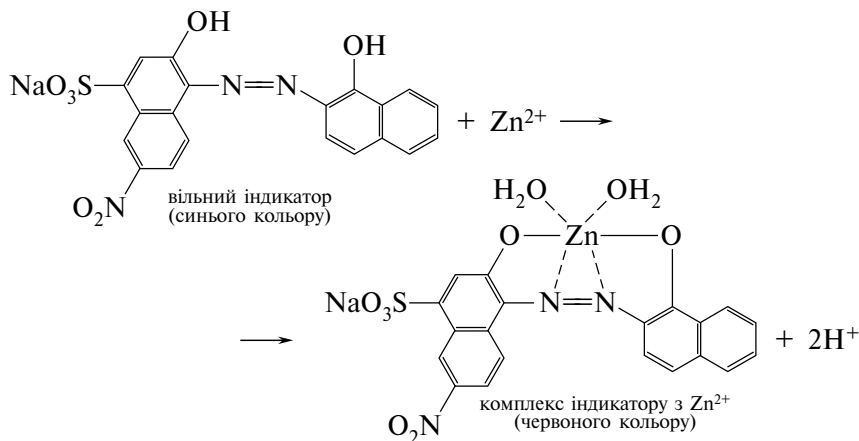
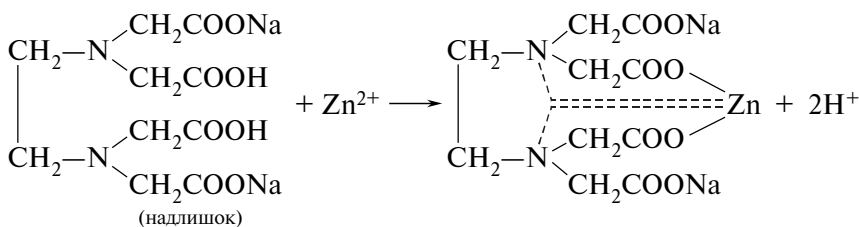
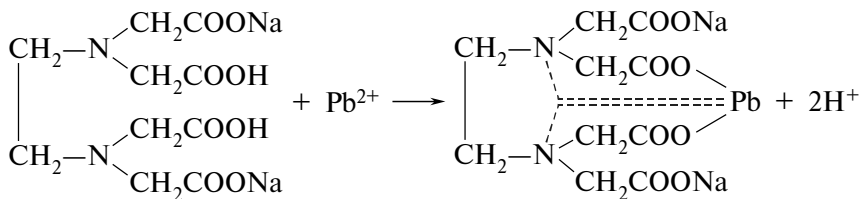
Розрахунок кількісного вмісту кальцію хлориду, %, проводять за формулою (3.7).

ВИЗНАЧЕННЯ ПЛЮМБУМУ (II) ОКСИДУ

МЕТОДИКА. Близько 0,2 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 5 мл концентрованої нітратної кислоти. До розчину додають 50 мл розчину трилону Б 0,05 моль/л, 10 мл амоніачного буферного розчину і 0,1 г індикаторної суміші кислотного хром чорного спеціального, перемішують до розчинення і титрують розчином цинку сульфату 0,05 моль/л до переходу синього забарвлення в червоне.

$E = M. m.$; 1 мл розчину трилону Б 0,05 моль/л відповідає 0,01116 г плюмбуму оксиду, кількісний вміст якого в субстанції не менше 99 %.

У процесі титрування відбуваються такі реакції:



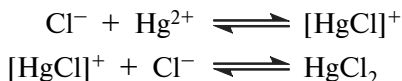
Розрахунок кількісного вмісту плюмбуму (II) оксиду, %, проводять за формулою (3.6).

7.3. МЕРКУРИМЕТРІЯ

Меркуриметрія належить до методів комплексонометричного титрування з використанням неорганічних лігандів. Метод ґрунтується на утворенні малодисоційованих сполук з катіоном ртуті (II) Hg^{2+} .

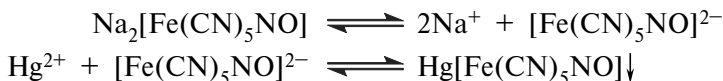
Меркуриметрія дозволяє визначати лікарські речовини, які містять галогенід-іони.

Як стандартні розчини застосовують розчини ртуті (II) нітрату $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ або ртуті (II) перхлорату $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. При цьому відбуваються такі реакції:

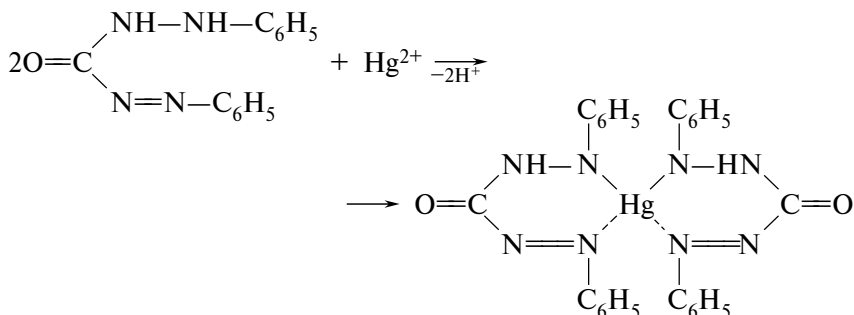


При кількісному визначенні хлоридів і бромідів титруванням розчинами солей ртуті (II) як індикатори використовують натрію нітропрусид або дифенілкарбазон.

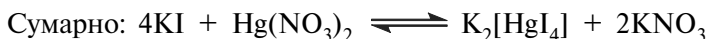
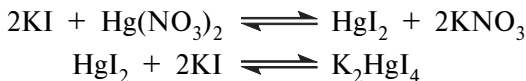
Натрію нітропрусид [натрій пентаціанід нітрозил ферат (III)] з катіонами ртуті (II) утворює білий осад:



При використанні дифенілкарбазону забарвлення розчину змінюється від жовто-червоного до рожево-фіолетового:



Під час визначення йодидів у процесі титрування утворюється безбарвний комплекс калію тетраїодмеркурату K_2HgI_4 :



Надлишкова крапля титранту реагує з комплексом — комплекс руйнується і випадає осад ртуті (II) йодиду червоного кольору; таким чином, використання індикатора при титруванні йодидів не потрібне:



Молярна маса еквівалента в цьому випадку дорівнює двом молекулярним масам: $E = 2M.м.$

Переваги меркуриметричного методу:

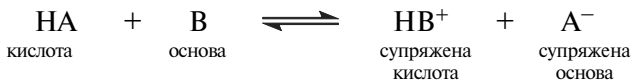
1. Титрування галогенідів у кислому середовищі.
2. Багато іонів, які заважають визначенню при використанні методів Мора і Фольгарда, у даному випадку не впливають на результат аналізу.
3. Не застосовуються дорогі та дефіцитні солі аргентуму.
4. Сполуки ртуті (II) легко регенеруються.

7.4. КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Згідно з найбільш визнаною теорією кислот і основ — протолітичною теорією Бренстеда і Лоурі — кислотно-основні реакції здійснюються за рахунок переносу протона від кислоти до основи. Інакше кажучи, кислота є донором, а основа — акцептором протонів.

Кислота й основа, які відрізняються вмістом протона, називаються *супряженими*, наприклад: H_2O і OH^- ; NH_4^+ і NH_3 ; CH_3COOH і CH_3COO^- .

Метод кислотно-основного титрування ґрунтується на реакціях кислотно-основної взаємодії, які в загальному вигляді можна подати так:

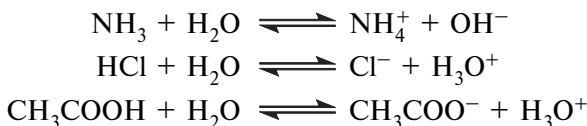


Кислоти (нейтральні молекули, катіони або аніони) можуть віддавати протон розчиннику або протонкоординуючій основі, при цьому у водних розчинах утворюється іон гідроксонію H_3O^+ або в загальному випадку онієвий іон. Чим сильніша донорна кислота, тим слабша відповідна акцепторна основа.

Сила кислоти або основи значною мірою залежить від кислотно-основних властивостей розчинника. У будь-якому розчиннику найсильнішою кислотою є сольватований протон — іон ліолію, а

найсильнішою основою — іон ліату (аніон розчинника). Так, у водному розчині найсильнішою кислотою є іон гідроксонію H_3O^+ , а найсильнішою основою — іон гідроксилу OH^- ; у рідкому амоніаку найсильніша кислота — іон амонію NH_4^+ , а найсильніша основа — амід-іон NH_2^- ; у льодяній оцтовій кислоті найсильніша основа — ацетат-іон CH_3COO^- , а найсильніша кислота — іон ацетонію $\text{CH}_3\text{COOH}_2^+$.

Розчинення багатьох речовин можна подати як реакцію утворення супражених кислоти й основи:



Сила кислоти у водному розчині визначається тим, наскільки повно вона віддає протони молекулам води, а сила основи — наскільки повно вона акцептує протони молекул води.

Реакція між хлороводневою кислотою та водою протікає практично до кінця, тому хлороводнева кислота належить до класу сильних кислот. Сильними кислотами у водних розчинах є хлорна, йодоводнева, бромоводнева, хлороводнева, сульфатна та нітратна.

Оцтова кислота реагує з водою меншою мірою, тому вважається слабкою.

Сила кислоти або основи оцінюється константою дисоціації, яка є окремим випадком константи рівноваги, і виражається для кислот рівнянням:

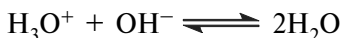
$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]},$$

а для основ:

$$K_b = \frac{[\text{BH}^+][\text{OH}^-]}{[\text{B}]}.$$

Чим більша константа дисоціації, тим більша сила кислоти або основи.

У випадку водних розчинів реакцію нейтралізації можна подати так:



При титруванні розчинів сильних кислот сильними основами і сильних основ сильними кислотами в точці еквівалентності середовище нейтральне. Після досягнення точки еквівалентності спостерігається різка зміна (стрибок) рН, яку можна зафіксувати або інструментальними методами (наприклад, потенціометричним), або візуально за допомогою кислотно-основних індикаторів.

Кислотно-основні індикатори за своєю природою, як правило, слабкі органічні кислоти або основи; при відщепленні або приєднанні протона їх забарвлення змінюється, що дає змогу використовувати ці сполуки для фіксування кінцевої точки титрування. Найчастіше для аналізу лікарських речовин застосовують ряд кислотно-основних індикаторів (див. табл. 3.1).

Різниця в інтервалах рН переходу забарвлення різних індикаторів дозволяє для кожного конкретного випадку підібрати індикатор таким чином, щоб інтервал переходу забарвлення індикатору знаходився в межах значень рН, які співпадають зі стрибком кривої титрування.

При цьому слід пам'ятати, що кислотно-основне титрування сильно розведених розчинів призводить до значного зменшення стрибка титрування і, як наслідок, ускладнює фіксацію точки еквівалентності.

З тієї ж причини знижується точність визначення при титруванні слабких кислот або основ. При K_a (K_b) $\geq 10^{-8}$ зміни рН у кінцевій точці титрування настільки малі, що зафіксувати їх із достатньою точністю неможливо.

У ряді випадків для більш чіткого визначення кінця титрування застосовують контрольний розчин, який має у своєму складі таку саму кількість індикатору та 1—2 краплі титранту (наприклад, при титруванні барбіталу в спирто-водному середовищі).

Наведені далі методи можна розглядати як окремі випадки кислотно-основного титрування у водному середовищі.

7.4.1. ТИТРУВАННЯ КИСЛОТ (АЛКАЛІМЕТРІЯ)

ТИТРУВАННЯ СИЛЬНИХ КИСЛОТ

ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТИ ХЛОРОВОДНЕВОЇ

Хлороводнева кислота належить до сильних кислот, тому підбір індикатору не викликає труднощів: для цього можна рекомендувати метиленовий оранжевий, перехід забарвлення якого лежить у кислому середовищі:



Таблиця 3.1

Інтервали рН і зміна кольору індикаторів

Назва	Інтервал рН переходу кольору	Зміна кольору
Метилловий фіолетовий	0,1—1,5	Жовтий — зелений
Малахітовий зелений	0,1—2,0	Жовтий — зеленкувато-блакитний
Крезоловий червоний	0,2—1,8	Червоний — жовтий
Крезоловий пурпуровий	1,2—2,8	Рожево-червоний — жовтий
Тимоловий синій	1,2—2,8	Червоний — жовтий
Тропеолін 00	1,4—3,2	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
Метилловий червоний	4,2—6,2	Червоний — жовтий
Лакмоїд	4,4—6,2	Червоний — синій
Алізариновий червоний С	4,6—6,0	Жовтий — пурпурово-червоний
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 -Нафтолфталейн	7,4—6,8	Жовтувато-рожевий — зеленкувато-синій
Крезоловий пурпуровий	7,4—9,0	Жовтий — фіолетовий
Тимоловий синій	8,0—9,6	Жовтий — синій
Фенолфталейн	8,2—10,0	Безбарвний — яскраво-рожевий
Тимолфталейн	9,4—10,6	Безбарвний — синій
Алізариновий жовтий Р	10,0—12,0	Світло-жовтий — червоно-оранжевий
Малахітовий зелений	11,4—13,0	Зеленкувато-блакитний — безбарвний
Індигокармін	11,6—14,0	Синій — жовтий

МЕТОДИКА. У невелику конічну колбу з притертою пробкою наливають 10 мл води й точно зважують, потім додають 3 мл розчину кислоти хлороводневої, добре перемішують, закривають пробкою і знову точно зважують. Вміст колби титрують розчином натрію гідроксиду 1 моль/л до переходу рожевого забарвлення в оранжево-жовте (індикатор — метиловий оранжевий).

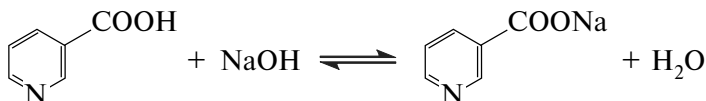
$E = M. м.$; 1 мл розчину натрію гідроксиду 1 моль/л відповідає 0,03646 г хлороводню, якого в субстанції повинно бути не менше 24,8 і не більше 25,2 %.

Розрахунок кількісного вмісту HCl, %, проводять за формулою (3.5).

ТИТРУВАННЯ СЛАБКИХ КИСЛОТ

ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТИ НІКОТИНОВОЇ

Оскільки водні розчини солей слабких кислот внаслідок гідролізу мають лужну реакцію середовища, для титрування слабких кислот більш придатні індикатори з переходом забарвлення в лужному середовищі, наприклад, фенолфталеїн:



МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) вміщують у конічну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 25 мл свіжопркип'яченої гарячої води і по охолодженні титрують розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л до рожевого забарвлення, що не зникає впродовж 1—2 хв (індикатор — фенолфталеїн).

$E = M. м.$; 1 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л відповідає 0,01231 г кислоти нікотинової, кількісний вміст якої в субстанції має бути не менше 99,5 % у перерахунку на суху речовину.

Розрахунок кількісного вмісту кислоти нікотинової, %, проводять за формулою (3.9).

ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТИ БЕНЗОЙНОЇ

Оскільки кислота бензойна у воді не розчиняється, наважку розчиняють у спирті. До того ж у спиртовому середовищі знижується ступінь гідролізу утвореної солі:



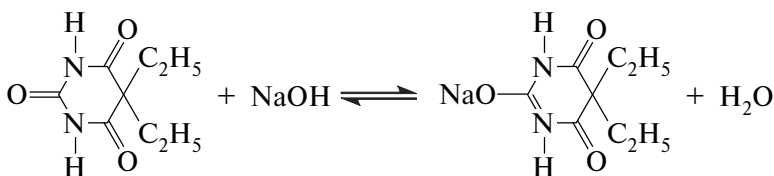
МЕТОДИКА. Близько 0,2 г субстанції (точна наважка) вміщують у 20 мл нейтралізованого за фенолфталеїном спирту і титрують з тим же індикатором розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л до рожевого забарвлення.

$E = M. м.$; 1 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л відповідає 0,01221 г кислоти бензойної, кількісний вміст якої в субстанції має бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту кислоти бензойної, %, проводять за формулою (3.5).

ВИЗНАЧЕННЯ БАРБІТАЛУ

Барбітал — дуже слабка кислота ($K_a = 1,3 \cdot 10^{-8}$), тому сіль, яка утворюється при його титруванні натрію гідроксидом, сильно гідролізується, що призводить до появи лужної реакції розчину раніше досягнення точки еквівалентності:



Використання спирту як розчинника для барбіталу, який не розчиняється у воді, дозволяє також деякою мірою пригнітити гідроліз.

Як індикатор використовують тимолфталеїн, перехід забарвлення якого (9,3—10,5) найбільше відповідає зміні рН у точці еквівалентності.

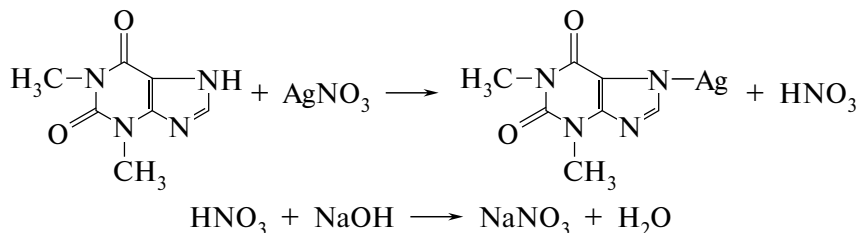
МЕТОДИКА. У дві однакові колби місткістю по 100 мл уміщують по 10 мл спирту, підлушеного за тимолфталеїном розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л до стійкого блакитного забарвлення. В одну з колб вносять близько 0,5 г субстанції (точна наважка), у другу додають 20 мл свіжопрочищеної охолодженої води. Одержаний розчин субстанції титрують розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л до одержання забарвлення, однакового з забарвленням контрольного розчину.

$E = M. м.$; 1 мл натрію гідроксиду 0,1 моль/л відповідає 0,01842 г барбіталу, кількісний вміст якого в субстанції має бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту барбіталу, %, проводять за формулою (3.5).

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕОФІЛІНУ

Дуже слабкі кислотні властивості теофіліну ($K_a = 1,7 \cdot 10^{-9}$) не дають можливості безпосередньо відтитрувати його лугом, тому використовують непряме титрування (за замісником). При взаємодії з аргентуму нітратом утворюється комплексна сіль теофіліну і виділяється еквівалентна кількість нітратної кислоти, яку й відтитровують натрію гідроксидом:



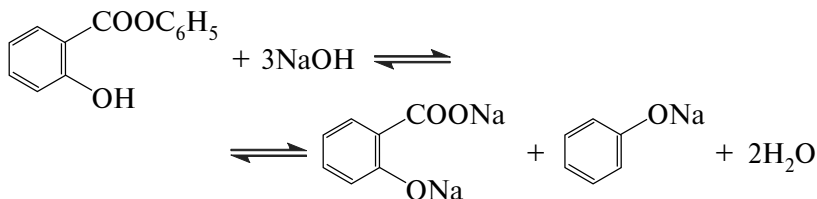
МЕТОДИКА. Близько 0,4 г попередньо висушеної речовини (точна наважка) розчиняють у 100 мл окропу (попередньо перевареного протягом 15 хв). До охолодженого розчину додають 25 мл розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л, 1—1,5 мл розчину фенолового червоного й титрують розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л до появи фіолетово-червоного забарвлення.

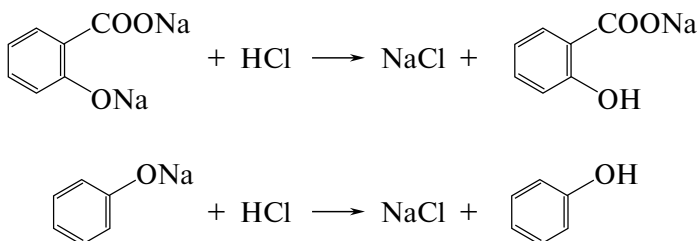
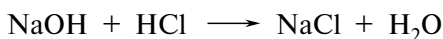
$E = M \cdot m$; 1 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л відповідає 0,01802 г теофіліну, якого у висушеній субстанції повинно бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту теофіліну, %, проводять за формулою (3.5).

ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНІЛСАЛІЦИЛАТУ

Карбоксильна група в молекулі фенілсаліцилату заблокована залишком фенолу, тому речовину попередньо омилюють точно вимірним об'ємом розчину натрію гідроксиду 0,5 моль/л. Надлишок його відтитровують розчином кислоти хлороводневої 0,5 моль/л. Індикатор — бромкрезоловий пурпуровий (pH = 5,5—6,8), який дозволяє відтитровувати не тільки надлишковий луг, але й луг, що зв'язаний із фенольними гідроксилами, не титруючи луг, зв'язаний із карбоксильною групою:





МЕТОДИКА. Близько 1 г субстанції (точна наважка) вміщують у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 25 мл розчину натрію гідроксиду 0,5 моль/л, приєднують зворотний холодильник і, зануливши колбу в киплячий водяний нагрівник, нагрівають до зникнення маслянистих крапель (1—1,5 год). Розчин охолоджують і надлишок лугу відтитрують розчином кислоти хлороводневої 0,5 моль/л до стійкого жовтого забарвлення (індикатор — бромкрезоловий пурпуровий).

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = M. m.$; 1 мл розчину натрію гідроксиду 0,5 моль/л відповідає 0,1071 г фенілсаліцилату, кількісний вміст якого в субстанції має бути не менше 99 %.

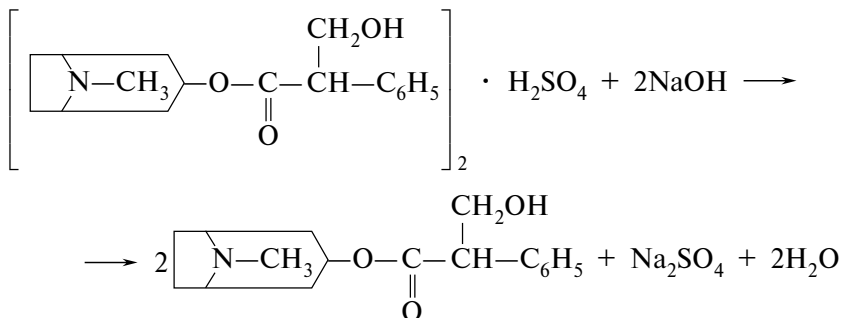
Розрахунок кількісного вмісту фенілсаліцилату, %, проводять за формулою (3.8).

ТИТРУВАННЯ СОЛЕЙ, УТВОРЕНИХ СИЛЬНИМИ КИСЛОТАМИ ТА СЛАБКИМИ ОСНОВАМИ

До цієї категорії належать солі, які часто зустрічаються серед лікарських речовин, утворені сильними мінеральними кислотами та органічними основами (хоча слід відзначити, що серед органічних основ зустрічаються досить сильні). Такі солі можна визначати алкаліметрично. Якщо сіль утворена дуже слабкою основою (папаверину гідрохлорид, дибазол), то титрування проводять у водно-спиртовому середовищі (спирт сприяє зниженню основності органічної основи, яка утворюється в процесі титрування). Якщо ж сіль утворена основою, сила якої достатня, щоб змінити забарвлення індикатора (атропіну сульфат, хініну гідрохлорид та ін.), то титрування проводять у присутності не лише спирту, а й органічного розчинника, який не змішується з водою (хлороформ, ефір та ін.). Основа, що виділилась, екстрагується органічним розчинником і, таким чином, не впливає на індикатор.

ВИЗНАЧЕННЯ АТРОПІНУ СУЛЬФАТУ

Атропіну сульфат утворено досить сильною основою ($K_b = 4,35$), тому титрування проводять у присутності спирто-хлороформної суміші:



МЕТОДИКА. Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 10 мл спирту, нейтралізованого за фенолфталеїном, додають 20 мл хлороформу й титрують розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л при сильному струшуванні до появи блідо-рожевого забарвлення водного шару (індикатор — фенолфталеїн).

$E = 1/2$ М.м.; 1 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л відповідає 0,03384 г безводного атропіну сульфату, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 99,3 %.

Розрахунок кількісного вмісту атропіну сульфату, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - B)}, \quad (3.9)$$

де V — об'єм розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л, витрачений на титрування, мл;

K — коефіцієнт поправки розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л;

T — титр розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л за атропіну сульфатом, г/мл;

m — маса наважки атропіну сульфату, г;

B — масова частка вологи атропіну сульфату, %.

7.4.2. ТИТРУВАННЯ ОСНОВ (АЦИДИМЕТРИЯ)

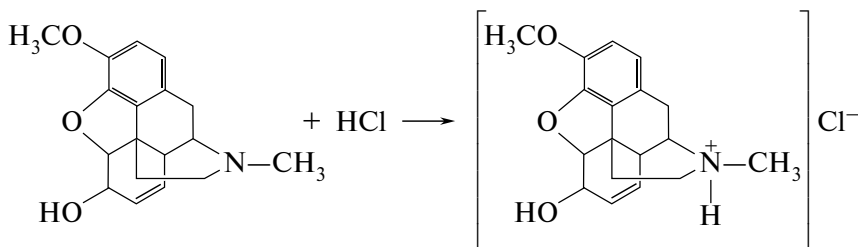
Ацидиметричні методи титрування у фарманалізі використовують для визначення органічних основ або солей, утворених сильними основами та слабкими кислотами. Титрантами є водні розчини сильних кислот — хлороводневої та сульфатної. Для ви-

значення слабких основ зазвичай підбирають індикатор з переходом забарвлення в кислотному середовищі: метиловий оранжевий, метиловий червоний та ін.

ТИТРУВАННЯ ОСНОВ

ВИЗНАЧЕННЯ КОДЕЇНУ

Титрування відбувається за реакцією:



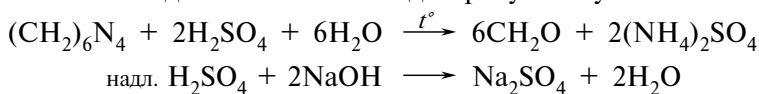
МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) розчиняють при слабкому нагріванні у 2 мл спирту, нейтралізованого за метиловим червоним, додають 20 мл тільки-но перевареної води і титрують розчином кислоти хлороводневої 0,1 моль/л до рожевого забарвлення (індикатор — метиловий червоний).

$E = M. m.$; 1 мл розчину кислоти хлороводневої 0,1 моль/л відповідає 0,02994 г кодеїну, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту кодеїну, %, проводять за формулою (3.9).

ВИЗНАЧЕННЯ ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМІНУ

Речовину гідролізують при кип'ятінні з сульфатною кислотою, після чого надлишок кислоти відтитрують лугом:



МЕТОДИКА. Близько 0,12 г субстанції (точна наважка) розчиняють у конічній колбі в 10 мл води, додають 50 мл сульфатної кислоти 0,1 моль/л; суміш кип'ятять на невеликому вогні протягом 30 хв і охолоджують. До охолодженої рідини додають 2 краплі розчину метилового червоного і надлишок сульфатної кислоти відтитрують розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л до жовтого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = 1/4 M. м.$; 1 мл розчину сульфатної кислоти 0,1 моль/л відповідає 0,003505 г гексаметилентетраміну, кількісний вміст якого має бути не менше 99 %.

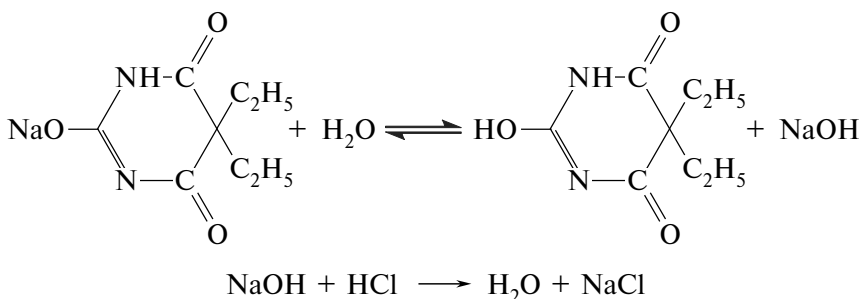
Розрахунок кількісного вмісту гексаметилентетраміну, %, проводять за формулою (3.8).

ТИТРУВАННЯ СОЛЕЙ, УТВОРЕНИХ СИЛЬНОЮ ОСНОВОЮ ТА СЛАБКОЮ КИСЛОТОЮ

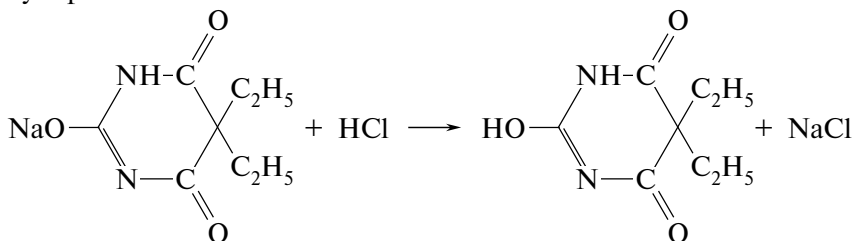
Солі, утворені сильними основами та слабкими кислотами, у водних розчинах гідролізуються з утворенням лужного середовища, що дозволяє відтитрувати їх кислотою.

ВИЗНАЧЕННЯ БАРБІТАЛ-НАТРІЮ

Титрування відбувається за реакцією:



Сумарно:



МЕТОДИКА. Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 30 мл тільки-но перевареної й охолодженої води і титрують розчином кислоти хлороводневої 0,1 моль/л до виникнення рожевого забарвлення (індикатор — метиловий оранжевий).

$E = M. м.$; 1 мл розчину кислоти хлороводневої 0,1 моль/л відповідає 0,02062 г барбітал-натрію, кількісний вміст якого повинен бути не менше 98,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту барбітал-натрію, %, проводять за формулою (3.5).

При наявності в субстанції вільного лугу від знайденого відсоткового вмісту барбітал-натрію віднімають вміст вільного лугу, помножений на коефіцієнт 5,15 (відношення молекулярної маси барбітал-натрію до молекулярної маси натрію гідроксиду).

ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ БЕНЗОАТУ

Оскільки бензойна кислота, що виділяється в процесі реакції, здатна вплинути на індикатор, титрування ведуть у присутності ефіру, який екстрагує утворену кислоту:



МЕТОДИКА. Близько 1,5 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 20 мл води в колбі з притертою пробкою місткістю 250 мл, додають 45 мл ефіру, 3—4 краплі змішаного індикатору (1 мл розчину метилового оранжевого й 1 мл розчину метиленового синього) і титрують розчином кислоти хлороводневої 0,5 моль/л до появи бузкового забарвлення водного шару. В кінці титрування вміст колби добре перемішують.

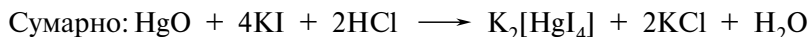
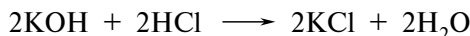
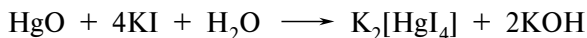
$E = M \cdot m$; 1 мл розчину кислоти хлороводневої 0,5 моль/л відповідає 0,07205 г натрію бензоату, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту натрію бензоату, %, проводять за формулою (3.9).

НЕПРЯМЕ АЦИДИМЕТРИЧНЕ ТИТРУВАННЯ (ЗА ЗАМІСНИКОМ)

ВИЗНАЧЕННЯ МЕРКУРІЮ ОКИСУ ЖОВТОГО

При взаємодії меркурію (II) оксиду з розчином калію йодиду утворюється розчинна комплексна сіль та луг, який відтитровують кислотою:



МЕТОДИКА. Близько 0,2 г субстанції (точна наважка) збовтують з 5 мл води, додають 2 г калію йодиду і знову збовтують до повного розчинення. Після цього додають ще 20 мл води і титрують розчином кислоти хлороводневої 0,1 моль/л до появи рожевого забарвлення (індикатор — метиловий червоний).

$E = 1/2M. м.$; 1 мл розчину кислоти хлороводнової 0,1 моль/л відповідає 0,01083 г меркурію окису, кількісний вміст якого повинен бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту меркурію окису жовтого, %, ведуть за формулою (3.5).

7.5. КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ В НЕВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі застосовується для кількісного визначення лікарських речовин, які є слабкими основами або кислотами ($K_{\text{дис}} < 1 \cdot 10^{-8}$), їх солей, а також речовин, які погано розчиняються у воді.

Під впливом різних розчинників властивості однієї і тієї ж речовини можуть різко змінюватися. Сила кислоти або основи визначається ступенем їх взаємодії з розчинником. Правильно підібраний неводний розчинник може посилювати основні або кислотні властивості слабкої основи або слабкої кислоти, що робить можливим їх кількісне визначення кислотно-основним титруванням.

За характером участі в кислотно-основному процесі всі розчинники поділяють на дві великі групи: апротонні та протолітичні.

Апротонні розчинники — це хімічні сполуки, молекули яких не іонізовані й не здатні ні віддавати, ні приєднувати протон. Вони не вступають у взаємодію з розчиненою речовиною (бензол, толуол, гексан, дихлоретан, хлороформ, тетрахлорметан). Апротонні розчинники часто додають до іонізуючих розчинників для пригнічення сольволізу (термін, який відповідає гідролізу у водному середовищі), що сприяє більш чіткому встановленню кінця титрування.

Протолітичні розчинники — це хімічні сполуки, здатні віддавати або приєднувати протони. Їх, у свою чергу, поділяють на три групи:

1. Амфіпротні розчинники, які можуть як віддавати, так і приєднувати протон (вода, одно- та багатоатомні спирти, інші сполуки). Їх використовують для титрування речовин як кислотного, так і основного характеру.

2. Протогенні, або кислі, розчинники, у яких здатність віддавати протон значно перевищує здатність його приєднувати (мурашина, оцтова, пропіонова та інші кислоти). Вони посилюють основні властивості сполук.

3. Протофільні, або основні, розчинники, у яких акцепторні властивості відносно протона переважають над донорними (піридин, диметилформамід, етилендіамін, діоксан і т. ін.).

Критерієм можливості проведення кислотно-основного титрування та правильності вибору розчинника служить константа титрування K_T (окремий випадок константи рівноваги), яка визначається двома основними величинами:

- константою дисоціації розчиненої речовини (K_a або K_b);
- константою автопротолізу розчинника або іонним добутком розчинника (K_i).

Для спрощення розрахунків застосовуються величини від'ємних логарифмів цих констант — pK_T , pK_a , pK_b , pK_i .

У довідниках наводяться значення констант дисоціації кислот та основ у різних неводних розчинниках і константи іонних добутків різних неводних розчинників. Використовуючи їх, можна розрахувати в кожному окремому випадку pK_T :

— для кислот: $K_T = K_i/K_a$ або $pK_T = pK_i - pK_a$;

— для основ: $K_T = K_a$ або $pK_T = pK_a$.

Чим більша величина pK_T , тим кращі умови титрування.

Найкращі умови титрування слабких кислот досягаються в основних неводних розчинах, таких як піридин, диметилформамід; слабких основ — у кислих неводних розчинниках, таких як оцтова кислота, оцтовий ангідрид. Солі органічних та деяких мінеральних кислот можуть бути визначені так само, як і основи, титруванням у кислих розчинниках.

При титруванні суміші кислот або основ застосовують диференціюючі розчинники з величиною pK_i , що перевищує 15, які не мають виражених кислотно-основних властивостей.

Кінцеву точку титрування визначають за допомогою індикаторів (див. табл. 3.2) або потенціометрично.

7.5.1. ТИТРУВАННЯ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ ТА ЇХ СОЛЕЙ (АЦИДИМЕТРИЯ)

ТИТРУВАННЯ СЛАБКИХ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ

Для поліпшення умов титрування лікарських речовин, які є слабкими органічними основами, частіше як розчинник застосовують безводну (льодяну) оцтову кислоту, оцтовий ангідрид або їх суміш. У деяких випадках додають апротонні розчинники. Льодяна оцтова кислота здатна бути донором протонів і, таким чином, збільшувати силу розчинених основ.

Оцтовий ангідрид підвищує кислотність та діелектричну проникність середовища, апротонні розчинники знижують її іонний добуток.

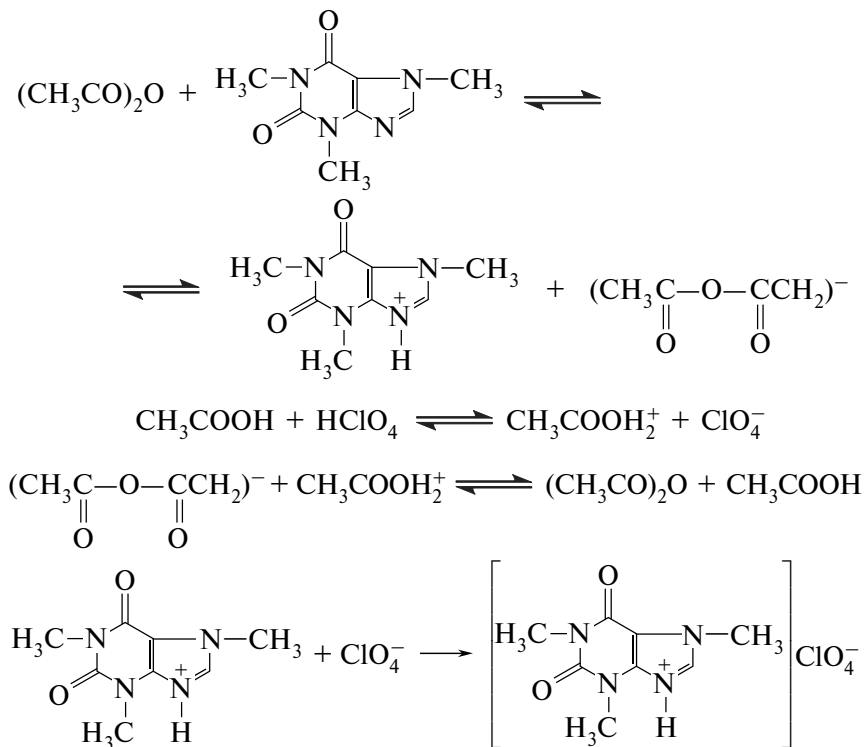
Характеристики неводних розчинників

Розчинники	Індикатори	Титранти
<i>Кислі</i> Оцтова та мурашина кислоти, оцтовий ангідрид та їхні суміші з іншими розчинниками	Кристалічний фіолетовий, судан III, тропеолін-00, метиловий фіолетовий, нейтральний червоний, малахітовий зелений, диметиламіноазобензол	Розчин хлорної кислоти в оцтовій кислоті або в нітрометані
<i>Основні</i> Диметилформамід, піридин, етилендіамін	Тимоловий синій, бромтимоловий синій, α -нафтолбензеїн, <i>o</i> -нітроанілін	Розчини натрію гідроксиду, калію гідроксиду, натрію метилату, літію метилату, гідроксиду тетраетиламонію в метиловому спирті або в суміші метилового спирту та бензолу
<i>Диференціюючі</i> Ацетон, діоксан, нітрометан, метилетилкетон, метиловий спирт, ізопропіловий спирт, третинний бутиловий спирт, диметилсульфоксид	Метиловий оранжевий, тимоловий синій, бромфеноловий синій, нейтральний червоний, метиловий червоний, бромтимоловий синій	Розчини хлороводневої кислоти в метиловому спирті або в гліколевих сумішах; розчини хлорної кислоти в нітрометані, в метиловому спирті або в гліколевих сумішах; розчини, які застосовуються при титруванні в основних розчинниках

Для фіксування кінцевої точки титрування застосовують найчастіше індикатор кристалічний фіолетовий (розчин у льодяній оцтовій кислоті): перехід забарвлення від фіолетового (лужне середовище) через синьо-зелене (нейтральне) до зеленкувато-жовтого (кисле середовище) і метиловий оранжевий (в ацетоні): перехід забарвлення від жовтого до рожевого.

ВИЗНАЧЕННЯ КОФЕЇНУ

Кофеїн — дуже слабка основа ($pK = 13,40$), тому для його визначення з достатньою точністю титрування проводять в оцтовому ангідриді з додаванням апротонного розчинника — бензолу, який дозволяє більш чітко зафіксувати кінцеву точку титрування. Речовину попередньо висушують для видалення води, яка може погіршити умови титрування. Кофеїн протонується розчинником, при цьому оцтовий ангідрид перетворюється в аніон. Хлорна кислота реагує з льодяною оцтовою кислотою, яка є її розчинником, з утворенням іона ацетонію. Потім аніон оцтового ангідриду реагує з іоном ацетонію:



МЕТОДИКА. Близько 0,15 г попередньо висушеної при 80 °С до сталої маси субстанції (точна наважка) розчиняють у 10 мл оцтового ангідриду при нагріванні на водяному нагрівнику, додають 20 мл бензолу, 5 крапель розчину кристалічного фіолетового і титрують розчином хлорної кислоти 0,1 моль/л до одержання жовтого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = M. м.$; 1 мл розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л відповідає 0,01942 г безводного кофеїну, якого у висушеній субстанції повинно бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту кофеїну, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V - V_k) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m}, \quad (3.10)$$

де V — об'єм розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л, витраченого на титрування наважки, мл;

V_k — об'єм розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л, витраченого на титрування у контрольному досліді, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л;

T — титр розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л за кофеїном, г/мл;

m — маса наважки висушеного кофеїну, г.

ТИТРУВАННЯ СОЛЕЙ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ

Солі слабких основ можна, як і основи, титрувати в середовищі льодяної оцтової кислоти розчином хлорної кислоти.

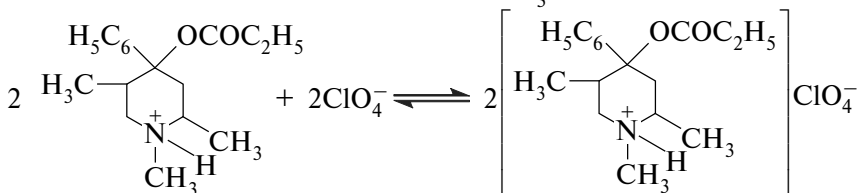
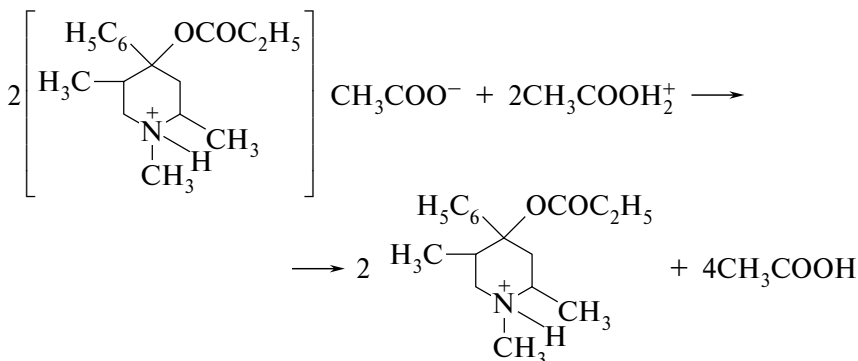
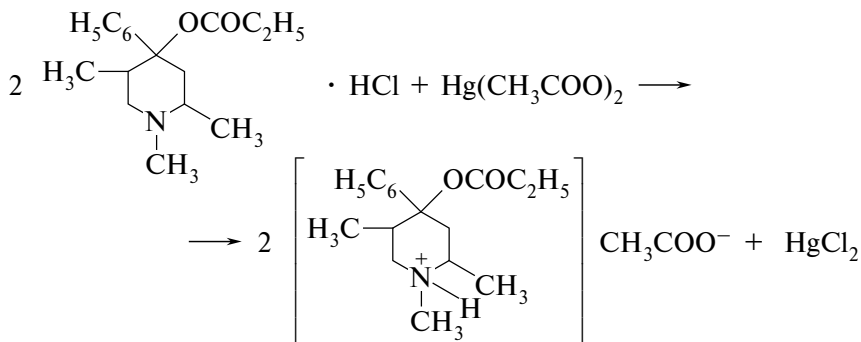
При титруванні солей галоїдоводневих кислот (гідрохлоридів, гідробромідів, гідройодидів) титрування ведуть у присутності меркурію (ІІ) ацетату, який зв'язує галоїд у малодисоційовану сполучку (HgHal_2), запобігаючи тим самим утворенню галоїдоводнів, які навіть у середовищі безводної оцтової кислоти мають ступінь дисоціації, достатній для того, щоб привести до зміни забарвлення індикатору.

Сульфатна кислота за ступенем ІІ, нітратна, фосфорна та органічні кислоти в середовищі льодяної оцтової кислоти практично не проявляють кислотних властивостей, тому при визначенні їх солей не заважають встановленню моменту еквівалентності.

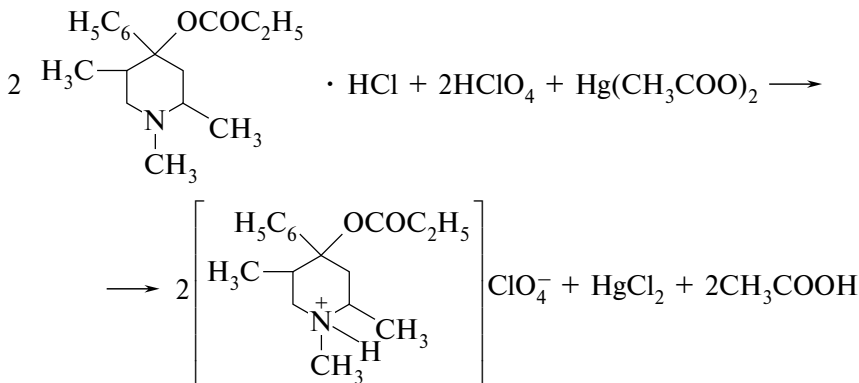
ВИЗНАЧЕННЯ ПРОМЕДОЛУ

При титруванні промедолу, який є сіллю органічної основи, відбуваються такі хімічні реакції:





Сумарна реакція:



МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 20 мл льодяної оцтової кислоти, додають 5 мл розчину меркурію (II) ацетату і титрують розчином хлорної кислоти 0,1 моль/л до появи зеленого забарвлення (індикатор — кристалічний фіолетовий).

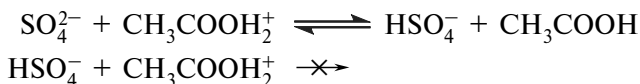
Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = M. м.$; 1 мл розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л відповідає 0,03118 г промедолу, якого в субстанції повинно бути не менше 99 і не більше 101 %.

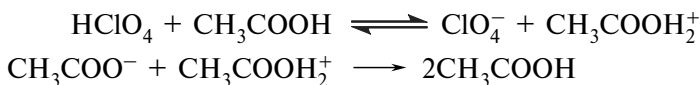
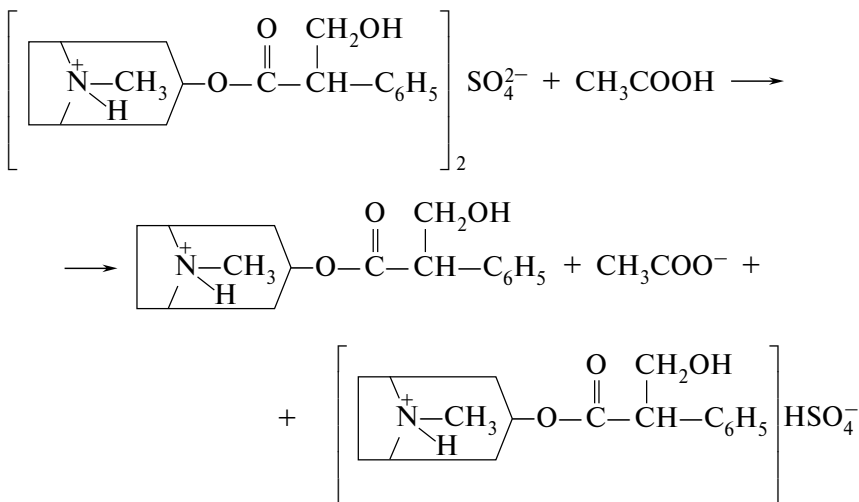
Розрахунок кількісного вмісту промедолу, %, проводять за формулою (3.10).

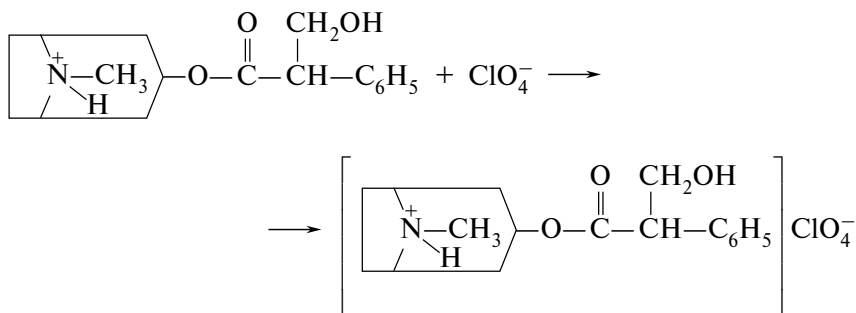
ВИЗНАЧЕННЯ АТРОПІНУ СУЛЬФАТУ

Сульфат-іон у середовищі льодяної оцтової кислоти є однокислотною основою. Він реагує з іоном ацетонію з утворенням гідросульфат-іона. Гідросульфат-іон не проявляє основних властивостей відносно іона ацетонію:

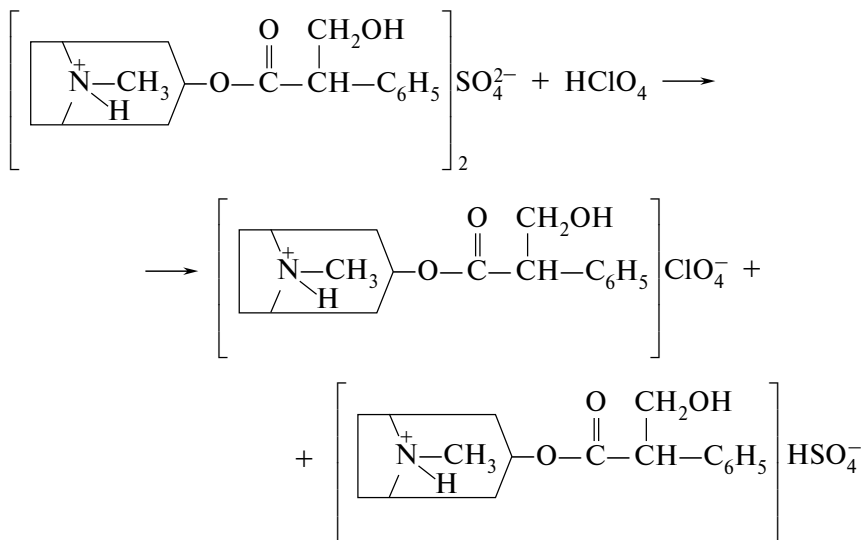


Тому при титруванні атропіну сульфату утворюються еквівалентні кількості атропіну перхлорату та атропіну гідросульфату:





Сумарна реакція:



МЕТОДИКА. Близько 0,5 г висушеної при 100—105 °С до сталої маси субстанції (точна наважка) розчиняють у 10 мл безводної оцтової кислоти при слабкому нагріванні на водяному нагрівнику. До охолодженого розчину додають 3 краплі розчину кристалічного фіолетового і титрують розчином хлорної кислоти 0,1 моль/л до появи зеленого забарвлення.

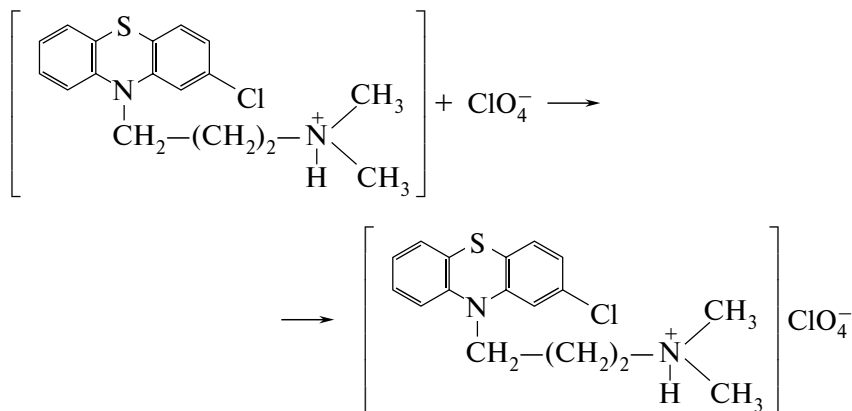
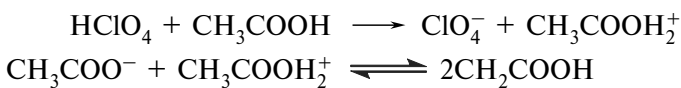
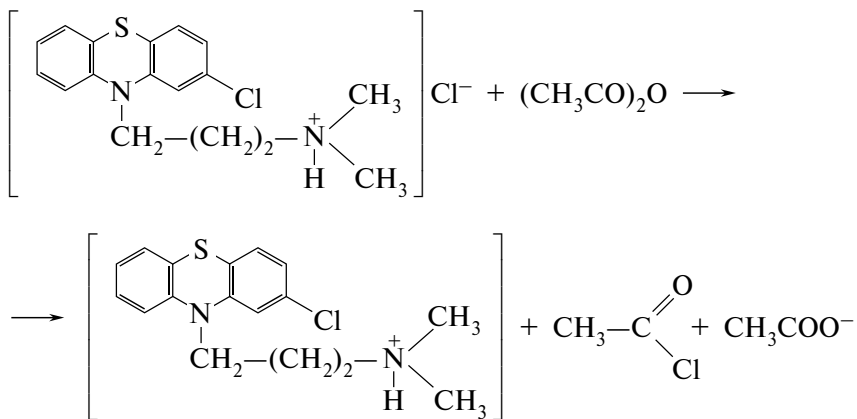
Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = M.m.$; 1 мл розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л відповідає 0,06768 г атропіну сульфату, якого у висушеній субстанції повинно бути не менше 99 %.

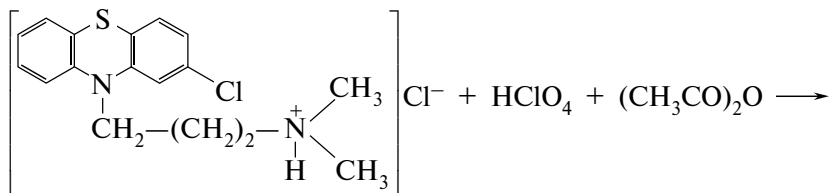
Розрахунок кількісного вмісту атропіну сульфату, %, проводять за формулою (3.10).

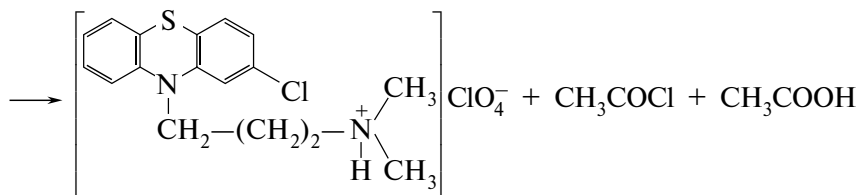
ВИЗНАЧЕННЯ АМІНАЗИНУ

Іноді гідрохлориди органічних основ титрують у середовищі оцтового ангідриду. У цьому випадку додавання меркурію (ІІ) ацетату не потрібне:



Сумарна реакція:





МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 30 мл оцтового ангідриду і титрують розчином хлорної кислоти 0,1 моль/л до зеленого забарвлення (індикатор — кристалічний фіолетовий).

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = M \cdot m$. 1 мл розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л відповідає 0,03553 г аміназину, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 99 і не більше 101 %.

Розрахунок кількісного вмісту аміназину, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V - V_{\text{к}}) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - B)}, \quad (3.11)$$

де V — об'єм розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л, витраченого на титрування наважки, мл;

$V_{\text{к}}$ — об'єм розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л, витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л;

T — титр розчину хлорної кислоти 0,1 моль/л за аміназином, г/мл;

m — маса наважки аміназину, г;

B — масова частка вологи аміназину, %.

7.5.2. ТИТРУВАННЯ КИСЛОТ (АЛКАЛІМЕТРІЯ)

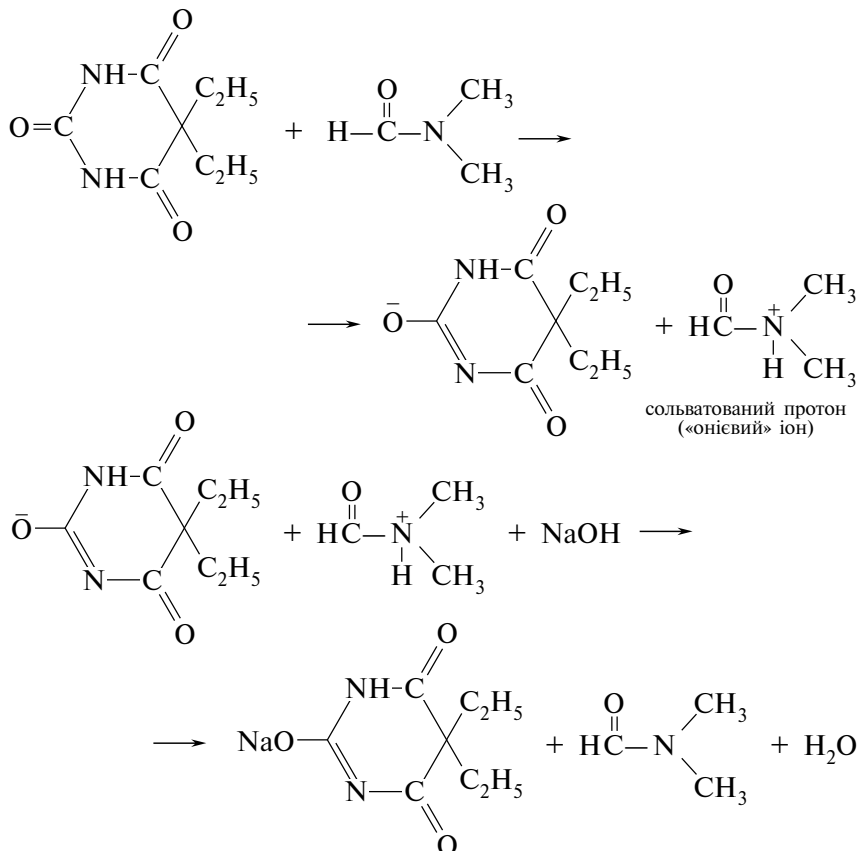
Для визначення слабких кислот, які неможливо відтитрувати у воді (карбоніві кислоти, амінокислоти, барбітурати, теобромін, теофілін та ін.), застосовують розчинники основного характеру — ДМФА, піридин, етилендіамін. Маючи протонакцепторні властивості, вони приєднують протон слабкої кислоти, тим самим посилюючи її кислотні властивості. Як титрант застосовують титровані розчини натрію метилату, розчини натрію або тетраетиламонію гідроксиду в суміші бензолу та метанолу.

При титруванні в основних розчинниках слід захищати розчин, що титрується, а також титрант від вуглецю двоокису, який є в повітрі. Титрування проводять у закритому посуді, іноді в атмосфері інертного газу.

Індикатор — найчастіше тимоловий синій (перехід забарвлення від жовтого до синього).

ВИЗНАЧЕННЯ БАРБІТАЛУ

Титрування відбувається за реакцією:



МЕТОДИКА. Близько 0,15 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 10 мл суміші диметилформаміду і бензолу (1:3), попередньо нейтралізованій за тимоловим синім у диметилформаміді, та титрують з тим же індикатором з напівмікробюретки розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л в суміші метилового спирту та бензолу до синього забарвлення.

$E = M. м.$; 1 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л відповідає 0,01842 г барбіталу, якого в субстанції повинно бути не менше 99 і не більше 101 %.

Розрахунок кількісного вмісту барбіталу, %, проводять за формулою (3.5).

7.6. МЕТОДИ ОКИСНЕННЯ-ВІДНОВЛЕННЯ

Ці методи базуються на застосуванні окисно-відновних реакцій, тобто реакцій, пов'язаних з переносом електронів.

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

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

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

У фармацевтичному аналізі найчастіше застосовуються перманганатометрія, йодометрія, броматометрія, нітритометрія та ін.

7.6.1. ПЕРМАНГАНАТОМЕТРІЯ

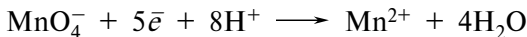
Метод базується на використанні реакції окиснення лікарської речовини, що визначається, перманганат-іонами. Найчастіше в титриметричному аналізі застосовують реакції окиснення перманганат-іонами в сильно кислому середовищі. Концентрація кислоти повинна бути не менше 1 моль/л. Це зумовлено тим, що величина редокс-потенціалу системи MnO_4^-/Mn^{2+} дуже сильно залежить від концентрації кислоти.

Для створення кислого середовища застосовують кислоту сульфатну, а не хлороводневу, оскільки хлорид-іони проявляють

відновні властивості й можуть бути окиснені перманганат-іонами до хлору.

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

Основним рівнянням перманганатометрії є:



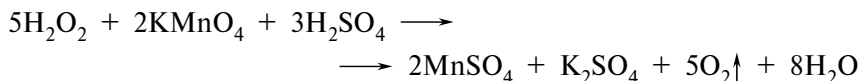
Розчин калію перманганату інтенсивно забарвлений у червоно-фіолетовий колір. Навіть 1 крапля розчину 0,01 моль/л забарвлює розчин, що титрується, у помітно рожевий колір, тому спеціальних індикаторів у перманганатометрії не застосовують.

Нормальний окисно-відновний потенціал $\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}$ становить 1,51 В, у зв'язку з чим розчини калію перманганату в кислому середовищі можна застосовувати для визначення лікарських речовин, які не взаємодіють з більш слабкими окисниками.

Методом перманганатометрії визначають кількісний вміст розчину водню перекису, магнію перекису, натрію нітриту.

ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИНУ ВОДНЮ ПЕРЕКИСУ

В основі цього методу лежить реакція:



МЕТОДИКА. Точно відмірюють 10 мл 3 %-ого розчину водню перекису, вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину водою до мітки. До 10 мл одержаного розчину додають 5 мл розведеної сульфатної кислоти і титрують розчином калію перманганату 0,1 моль/л до блідо-рожевого забарвлення.

$E = 1/2 M. m.$; 1 мл розчину калію перманганату 0,1 моль/л відповідає 0,001701 г водню перекису, якого в субстанції повинно бути не менше 2,7–3,3 %.

Розрахунок кількісного вмісту водню перекису, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot V_{\text{МК}} \cdot 100}{V_1 \cdot V_{\text{П}}}, \quad (3.12)$$

де V — об'єм розчину калію перманганату 0,1 моль/л, мл;

$V_{\text{МК}}$ — об'єм мірної колби, мл;

V_1 — об'єм розчину водню перекису, взятого для аналізу, мл;

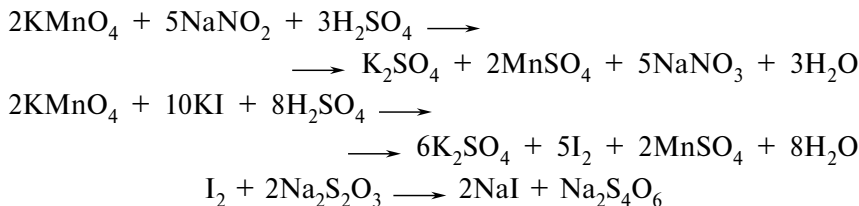
$V_{\text{П}}$ — об'єм піпетки, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності розчину калію перманганату 0,1 моль/л;

T — титр розчину калію перманганату 0,1 моль/л за водню перекисом, г/мл.

ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ НІТРИТУ

Натрію нітрит у кислому середовищі розкладається з виділенням нітрозних газів, тому метод прямого титрування застосовувати не можна. У кількісному визначенні натрію нітрити використовують метод зворотного титрування з йодометричним визначенням надлишку калію перманганату:



МЕТОДИКА. Близько 1 г субстанції (точна наважка) розчиняють у мірній колбі місткістю 100 мл і розчин доводять водою до мітки. Точно відмірюють 10 мл цього розчину і повільно виливають у суміш з 40 мл розчину калію перманганату 0,1 моль/л, 300 мл води та 25 мл розведеної сульфатної кислоти. Через 20 хв до одержаної рідини додають 2 г калію йодиду і йод, що виділився, титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л (індикатор — крохмаль).

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = 1/2M. м.$; 1 мл розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л відповідає 0,003450 г натрію нітрити, якого в субстанції повинно бути не менше 98 %.

Розрахунок кількісного вмісту натрію нітрити, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V_k - V) \cdot K \cdot T \cdot V_{mk} \cdot 100}{m \cdot V_n}, \quad (3.13)$$

де V_k — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;

V — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в прямому досліді, мл;

V_{mk} — об'єм мірної колби, мл;

V_n — об'єм піпетки, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л;

T — титр розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л за натрію нітритом, г/мл;

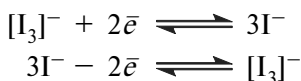
m — маса наважки натрію нітриту, г.

7.6.2. ЙОДОМЕТРІЯ

Йодометрія — метод кількісного визначення вільного йоду, тих речовин, які кількісно виділяють його під час реакцій, і тих сполук, які зв'язують йод або окиснюються йодом у стехіометричних кількостях.

Йодометричний метод кількісного визначення має широке практичне застосування; за своєю простотою і точністю він визнається одним із кращих редокс-методів кількісного визначення.

В основі йодометричного визначення лежать реакції:



Нормальний окисно-відновний потенціал цієї системи дорівнює 0,545 В. Ті речовини, які мають більш низький потенціал, окиснюються йодом, а речовини, що мають більш високий потенціал, окиснюють йодид-іони до йоду, котрий потім може бути відтитрований за реакцією:



Нормальний окисно-відновний потенціал системи $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}/2\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ дорівнює 0,17 В.

Пряме йодометричне титрування. Методом прямого йодометричного титрування визначають речовини, які мають сильні відновні властивості (натрію тіосульфат, аскорбінова кислота, лікарські сполуки арсену (III) та ін.). Визначення проводять у кислому, нейтральному або слабколужному середовищі. Титрантом є розчин йоду в калію йодиді. Цей розчин має жовто-бурий колір і зайва його крапля забарвлює розчин, що титрується, у блідо-жовтий колір, що може слугувати ознакою кінця титрування (кількісне визначення анальгін). Іноді рекомендують додавати декілька мілілітрів органічного розчинника, що не змішується з водою, наприклад хлороформу. При збовтуванні надлишковий йод переходить у хлороформний шар і надає йому фіолетового забарвлення.

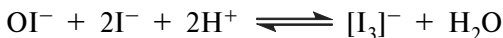
Однак найбільш чітко кінцеву точку титрування можна визначити за допомогою крохмалю, який із йодом у присутності йодид-іонів утворює комплексну сполуку інтенсивно-синього кольору.

Зворотна йодометрія. Методом зворотної йодометрії визначають сполуки, які повільно окиснюються йодом (ізоніазид), утво-

рюють з ним комплексні сполуки (кофеїн), дають реакцію ароматичного заміщення (антипірин) або потребують для стехіометричного необоротного окиснення лужного середовища (формальдегід, глюкоза, фурацилін). В останньому випадку окиснення відбувається за схемою:



Після завершення реакцій надлишок йоду відтитрують натрію тіосульфатом. Якщо окиснення проводили в лужному середовищі, до реакційної суміші спочатку додають надлишок кислоти, а тоді йод, що виділився, відтитрують натрію тіосульфатом:



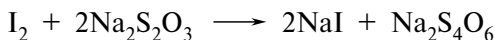
При проведенні зворотного йодометричного визначення крохмаль додають у кінці титрування, коли розчин набуде блідо-жовтого кольору — з'являється інтенсивне синє забарвлення, — і далі титрують до знебарвлення. Додавати крохмаль до розчинів з великою концентрацією йоду не можна, оскільки в цьому випадку відбувається необоротне зв'язування йоду.

Визначення окисників. При визначенні речовин, які мають окиснювальні властивості (калію перманганат, калію арсенат), до розчину речовини, як правило в кислому середовищі, додають надлишок розчину калію йодиду. У результаті окисно-відновної реакції виділяється еквівалентна кількість йоду, який відтитрують розчином натрію тіосульфату. Індикатор — крохмаль, який також додають у кінці титрування.

Йодометричний метод застосовується також для визначення йодовмісних органічних сполук після переведення йоду в іоногенний стан окисненням до йодату, визначення якого див. 7.6.4 (тирейодин).

ВИЗНАЧЕННЯ ЙОДУ

В основі визначення лежить реакція:



МЕТОДИКА. У точно зважену колбу з притертою пробкою, яка містить 10 мл розчину калію йодиду, висипають близько 0,2 г розтертого йоду і знову зважують. Одержаний розчин розводять водою до 20 мл і титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л до знебарвлення (індикатор — крохмаль).

$E = A. м.$ або $1/2 M. м.$; 1 мл розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л відповідає 0,01269 г йоду, якого в субстанції повинно бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту йоду, %, проводять за формулою (3.5).

ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ ТІОСУЛЬФАТУ

В основі визначення лежить реакція взаємодії йоду з натрію тіосульфатом.

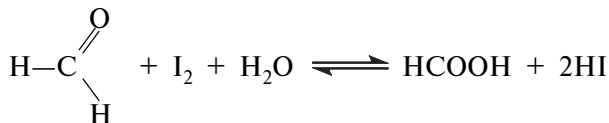
МЕТОДИКА. Близько 0,5 г речовини (точна наважка) розчиняють у 25 мл води і титрують розчином йоду 0,1 моль/л (індикатор — крохмаль).

$E = M. m.$; 1 мл розчину йоду 0,1 моль/л відповідає 0,02482 г натрію тіосульфату, якого в субстанції повинно бути не менше 99 і не більше 102 %.

Розрахунок кількісного вмісту натрію тіосульфату, %, проводять за формулою (3.5).

ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИНУ ФОРМАЛЬДЕГІДУ

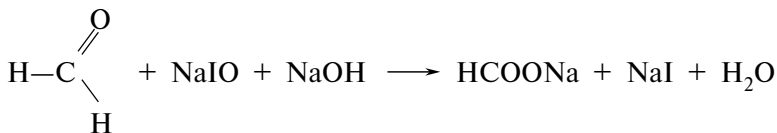
Аналогічно визначають глюкозу та інші речовини, що містять альдегідну групу. В основі визначення лежить реакція окиснення формальдегіду надлишком йоду:



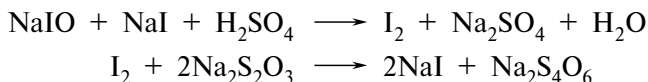
Реакція оборотна. Щоб запобігти протіканню зворотної реакції, визначення необхідно проводити в лужному середовищі (для зв'язування йодоводневої кислоти). Але луг взаємодіє також і з розчином йоду:



Натрію гіпойодид окиснює формальдегід:



Після завершення процесу окиснення додають кислоту. Йод, який виділяється, відтитрують натрію тіосульфатом:



МЕТОДИКА. Близько 1 г субстанції (точна наважка) вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять водою до мітки. До 5 мл цього розчину в колбу з притертою пробкою додають 20 мл розчину йоду 0,1 моль/л та 10 мл розчину натрію гідроксиду 1 моль/л,

збовтують і залишають у темному місці на 10 хв. Потім додають 11 мл розчину сульфатної кислоти 1 моль/л. Йод, що виділився, титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л до знебарвлення (індикатор — крохмаль).

$E = 1/2 M. м.$; 1 мл розчину йоду 0,1 моль/л відповідає 0,001501 г формальдегіду, якого в субстанції повинно бути 36,5—37,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту формальдегіду, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot V_{\text{МК}} \cdot 100}{m \cdot V_{\text{п}}}, \quad (3.14)$$

де V_1 — об'єм розчину йоду 0,1 моль/л, мл;

V_2 — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування надлишку йоду, мл;

$V_{\text{МК}}$ — об'єм мірної колби, мл;

$V_{\text{п}}$ — об'єм піпетки, мл;

K_1 — коефіцієнт поправки до молярності розчину йоду 0,1 моль/л;

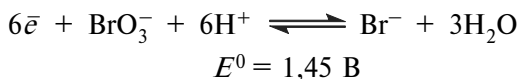
K_2 — коефіцієнт поправки до молярності розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л;

T — титр розчину йоду 0,1 моль/л за формальдегідом, г/мл;

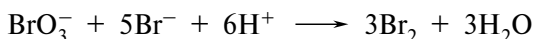
m — маса наважки формальдегіду, г.

7.6.3. БРОМАТОМЕТРІЯ

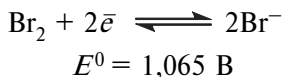
Пряме броматометричне титрування. Метод базується на застосуванні окиснювальних властивостей бромат-іонів, які в кислому середовищі відновлюються до бромід-іонів за таким рівнянням:



Титрування розчином KBrO_3 виконують завжди в присутності KBr , при цьому відбувається виділення вільного броду за рівнянням:



Бром, який виділився, вступає в реакцію електрофільного заміщення або виступає в ролі окисника:



Таким чином, підкислені розчини KBrO_3 та KBr діють як еквівалентні їм розчини вільного бром. Фактично, вони є стійкими заміниками нестійких при зберіганні розчинів бром.

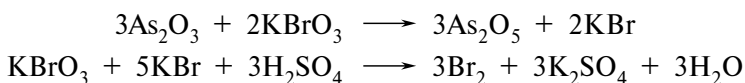
У момент еквівалентності бром, який виділяється при додаванні надлишкової краплі розчину KBrO_3 , забарвлює розчин, що титрується, у жовтий колір. Найбільш чітко кінцеву точку титрування можна визначити за допомогою кислотно-основних індикаторів: метилового червоного, метилового оранжевого та ін., які в момент еквівалентності необоротно окиснюються надлишком окисника і знебарвлюються.

У тих випадках, коли реакція протікає повільно, допускається нагрівання до $50\text{--}60^\circ\text{C}$.

Методом прямої броматометрії визначають, наприклад, лікарські речовини, які мають у своєму складі арсен (III).

ВИЗНАЧЕННЯ МИШ'ЯКОВИСТОГО АНГІДРИДУ

Грунтується на окисненні арсену (III) оксиду калію броматом у кислому середовищі до арсену (V) оксиду. У момент еквівалентності зайва крапля калію бромату з калію бромідом утворює вільний бром, який знебарвлює індикатор — метиловий червоний:



МЕТОДИКА. Близько 0,1 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 2—3 мл розчину натрію гідроксиду. До нього послідовно додають 50 мл води та 10 мл концентрованої сульфатної кислоти. Потім нагрівають до кипіння, додають 0,5 г калію броміду і титрують розчином калію бромату 0,1 моль/л. В кінці титрування додають 3 краплі метилового червоного і титрують по 1 краплі до знебарвлення індикатору.

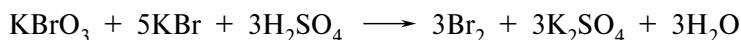
Паралельно проводять контрольний дослід.

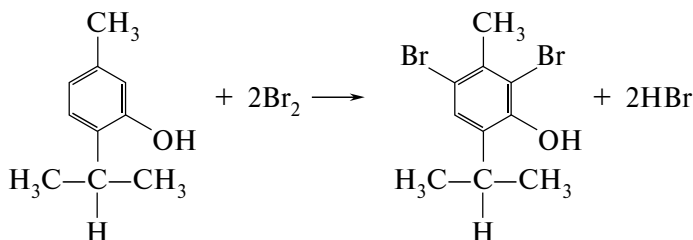
$E = 1/2M$; 1 мл розчину калію бромату 0,1 моль/л відповідає 0,004946 г арсену (III) оксиду, якого в субстанції повинно бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту миш'яковистого ангідриду, %, проводять за формулою (3.10).

ВИЗНАЧЕННЯ ТИМОЛУ

Для кількісного визначення тимолу використовують метод прямого титрування, оскільки в цьому випадку заміщення водню на бром протікає досить швидко:





МЕТОДИКА. Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 5 мл розчину натрію гідроксиду в мірній колбі місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину водою до мітки. Точно відмірені 10 мл одержаного розчину переносять у колбу з притертою пробкою, додають 0,5 г калію броміду, 40 мл розведеної хлороводневої кислоти, 3 краплі розчину метилового оранжевого і при сильному збовтуванні титрують розчином калію бромату 0,1 моль/л. В кінці титрування додають ще 2 краплі розчину метилового оранжевого. Зникнення рожевого забарвлення рідини вказує на кінець титрування.

$E = 1/4 M. m.$; 1 мл розчину калію бромату 0,1 моль/л відповідає 0,003755 г тимолу, якого в субстанції повинно бути не менше 99 %.

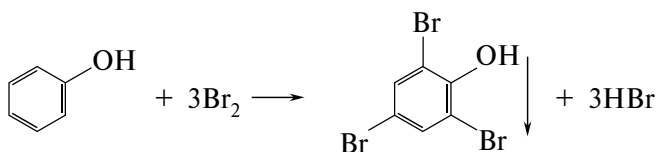
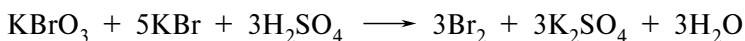
Розрахунок кількісного вмісту тимолу, %, проводять за формулою (3.7).

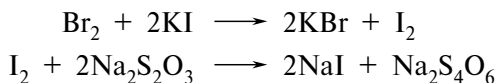
Зворотна броматометрія. Методом зворотної броматометрії визначають лікарські речовини, які повільно реагують з бромом, наприклад сполуки, здатні вступати в реакцію електрофільного заміщення — реакцію бромовання (феноли, ароматичні аміни).

До розчину речовини, що визначається, додають розчини калію броміду, калію бромату і сульфатної або хлороводневої кислоти. Виділяється бром, який вступає в реакцію електрофільного заміщення. Як правило, реакція протікає повільно, тому реакційну суміш залишають на деякий час для її завершення. Надлишок бромовизначають йодометрично — додають калію йодид, і йод, що виділився, відтитрують натрію тіосульфатом.

ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛУ

Визначення ґрунтується на бромованні фенолу:





МЕТОДИКА. Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) розчиняють у воді, переносять у мірну колбу місткістю 250 мл і доводять водою до мітки. Відмірюють 25 мл цього розчину, переносять його в склянку для бромовання місткістю 250 мл, додають 50 мл розчину калію бромату 0,1 моль/л, 1 г калію броміду та 10 мл 50 %-вого розчину сульфатної кислоти. Рідину в склянці ретельно перемішують і залишають на 15 хв. Потім до суміші додають 20 мл розчину калію йодиду, сильно збовтують, залишають на 10 хв у темному місці, після чого йод, який виділився, титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л (індикатор — крохмаль).

Паралельно проводять контрольний дослід.

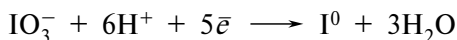
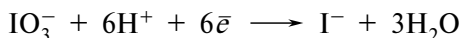
$E = 1/6 M. m.$; 1 мл розчину калію бромату 0,1 моль/л відповідає 0,001568 г фенолу, якого в субстанції повинно бути не менше 98 %.

Розрахунок кількісного вмісту фенолу, %, проводять за формулою (3.13).

7.6.4. ЙОДАТОМЕТРІЯ

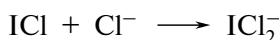
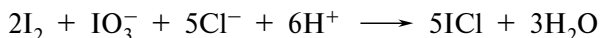
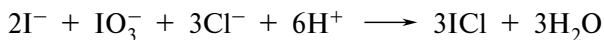
Розчини калію йодату в практиці фармацевтичного аналізу застосовуються для окиснювального титрування таких лікарських речовин, як фтивазид, кислота аскорбінова, апресин та ін.

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



У сильно кислих розчинах йодат окиснює йодиди або йод до I^+ .

Ця реакція потребує присутності таких аніонів, як хлориди, броміди, ціаніди, які стабілізують продукт, що утворюється:



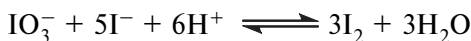
Кінцеву точку титрування залежно від конкретних умов можна визначати різними способами:

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

б) у сильно кислому середовищі, необхідному для утворення ICl_2^- , крохмаль як індикатор не спрацьовує. В цьому випадку до реакційної суміші додають невелику кількість органічного розчинника, який не змішується з водою (CHCl_3 , C_6H_6). Після додавання чергової порції калію йодату суміш збовтують. Титрування ведуть до зникнення червоно-фіолетового забарвлення органічного шару.

Чутливість такого способу визначення кінцевої точки титрування співвідносна зі способом, у якому застосовується крохмаль, однак при титруванні з крохмалем значно скорочується час титрування.

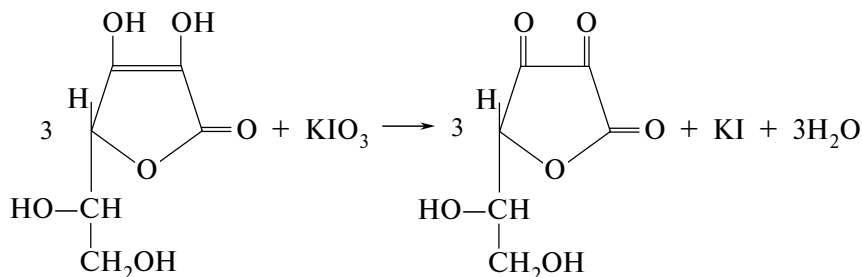
Реакція окиснення йодидів калію йодатом є зручним джерелом отримання відомих кількостей йоду (на кожний моль йодату виділяється шість еквівалентів йоду) і може бути застосована для різноманітних аналітичних цілей:



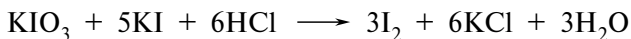
Розчини калію йодату хімічно стійкі і можуть зберігатися протягом тривалого часу.

ВИЗНАЧЕННЯ КИСЛОТИ АСКОРБІНОВОЇ

Грунтується на відновних властивостях. Титрантом-окисником є калію йодат у присутності калію йодиду:



Надлишок титрованого розчину калію йодату в кислому середовищі окиснює калію йодид:



Йод, що виділився, забарвлює крохмаль у синій колір.

МЕТОДИКА. Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) розчиняють у воді в мірній колбі місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки і перемішують. До 10 мл приготованого розчину додають 0,5 мл 1 %-вого розчину калію йодиду, 2 мл розчину крохмалю та 1 мл 2 %-вого розчину хлороводневої кислоти і титрують розчином калію йодату 0,1 моль/л до появи стійкого синього забарвлення.

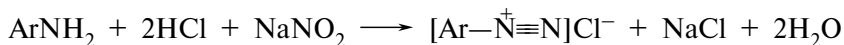
$E = 1/2M. м.$; 1 мл розчину калію йодату 0,1 моль/л відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової, якої в субстанції повинно бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту кислоти аскорбінової, %, проводять за формулою (3.7).

7.6.5. НІТРИТОМЕТРІЯ

Нітритометрія — титриметричний метод аналізу, який ґрунтується на окисно-відновних властивостях системи HNO_2/NO , $E^0 = 0,99 \text{ В}$. Редокс-потенціал системи досить великий, тому нітритометрично можна визначати цілий ряд відновників (As_2O_3 , FeSO_4).

Але найчастіше нітритометрію застосовують для кількісного визначення органічних лікарських речовин, які мають у своєму складі первинну чи вторинну ароматичні аміногрупи або нітрогрупу, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи. Як титрант застосовують натрію нітрит, з якого в кислому середовищі виділяється нітритна кислота. У загальному вигляді реакцію діазотування можна подати так:



З наведеного рівняння видно, що в ньому беруть участь 2 молекули кислоти, з яких одна йде на утворення нітритної кислоти, а друга — солі діазонію. Однак, для того, щоб реакція проходила стехіометрично, необхідна присутність надлишку мінеральної кислоти. Тому на практиці беруть 2,5—3,0 еквівалента кислоти. У присутності надлишку кислоти підвищується також стійкість діазосполук.

Швидкість реакції утворення діазосполук залежить від природи аміну й аніона мінеральної кислоти, яка бере участь у реакції. Аміни, які містять в ароматичному ядрі електроніоакцепторні замісники ($-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{Cl}$), діазотуються швидше, ніж аміни, які містять електронодонорні замісники ($-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$ та ін.).

У сірчанокиислому середовищі швидкість діазотування менша, ніж у солянокислому. Підвищується швидкість діазотування в присутності бромід-іонів, тому до реакційного середовища додають калію бромід, який виконує роль каталізатора. Більшість діазосполук нестійкі; їх розкладання прискорюється при підвищенні температури. А оскільки діазотування — процес екзотермічний, перед початком реакції розчин, як правило, охолоджують до 0—10 °С.

Однак, деякі діазосполуки досить стійкі й реакцію їх визначення можна проводити при кімнатній температурі.

Момент еквівалентності визначають за допомогою зовнішніх, внутрішніх індикаторів або електрометрично (потенціометричне титрування). Як зовнішній індикатор застосовують йодокрохмальний папір, тобто фільтрувальний папір, змочений розчином крохмалю та калію йодиду. Як внутрішні індикатори застосовують тропеолін-00, нейтральний червоний або змішані індикатори, наприклад, тропеолін-00 у суміші з метиленовим синім. Титрування з тропеоліном-00 проводять від червоного забарвлення до жовтого, зі змішаним — від червоно-фіолетового до блакитного.

Титрування з йодокрохмальним папірцем проводять до тих пір, доки крапля розчину, що титрується, взята через 1 хв після додавання розчину натрію нітриту, негайно викликатиме посиніння. При цьому протікає реакція:



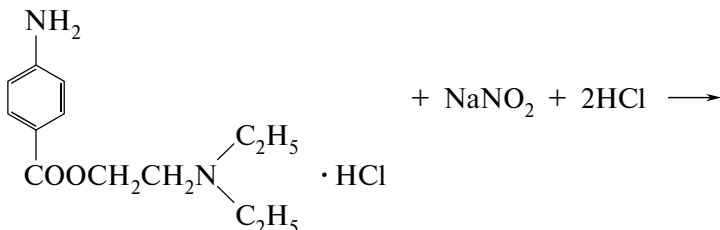
Аби усунути індикаторну помилку в нітритометрії, майже завжди паралельно проводять контрольний дослід.

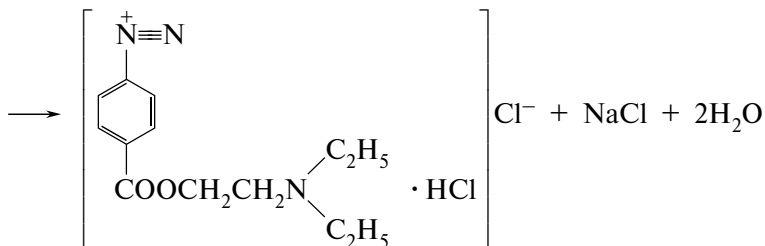
Хоча кількість електронів, які віддає первинний ароматичний амін під час діазотування, більша від одного, оскільки реакція протікає стехіометрично і 1 моль аміну реагує з 1 молем натрію нітриту, прийнято вважати, що еквівалентна маса дорівнює молекулярній масі.

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

ВИЗНАЧЕННЯ НОВОКАЇНУ

В основі визначення лежить реакція:





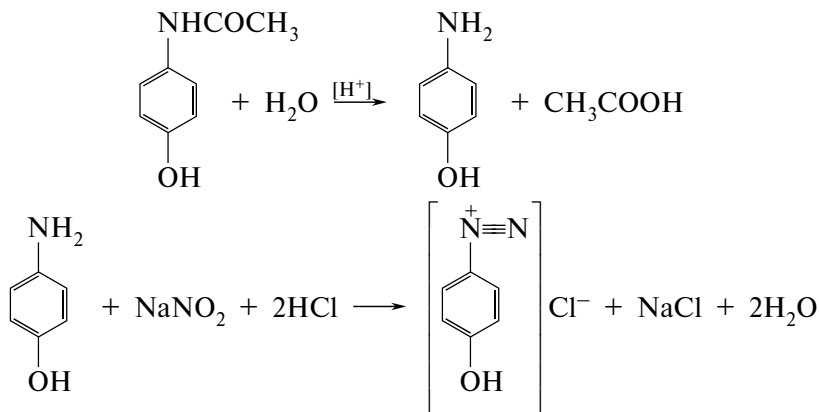
МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) розчиняють у суміші 10 мл води та 10 мл розведеної хлороводневої кислоти і додають воду до загального об'єму 80 мл. До одержаного розчину додають 1 г калію броміду і при постійному перемішуванні титрують 0,1 моль/л розчином натрію нітриту, додаючи його спочатку зі швидкістю 2 мл за 1 хв, а в кінці титрування (за 0,5 мл до еквівалентної кількості) — по 0,05 мл щохвилини. Точку еквівалентності визначають за допомогою внутрішнього індикатора тропеоліну-00 в суміші з метиленовим синім. Титрування проводять при температурі не вище 18—20 °С. Перехід забарвлення від червоно-фіолетового до блакитного.

$E = M \cdot m$; 1 мл розчину натрію нітриту 0,1 моль/л відповідає 0,02728 г новокаїну, якого в субстанції повинно бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту новокаїну, %, проводять за формулою (3.10).

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ

Для того, щоб нітритометрично визначити парацетамол, спочатку проводять його кислотний гідроліз, а потім *л*-амінофенол, що утворився, титрують натрію нітритом:



МЕТОДИКА. Близько 0,25 г субстанції (точна наважка) вміщують у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 10 мл розведеної хлорводневої кислоти й кип'яють зі зворотним холодильником упродовж 1 год. Після цього холодильник промивають 30 мл води, вміст колби кількісно переносять у склянку для діазотування, промивають колбу 30 мл води і також переносять її у склянку для діазотування. Потім додають 1 г калію броміду і титрують 0,1 моль/л розчином натрію нітриту, додаючи його спочатку зі швидкістю 2 мл за 1 хв, а в кінці титрування (за 0,5 мл до еквівалентної кількості) — по 0,05 мл щохвилини. Кінець титрування встановлюють за йодокрохмальним папірцем.

Для цього після додавання чергової порції розчину натрію нітриту й ретельного перемішування через 3 хв беруть скляною паличкою 1 краплю розчину, що титрується, і наносять на йодокрохмальний папір.

Титрують до тих пір, поки чергова крапля реакційної суміші, нанесеної на йодокрохмальний папір, не буде негайно викликати появу синього кольору на папері.

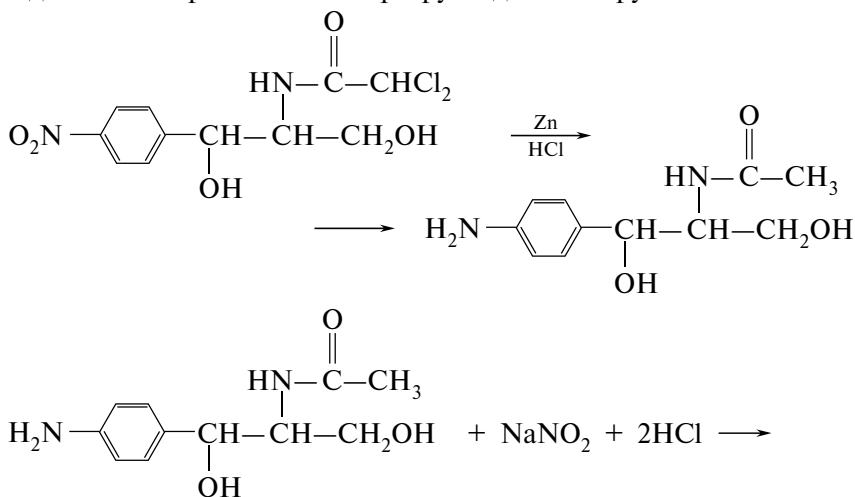
Паралельно проводять контрольний дослід.

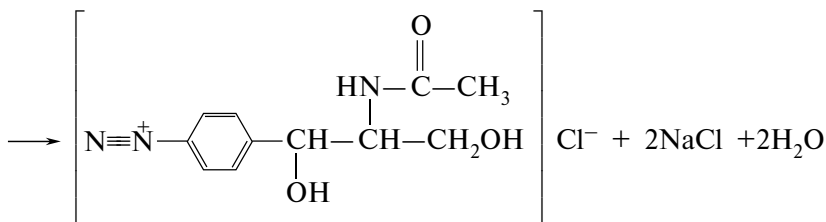
$E = M. m.$; 1 мл розчину натрію нітриту 0,1 моль/л відповідає 0,01512 г парацетамолу, якого в субстанції повинно бути не менше 98,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту парацетамолу, %, проводять за формулою (3.10).

ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕВОМІЦЕТИНУ

Нітритометричне визначення левоміцетину проводять після відновлення ароматичної нітрогрупи до аміногрупи:





МЕТОДИКА. Близько 0,5 г левоміцетину (точна наважка) вміщують у конічну колбу місткістю 200—250 мл, додають 20 мл концентрованої хлороводневої кислоти й обережно, невеликими порціями, 5 г цинкового пилю. Потім додають ще 10 мл концентрованої хлороводневої кислоти, обмиваючи стінки колби, і після повного розчинення цинкового пилю (допускається легке підігрівання) розчин кількісно переносять у склянку для діазотування, охолоджують льодом, додають 3 г калію броміду і повільно титрують натрію нітритом 0,1 моль/л. Титрування вважають закінченим, коли 1 крапля рідини, що титрується, взята через 3 хв після додавання розчину натрію нітриту, буде викликати негайне посиніння йодокрохмального папірця.

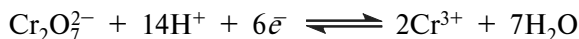
$E = M. m.$; 1 мл розчину натрію нітриту 0,1 моль/л відповідає 0,03231 г левоміцетину, якого в субстанції повинно бути не менше 98,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту левоміцетину, %, проводять за формулою (3.5).

7.6.6. ДИХРОМАТОМЕТРІЯ

Дихромат калію — більш слабкий окисник, ніж KMnO_4 або Ce^{4+} . Однак, не зважаючи на це, він усе ж застосовується в аналізі лікарських речовин (кількісне визначення гліцерину, етилового спирту в хлороформі). Перевагою калію дихромату є стійкість його розчинів та можливість отримувати кристалічний $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ високого ступеня чистоти, що дозволяє готувати титровані розчини за точною наважкою.

У кислому середовищі дихромат-іон відновлюється до Cr^{3+} :



$$E^0 = 1,33 \text{ В}$$

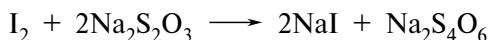
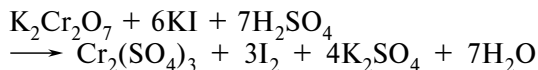
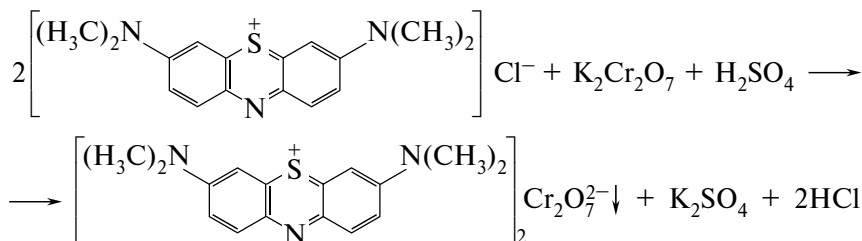
Забарвлення розчину $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ недостатньо інтенсивне для визначення за ним кінцевої точки титрування. Вибір редокс-індикаторів, які можна використати для дихроматометричного титрування, також обмежений (дифеніламіноссульфо кислота). Як правило, для

повного окиснення речовини дихроматом потрібен певний час. Ураховуючи все це, частіше застосовують зворотне титрування.

Титровані розчини дихромату калію також використовують для кількісного визначення лікарських речовин, які утворюють з ним нерозчинні сполуки (метиленовий синій).

ВИЗНАЧЕННЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО

В основі лежить реакція утворення нерозчинного осаду з розчином калію дихромату, надлишок якого визначають йодометрично:



МЕТОДИКА. Близько 0,2 г субстанції (точна наважка) вміщують у склянку місткістю 100 мл, розчиняють у 40 мл води, нагрітої до 75 °С, і доливають 25 мл розчину калію дихромату 0,1 моль/л. Реакційну суміш добре перемішують і нагрівають протягом 5 хв, занурюючи склянку у водяний нагрівник, розігрітий до 75 °С. Потім дають охолонути, й осад, що випав, відфільтровують на скляний фільтр № 3. Склянку та фільтр промивають льодяною водою (4 рази по 2,5 мл), щоразу повністю відсмоктуючи воду. До фільтрату (з промивними водами) додають 150 мл води, 30 мл розведеної сульфатної кислоти та 2 г калію йодиду, добре перемішують, залишають на 5 хв. Йод, що виділився, титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л, додаючи в кінці титрування 2 мл розчину крохмалю.

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = 1/3M. м.$; 1 мл розчину калію дихромату 0,1 моль/л відповідає 0,01066 г метиленового синього, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 97 %.

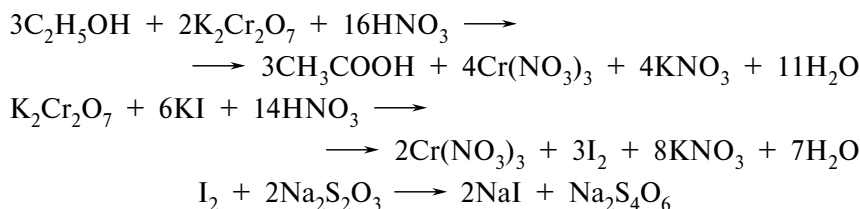
Розрахунок кількісного вмісту метиленового синього, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V_k - V) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - B)}, \quad (3.15)$$

- де V — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в прямому досліді, мл;
 V_k — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;
 K — коефіцієнт поправки до молярності розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л;
 T — титр розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л за метиленовим синім, г/мл;
 m — маса наважки метиленового синього, г;
 B — масова частка вологи метиленового синього, %.

ВИЗНАЧЕННЯ ЕТИЛОВОГО СПИРТУ В ХЛОРОФОРМІ

В основі лежить реакція окиснення етилового спирту калію дихроматом, надлишок якого визначають йодометрично:



МЕТОДИКА. У склянку з притертою пробкою місткістю 300—500 мл вносять 25 мл калію дихромату 0,1 моль/л, 25 мл концентрованої нітратної кислоти й охолоджують у льодяній воді. До охолодженої суміші додають 1 мл субстанції і залишають на 5 хв, періодично перемішуючи. Потім додають 100 мл води, 5 мл розчину калію йодиду, залишають на 5 хв у темному місці, і йод, що виділився, титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л (індикатор — крохмаль).

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = 1/4M.м.$; 1 мл розчину калію дихромату 0,1 моль/л відповідає 0,00115 г етилового спирту, якого повинно бути не менше 0,6—1 %.

Розрахунок кількісного вмісту етилового спирту, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V_k - V) \cdot K \cdot T \cdot 100}{V_{ан}}, \quad (3.16)$$

- де V_k — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;
 V — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в прямому досліді, мл;

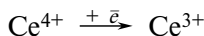
$V_{\text{ан}}$ — об'єм хлороформу, взятий для аналізу, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л;

T — титр розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л за етанолом, г/мл.

7.6.7. ЦЕРИМЕТРІЯ

Метод ґрунтується на окисненні лікарських речовин-відновників церієм (IV):



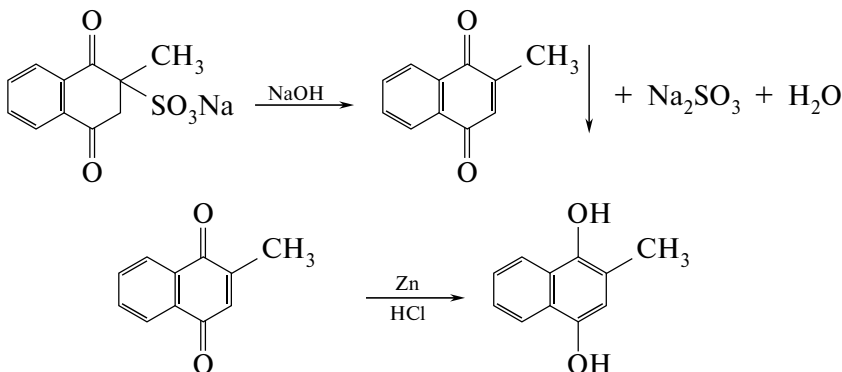
Як титрант застосовують розчин церію (IV) сульфату в присутності сульфатної кислоти, який за окисною здатністю наближається до розчину калію перманганату (електродний потенціал Ce^{4+} в сульфатній кислоті 1 моль/л дорівнює +1,44). Сірчаноокислі розчини церію (IV) дуже стійкі, реакція завжди приводить до утворення Ce^{3+} .

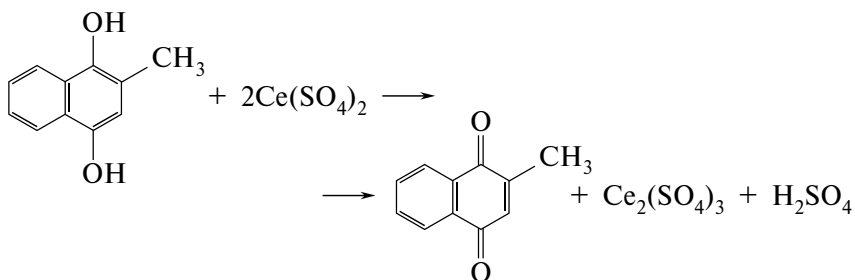
Для фіксування точки еквівалентності можна застосовувати ряд окисно-відновних індикаторів (дифеніламін, фероїн) або визначати її фізико-хімічними методами. Особливо зручні у використанні різноманітні 1,10-фенантроліни, потенціал переходу забарвлення яких відповідає потенціалу в точці еквівалентності основної реакції.

Цериметрію можна застосовувати для визначення широкого кола лікарських речовин (броміди, розчин водню перекису, кислота аскорбінова, токоферол, вікасол, аміназин).

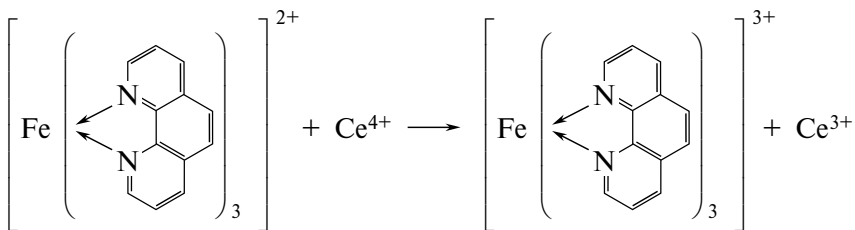
ВИЗНАЧЕННЯ ВІКАСОЛУ

Спочатку взаємодією з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який потім відновлюють цинком у присутності хлороводневої кислоти і титрують 2-метил-1,4-нафтогідрохінон, що утворився, розчином церію сульфату 0,1 моль/л:





Індикатор — фероїн, який одержують розчиненням *o*-фенантроліну в 1,48 %-вому розчині феруму (II) сульфату. У момент еквівалентності Ce^{4+} окиснює Fe^{2+} до Fe^{3+} , який з *o*-фенантроліном дає комплекс блакитного кольору. Титрують до появи зеленого забарвлення (блакитний колір комплексу з жовтим розчином титранту дає зелене забарвлення):



МЕТОДИКА. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 20 мл води, переносять в ділильну лійку, додають 5 мл розчину натрію гідроксиду 1 моль/л та екстрагують хлороформом (3 рази по 20 мл). Об'єднаний хлороформний екстракт промивають 10 мл води, фільтрують через паперовий фільтр, змочений хлороформом, і промивають фільтр 5 мл хлороформу. Хлороформ відганяють досуха у вакуумі при кімнатній температурі. Залишок розчиняють у 15 мл льодяної оцтової кислоти, додають 15 мл розведеної хлороводневої кислоти, 3 г цинкового пилу і залишають на 30 хв у темному місці, зрідка перемішуючи. Потім вміст колби швидко фільтрують через вату в іншу колбу. Осад у колбі та фільтр негайно промивають водою (3 рази по 10 мл). До одержаного фільтрату додають 2—3 краплі розчину *o*-фенантроліну і титрують розчином церію сульфату 0,1 моль/л до появи зеленого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = 1/2M.м.$; 1 мл розчину церію сульфату 0,1 моль/л відповідає 0,01652 г вікасолу, якого в субстанції повинно бути не менше 95 %.

Розрахунок кількісного вмісту вікасолу, %, проводять за формулою (3.10).

Г л а в а 8**ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ
ПЛАВЛЕННЯ**

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

Залежно від фізичних властивостей лікарських речовин визначення температури плавлення проводять різними методами.

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

Якщо немає інших указівок у монографії, той самий прилад і методику застосовують для визначення інших показників, таких як діапазон плавлення або утворення меніска, що характеризують поведінку речовини при плавленні.

Прилад. Складові його частини:

— відповідна скляна посудина, що містить рідину (наприклад, воду, вазелінове або силіконове масло), яка використовується як нагрівник і оснащена пристроєм для нагріву;

— відповідний пристрій для перемішування, що забезпечує однакову температуру всередині нагрівника;

— відповідний термометр з міткою занурювання і ціною поділки не більше 0,5 °С. Різниця між верхньою та нижньою позначками термометра в області вимірюваної температури — не більше 100 °С;

— запаяні з одного кінця капілярні трубки з безлужного міцного скла діаметром від 0,9 до 1,1 мм і товщиною стінок від 0,1 до 0,15 мм.

На практиці для визначення температури плавлення частіше користуються іншим приладом (рис. 4.1), який складається з:

1 — ртутного термометра з ціною поділки 0,5 °С;

2 — пробірки з термостійкого скла, вставленої в колбу так, щоб не сягала до дна колби на 1 см;

3 — капілярної трубки з безлужного скла діаметром від 0,9 до 1,1 мм;

4 — круглодонної колби з термостійкого скла місткістю 100—150 мл з довгою шийкою;

5 — джерела нагріву (газовий палик, електричний обігрівач).

Колбу на 3/4 об'єму кулі заповнюють відповідною рідиною, наприклад, дистильованою водою (для речовин з температурою плавлення до 80 °С), вазеліновим або силіконовим маслом, концентрованою сульфатною кислотою (для речовин з температурою плавлення від 80 до 260 °С), розчином 3 частин калію сульфату в 7 частинах концентрованої сульфатної кислоти (для речовин з температурою плавлення понад 260 °С).

МЕТОДИКА. Якщо немає інших указівок у монографії, тонко подрібнену в порошок речовину висушують у вакуумі над безводним силікагелем упродовж 24 год. Достатню кількість речовини вміщують у запаяну з одного кінця капілярну трубку (далі — капіляр) до одержання ущільненого стовпчика висотою від 4 до 6 мм. Нагрівають нагрівник до температури, яка приблизно на 10 °С нижча від передбаченої температури плавлення, і потім продовжують нагрівання зі швидкістю близько 1 °С за 1 хв. Коли температура досягне значення на 5 °С нижчого передбаченої температури плавлення, уміщують капіляр у прилад. При використанні першого приладу капіляр занурюють у рідину так, щоб його запаяний кінець був на рівні центра кульки термометра, мітка занурювання якого знаходиться на рівні поверхні рідини (капіляр має бути достатньо довгим). При користуванні другим приладом прикріплюють капіляр до термометра гумовим кільцем або тоненьким дротом так, щоб його запаяний кінець був на рівні центра кульки термометра. Відзначають температуру, при якій остання тверда частка перейде в рідку фазу.

Капілярний метод застосовують для визначення температури плавлення твердих речовин, які легко перетворюються в порошок.

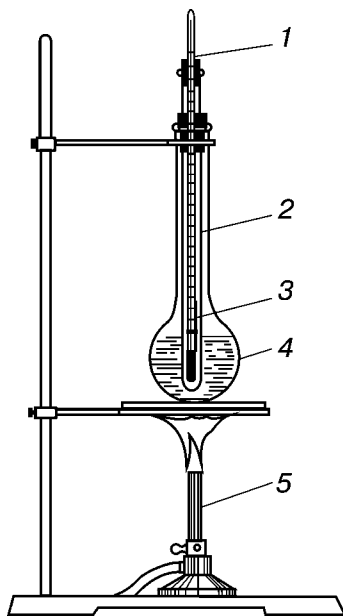


Рис. 4.1. Прилад для визначення температури плавлення

Необхідне ущільнення речовини при заповненні капіляра можна одержати, якщо його декілька разів кинути запаяним кінцем вниз у скляну трубку довжиною не менше 1 м, поставлену на тверду поверхню.

Проводять не менше двох визначень. За температуру плавлення приймають середнє значення. Розбіжність між визначеннями не повинна перевищувати 1 °С.

Весь процес плавлення протікає протягом певного проміжку часу і в певному інтервалі температур: між початком плавлення — появою першої краплі рідини, і кінцем плавлення (температурою плавлення) — повним переходом речовини в рідкий стан. Цей інтервал температур, який називається діапазоном плавлення, не повинен перевищувати 2 °С, якщо немає інших указівок у монографії.

Цілий ряд органічних сполук при плавленні розкладається (спостерігається різка зміна зовнішнього вигляду речовини, наприклад потемніння, спінювання). Таку температуру називають температурою розкладання. Вона значною мірою залежить від швидкості нагрівання, тому при її визначенні в монографіях указують на швидкість нагріву.

Поряд із визначенням температури плавлення, якщо немає інших указівок у монографії, прилад та методику, описані в цій главі, застосовують для визначення діапазону плавлення або температури розкладання.

Відкритий капілярний метод. Для визначення температури плавлення деяких речовин використовують скляний капіляр, відкритий з обох кінців, довжиною близько 80 мм, зовнішнім діаметром від 1,4 до 1,5 і внутрішнім діаметром від 1 до 1,2 мм.

Речовину, попередньо оброблену, як зазначено у відповідній монографії, уміщують у п'ять капілярів у кількості, достатній для формування в кожному стовпчика заввишки близько 10 мм. Залишають на певний час при температурі, указаній у монографії.

Прикріплюють один із капілярів до термометра з ціною поділки 0,2 °С таким чином, щоб речовина знаходилась у безпосередній близькості від кульки термометра.

Термометр з прикріпленим капіляром уміщують у склянку так, щоб відстань між дном склянки та нижньою частиною кульки термометра складала 1 см. Склянку наповнюють водою, щоб висота її шару становила 5 см. Температуру води підвищують зі швидкістю 1 °С за 1 хв.

За температуру плавлення приймають температуру, при якій речовина починає підійматися по капіляру.

Повторюють цю операцію з чотирма іншими капілярами і розраховують результат як середнє з п'яти значень.

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

Температура плавлення — метод миттєвого плавлення. Температуру плавлення за цим методом розраховують за формулою:

$$\frac{t_1 + t_2}{2}, \quad (4.1)$$

де t_1 — перша температура;

t_2 — друга температура.

Температури визначаються в умовах, наведених нижче.

Прилад. Складається з металевого блока, виготовленого з матеріалу, який має високу теплопровідність і не реагує з речовиною, що випробовується, наприклад з латуні. Верхня поверхня блока повинна бути пласкою й ретельно відполірованою. Його рівномірно нагрівають по всій масі газовим пальником з мікрорегулюванням або електричним обігрівачем з тонким регулюванням. Блок має достатньо широку циліндричну порожнину для розміщення термометра, стовпчик ртуті якого повинен знаходитися в одному й тому ж положенні як при калібруванні, так і при визначенні температури плавлення речовини, що випробовується. Циліндрична порожнина розміщена паралельно відполірованій поверхні блока на відстані близько 3 мм від неї. Прилад калібрують, використовуючи стандартні речовини з відомою температурою плавлення.

Калібрування приладу. Для калібрування приладу використовують стандартні речовини Всесвітньої організації охорони здоров'я або інші речовини, придатні для цих цілей.

МЕТОДИКА. Блок швидко нагрівають до температури, на 10°C нижчої від передбаченої температури плавлення, і потім устанавлюють швидкість нагріву близько 1°C за 1 хв. Декілька частинок тонкоподрібненого порошку речовини, висушеної у вакуумі над безводним силікагелем протягом 24 год, кидають через рівні проміжки часу на поверхню блока поблизу від кульки термометра, очищаючи поверхню після кожного випробування. Записують температуру t_1 , при якій речовина плавиться миттєво при зіткненні з металом. Припиняють нагрів. Під час охолодження через рівні проміжки

часу кидають декілька частинок речовини на поверхню блока, очищаючи її після кожного випробування. Записують температуру t_2 , при якій речовина перестає миттєво плавитися при зіткненні з металом.

Метод миттєвого плавлення використовують для твердих речовин, які легко перетворюються на порошок.

Глава 9

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРНИХ МЕЖ ПЕРЕГОНКИ

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

Початковою температурою кипіння вважають температуру, при якій до приймача перегналися перші 5 крапель рідини, кінцевою — при якій перегналося 95 % рідини.

Визначення проводять у приладі (рис. 4.2).

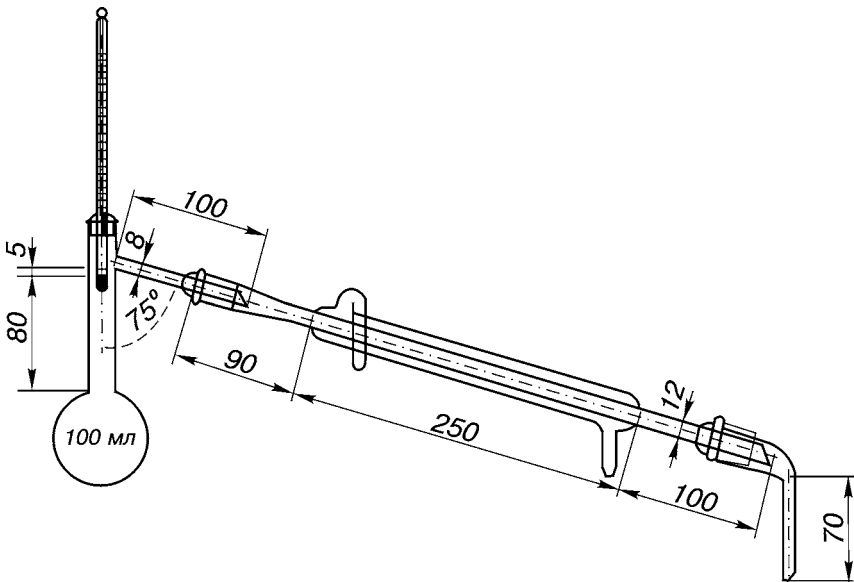


Рис. 4.2. Прилад для визначення температурних меж перегонки (розміри наведено в мм)

Відмірюють 50 мл рідини, що досліджується, циліндром, який потім використовують як приймач, і за допомогою лійки переливають у колбу, слідкуючи за тим, щоб рідина не потрапила до відвідної трубки. У колбу опускають декілька тонких, запаяних з одного кінця капілярів або декілька шматочків пористих камінців («кип'ятильників»).

Якщо температура кипіння рідини нижча від 150 °С, користуються холодильником з водяним охолодженням, у протилежному разі застосовують повітряний холодильник.

Починають нагрівання колби і відзначають початкову температуру кипіння. Потім продовжують нагрівання таким чином, щоб переганялося від 2 до 3 мл рідини за 1 хв. Переганяють необхідний об'єм рідини, відзначаючи кінцеву температуру кипіння.

Температурні межі перегонки приводять до нормального тиску 101,3 кПа (760 мм рт. ст.) за такою формулою:

$$t_1 = t_2 + k(101,3 - b), \quad (4.2)$$

де t_1 — виправлена температура кипіння;

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

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

k — інкремент температури кипіння.

Значення k залежить від температури кипіння рідини, що переганяється:

Температура перегонки, °С	Інкремент температури кипіння
до 100	0,30
від 100—140	0,34
від 140 до 190	0,38
від 190 до 240	0,41
понад 240	0,45

У деяких випадках для ідентифікації речовини застосовують мікрометод визначення температури кипіння.

У тонкостінну, запаяну з одного кінця трубку діаметром 3 мм і довжиною 8 см уміщують декілька крапель рідини, що досліджується, щоб утворився шар заввишки 1—1,5 см. У трубку відкритим кінцем униз вставляють запаяний з одного кінця капіляр довжиною 10 см і діаметром 1 мм. Трубку прикріплюють до термометра

так, щоб її нижній кінець знаходився на середині ртутної кульки термометра, і вміщують термометр у прилад для визначення температури плавлення. Нагрівання ведуть зі швидкістю 2—3 °С за 1 хв до тих пір, поки з капіляра замість окремих бульбашок повітря не почне виділятися безперервний ланцюжок бульбашок пари. Нагрів припиняють або зменшують. Момент, коли припиниться виділення бульбашок і рідина почне підніматись у капіляр, приймають за температуру кипіння. Визначену температуру приводять до нормального тиску за методом, наведеним вище.

Г л а в а 10

ВИЗНАЧЕННЯ ВІДНОСНОЇ ГУСТИНИ

Г у с т и н о ю називають масу одиниці об'єму речовини при певній температурі, наприклад при 20 °С:

$$\rho_{20} = \frac{m}{V}, \quad (4.3)$$

де m — маса речовини;

V — об'єм речовини.

Густина виражають у кілограмах на кубічний метр (кг/м³) або у грамах на кубічний сантиметр (г/см³) (кг · м⁻³ = 10⁻³ г · см⁻³).

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

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

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

$$\rho_{20} = 998,202 d_{20}^{20}, \quad (4.4)$$

$$d_{20}^{20} = 1,00180 \cdot 10^{-3} \rho_{20}, \quad (4.5)$$

$$\rho_{20} = 999,972 d_4^{20}, \quad (4.6)$$

$$d_4^{20} = 1,00003 \cdot 10^{-3} \rho_{20}, \quad (4.7)$$

$$d_4^{20} = 0,998230 d_{20}^{20}. \quad (4.8)$$

ВИЗНАЧЕННЯ ГУСТИНИ З ТОЧНІСТЮ ДО 0,001

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

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

Густину, г/см³, розраховують за формулою:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012, \quad (4.9)$$

де m — маса порожнього пікнометра, г;

m_1 — маса пікнометра з дистильованою водою, г;

m_2 — маса пікнометра з рідиною, що досліджується, г;

0,99703 — густина води при 20 °С (з урахуванням густини повітря);

0,0012 — густина повітря при 20 °С і тиску 1011 гПа (760 мм рт. ст.).

ВИЗНАЧЕННЯ ГУСТИНИ З ТОЧНІСТЮ ДО 0,01

МЕТОДИКА. При визначенні густини рідин користуються ареометрами. Рідину, що досліджується, вміщують у циліндр при температурі 20 °С, обережно опускають у неї чистий сухий ареометр, на шкалі якого є величина густини, що очікується. Ареометр не випускають із пальців доти, доки не переконаються, що він плаває. Слідкують, щоб ареометр не торкався стінок і дна циліндра. Густина визначають через 3—4 хв після занурення за поділкою на шкалі ареометра, яка відповідає нижньому меніску рідини (око має бути на рівні меніска).

Г л а в а 11

ВИЗНАЧЕННЯ рН

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

$$\text{pH} = -\lg a_{\text{H}^+} \quad (4.10)$$

Визначення рН полягає в порівнянні властивостей специфічних органічних речовин (кислотно-основних індикаторів) або індикаторного електрода в досліджуваному розчині з їх властивостями в стандартному розчині з відомим рН.

11.1. ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ рН

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

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

Для вимірювання рН застосовують високоомні потенціометри різноманітних систем, або рН-метри, шкалу яких проградуировано в мілівольтах або безпосередньо в одиницях рН (рис. 4.3).

Підготовку рН-метра й електродної системи здійснюють згідно з інструкціями до приладу.

Визначення рН проводять при 25 ± 2 °С, у іншому разі необхідно зробити відповідні поправки.

Калібрування і перевірка рН-метрів виконуються за стандартними буферними розчинами.

Різниця між показаннями приладу і номінальним значенням рН буферного розчину не повинна перевищувати 0,04 одиниці рН.

Якщо рН розчину, що досліджується, відрізняється менш ніж на одиницю від рН стандартного буферного розчину, то достатньо провести калібрування за одним буферним розчином, рН якого лежить у тому ж діапазоні, що і рН розчину, що досліджується.

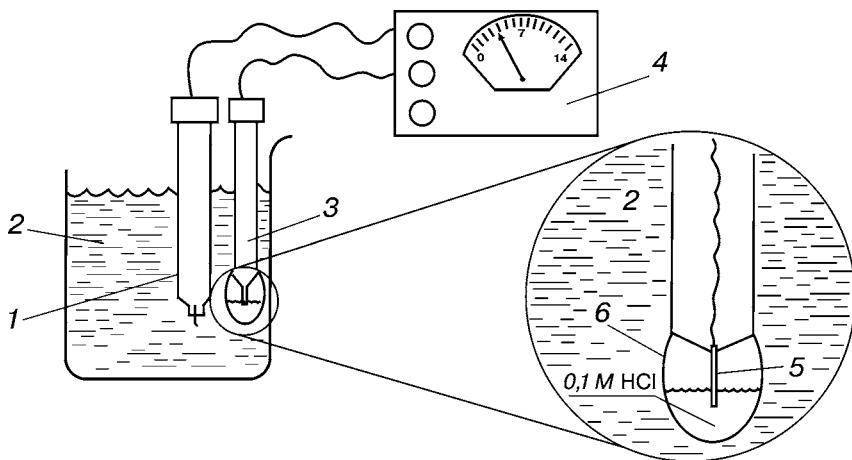


Рис. 4.3. рН-метр зі скляним електродом:

1 — стандартний електрод; 2 — розчин, у якому визначають рН; 3 — скляний електрод, потенціал якого залежить від рН розчину; 4 — високоомний потенціометр, шкалу якого проградуєвано в одиницях рН (рН-метр); 5 — срібний дріт в оболонці з AgCl (внутрішній стандарт $\text{AgCl} + \bar{e} \rightleftharpoons \text{Ag} + \text{Cl}^-$, $E^0 = 0,222 \text{ В}$); 6 — скляна мембрана.

Якщо рН розчинів, що досліджуються, коливається в широких межах, то перевірку рН-метра слід проводити за двома стандартними буферними розчинами.

При вимірюванні рН розчинів, що досліджуються, відлік величини рН за шкалою приладу проводять після того, як показання його набудуть сталого значення. Час установа показань залежить від буферних властивостей і температури розчину (як правило, не перевищує 2 хв).

Під час вимірювання рН сильноокислих або сильнолужних розчинів при температурах, близьких до 0°C , або при вимірюванні рН розчинів з дуже малою буферною ємністю (наприклад, дистильованої води) час установа показань може досягати декількох хвилин.

11.2. КОЛОРИМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ рН

Колориметричний метод визначення рН ґрунтується на властивості кислотно-основних індикаторів *змінювати своє забарвлення залежно від активності іонів водню в певному інтервалі рН*.

Колориметричне визначення рН проводять за допомогою індикаторів і стандартних буферних розчинів.

Спочатку визначають приблизну величину рН розчину, що досліджується, за допомогою універсального індикатору.

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

Індикатор обирають таким чином, щоб очікувана величина рН попадала в центральну частину інтервалу переходу забарвлення індикатору (див. 7.4; табл. 3.1).

Концентрація індикатору в розчині, що досліджується, і буферних розчинах має бути однаковою.

рН розчину, що досліджується, вважають однаковою з рН того буферного розчину, забарвлення якого співпадає з його забарвленням.

11.3. ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНЕ ТИТРУВАННЯ

Потенціометричне титрування — об'ємно-аналітичний метод аналізу, в якому еквівалентний об'єм титранту *визначають шляхом вимірювання*, у процесі титрування, *ЕРС спеціально підібраної електродної пари* (рис. 4.4).

Електродна пара складається з індикаторного електрода й електрода порівняння. Індикаторний електрод вибирають таким чином, щоб його потенціал залежав від концентрації іонів, які беруть участь у титруванні або утворюються в процесі титрування. Потенціал електрода порівняння в процесі титрування має зберігати постійну величину. Як індикаторний використовують, наприклад, ртутно-каломельний, хлоросрібний електроди.

При реакціях кислотно-основного титрування зміну активності іонів водню в розчині визначають за зміною потенціалу будь-якого електрода, який використовують для вимірювання рН. При деяких реакціях осадження зміну активності іонів, що їх відтитрують, визначають за зміною потенціалу срібного електрода. При окисно-відновних реакціях індикаторним електродом є платиновий електрод.

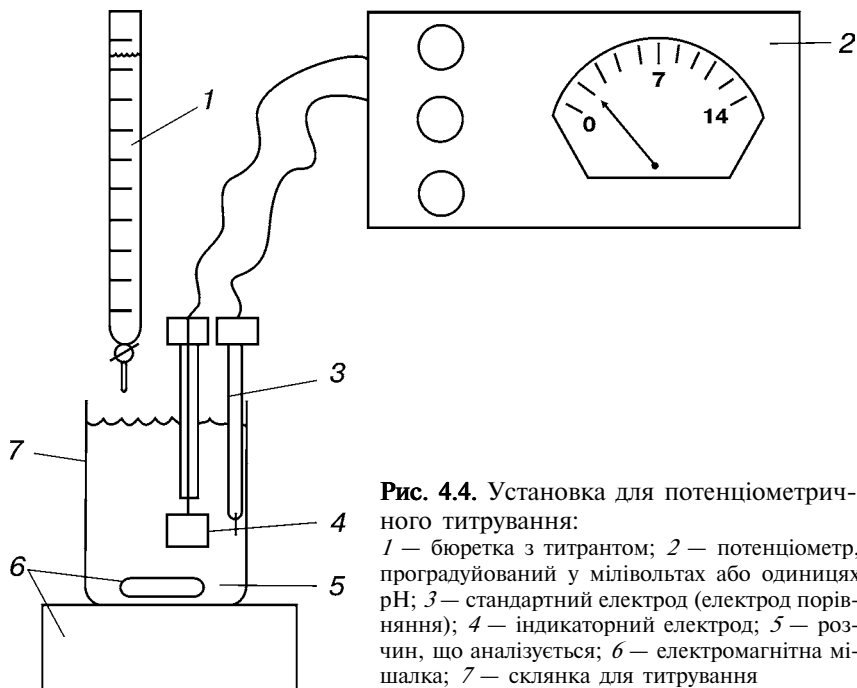


Рис. 4.4. Установа для потенціометричного титрування:

1 — бюретка з титрантом; 2 — потенціометр, проградуєований у мілівольтах або одиницях рН; 3 — стандартний електрод (електрод порівняння); 4 — індикаторний електрод; 5 — розчин, що аналізується; 6 — електромагнітна мішалка; 7 — склянка для титрування

Як правило, електродну пару при титруванні занурюють у розчин, що аналізується. Однак, у тих випадках, коли іони, які дифундують з електрода порівняння, можуть заважати проведенню титрування, контакт електрода порівняння з розчином, що аналізується, здійснюють через електролітичний місток.

При проведенні потенціометричного титрування в неводному середовищі електролітичний місток або електрод порівняння заповнюють розчинами калію або літію хлоридів у відповідному неводному розчиннику.

Під час проведення аналізу титрований розчин додають з бюретки рівними об'ємами при постійному перемішуванні. Поблизу точки еквівалентності додають по 0,1 або 0,05 мл; після кожного додавання вимірюють ЕРС.

Вимірювання ЕРС, яка виникає за рахунок різниці потенціалів між індикаторним електродом і електродом порівняння, здійснюють за допомогою високоомних потенціометрів (рН-метрів).

Величина ЕРС особливо різко змінюється поблизу точки еквівалентності, абсолютне значення відношення зміни ЕРС (ΔE) до

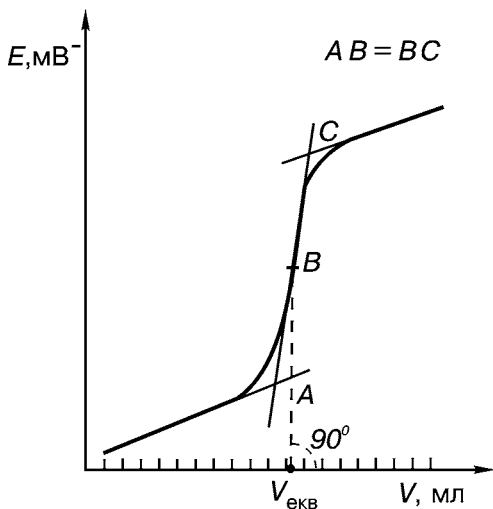


Рис. 4.5. Визначення точки еквівалентності в потенціометричному титруванні методом дотичних

приросту об'єму титранту (ΔV) у цій точці буде максимальним. Результати титрування можуть бути представлені графічно (рис. 4.5), а отримана крива використана для визначення точки еквівалентності методом дотичних.

Точка еквівалентності може бути також визначена розрахунковим шляхом за максимальним значенням $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ і відповідно $\Delta \left(\frac{\Delta E}{\Delta V} \right) = \Delta v$.

Еквівалентний об'єм титранту розраховують за формулою:

$$V_{\text{екв}} = V_1 + (V_2 - V_1) \frac{A_{V_1}}{A_{V_1} - A_{V_2}}, \quad (4.11)$$

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

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

Г л а в а 12

ПОЛЯРОГРАФІЯ

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

За допомогою полярографічного методу, як правило, вивчають речовини, здатні до електровідновлення, рідше — речовини, що окиснюються при електролізі. Звичайна область концентрації речовин, які аналізуються, становить 10^{-2} — 10^{-4} моль/л. Електроліз

проводять у полярографічній чарунці, що складається з посудини — електролізера і двох електродів. Мікроелектрод може бути платиновий, срібний або графітовий. Найчастіше застосовують ртуть, що витікає краплями з тонкого скляного капіляра (ртутний краплинний електрод). Перевага такого електрода в тому, що його поверхня постійно оновлюється. Макроелектродом служить або шар ртуті на дні електролізера, або зовнішній стандартний електрод, найчастіше — насичений каломельний електрод. Характерною особливістю є співвідношення площ поверхонь електродів, близьке до 1:100. Звичайно мікроелектрод функціонує як катод, на якому відбувається електрохімічне відновлення речовини, що аналізується.

При подачі на електроди напруги, яка поступово зростає, спочатку через електролізер протікає дуже слабкий (так званий «залишковий») струм, сила якого лінійно залежить від величини прикладеної напруги. Коли прикладена напруга перевищить різницю потенціалів анода і катода для відповідного гальванічного елемента (окиснена/відновлена форма речовини), досягається потенціал виділення, характерний для даної електроактивної речовини, починається реакція електролізу і катод деполяризується за рахунок електрохімічного перетворення речовини, яку називають деполяризатором. Сила струму різко зростає, при цьому середня концентрація деполяризатора на поверхні ртутного краплинного електрода зменшується, а швидкість дифузії відповідно зростає. При подальшому збільшенні напруги концентрація деполяризатора на поверхні електрода стає настільки малою порівняно з концентрацією в основній частині розчину, що різниця концентрацій за величиною наближається до концентрації в розчині речовини, що аналізується. Число часток, які вступають у реакцію за одиницю часу, стає рівним числу часток, які дифундують з розчину до поверхні електрода. При цьому через систему буде протікати максимально можливий струм, який називають граничним дифузійним струмом.

Залежність сили струму від напруги графічно виражається у вигляді полярографічних кривих — полярограм, де по осі абсцис відкладають напругу (у вольтах), а по осі ординат — значення відповідної сили струму (в мікроамперах). На графіку спостерігається так звана полярографічна хвиля (рис. 4.6).

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

Величина дифузійного струму виражається рівнянням Ільковича:

$$i_d = 607 n C D^{1/2} m^{2/3} t^{1/6}, \quad (4.12)$$

- де i_d — величина середнього дифузійного струму, мкА;
 n — число електронів, що витрачаються на електрохімічне перетворення однієї молекули деполаризатора;
 C — концентрація речовини, що визначається, ммоль/л;
 D — коефіцієнт дифузії деполаризатора, см²/с;
 m — маса ртуті, що витікає за 1 с з капіляра, мг/с;
 t — період капання краплинного електрода, с.

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

Величини m і t залежать від параметрів ртутного краплинного електрода і висоти стовпа ртуті.

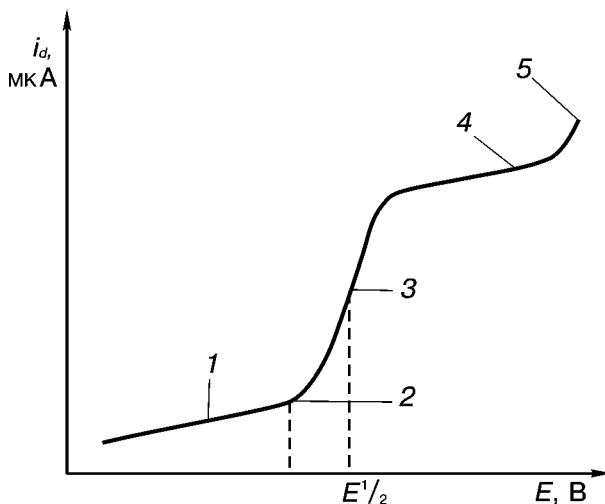


Рис. 4.6. Типовий вигляд полярографічної хвилі:
1 — залишковий струм; 2 — потенціал виділення; 3 — потенціал півхвилі; 4 — граничний дифузійний струм; 5 — розряд фону

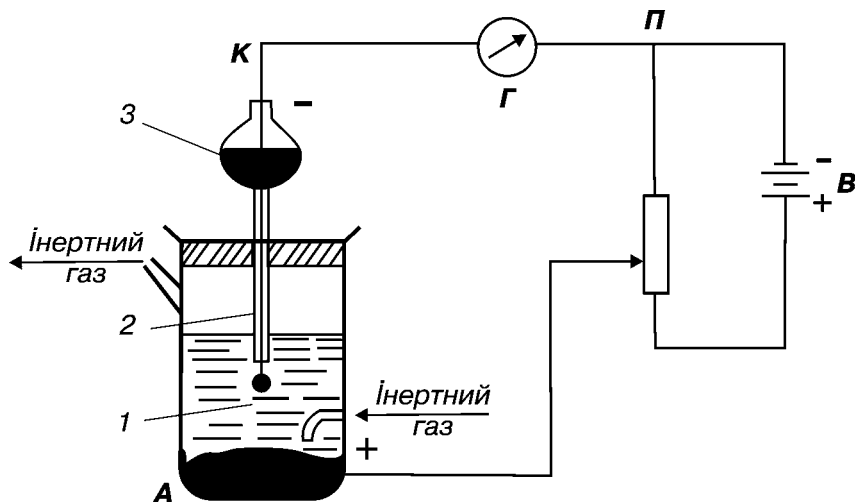


Рис. 4.7. Принципова схема полярографа:

1 — розчин, що аналізується; 2 — капіляр; 3 — резервуар зі ртуттю

Принципова схема полярографічного пристрою показана на рис. 4.7.

За допомогою зовнішнього джерела струму B і розподільника напруги P можна подавати будь-яку напругу на гальванічний ланцюг, що складається з краплинного електрода K і макроелектрода A . При цьому через систему протікає струм, який вимірюють чутливим гальванометром G . У процесі визначення напругу поступово збільшують і реєструють силу струму.

Ртутний краплинний електрод — це скляний капіляр із зовнішнім діаметром 3—7 і внутрішнім 0,03—0,05 мм, довжиною 7—15 см. Висота ртутного стовпа (відстань від кінця капіляра до поверхні ртуті в резервуарі) повинна становити 40—80 см.

Кількість електрики, яка проходить через розчин, що досліджується, за час реєстрації полярограми, дуже мала, тому зміна концентрації деполаризатора в розчині незначна, що дозволяє багато разів реєструвати полярограми.

Для створення достатньої електропровідності до розчину, що досліджується, додають надлишок (у 50—100 разів) індиферентного електроліту, так званого полярографічного фону, тобто солі, іони якої не беруть участі в електродній реакції, але беруть участь у перенесенні електричних зарядів через розчин. Струм розряду електроліту фону не повинен заважати спостереженню струму відновлення або окиснення речовини, що аналізується.

Полярографічний аналіз може бути проведений як у водному, так і в змішаному водно-органічному (водно-спиртовому, водно-ацетоновому, водно-диметилформамідному та ін.) або неводних середовищах (спирт, ацетон, диметилформамід, диметилсульфоксид і т. ін.).

Потенціал півхвилі $E_{1/2}$ (див. рис. 4.6) характеризує природу електроактивної речовини. $E_{1/2}$ сильно залежить від складу і рН розчину, але звичайно мало залежить від концентрації деполаризатора і характеристики капіляра, внаслідок чого він може служити критерієм ідентифікації речовини.

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

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

МЕТОДИКА. Для аналітичних цілей звичайно застосовують електроди з величиною $t = 2-3$ с, $m = 1-2$ мг/с або з примусовим відривом краплі, що мають $t = 0,2-0,5$ с при тих же величинах m . Розчин, що досліджується, приготований, як зазначено у відповідній монографії, вміщують у полярографічну чарунку, для видалення розчиненого кисню пропускають інертний газ (аргон, очищений азот) упродовж 5—20 хв залежно від розчинника, що застосовується, і знімають полярограму. В окремих випадках кисень зв'язують хімічно (натрію сульфідом, метолом). Для запобігання втратам розчинника за рахунок випаровування інертний газ потрібно попередньо пропускати через розчин фону.

Для визначення концентрації речовини, що досліджується, користуються такими методами.

Метод калібрувальних кривих. Готують кілька розчинів з різною концентрацією стандартного зразка речовини, знімають їх полярограми і визначають висоти хвиль. За отриманими даними будують калібрувальний графік, відкладаючи по осі абсцис величини концентрацій, а по осі ординат — відповідні значення дифузійного струму (висоти хвиль). Зазвичай калібрувальний графік — це пряма лінія, що проходить через початок координат. Потім знімають полярограму розчину, що досліджується, і, користуючись калібрувальним графіком, знаходять його концентрацію.

Метод доцільно застосовувати при аналізі великої кількості серійних розчинів. Він найточніший.

Метод стандартних розчинів. У разі аналізу окремих проб користуються більш простим методом стандартних розчинів, який по-

лягає в тому, що спочатку полярграфують розчин, що досліджується, а потім у тих же умовах 2—3 стандартних розчини, котрі містять речовину, що визначається, у відомій концентрації. Концентрацію стандартних розчинів підбирають з таким розрахунком, щоб отримана висота хвилі приблизно дорівнювала висоті хвилі невідомого розчину.

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

$$C_x = \frac{C_{\text{ст}} H_x}{H_{\text{ст}}}, \quad (4.13)$$

де $C_{\text{ст}}$ — концентрація розчину стандартного зразка.

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

Концентрацію речовини в розчині розраховують за формулою:

$$C_x = \frac{C_{\text{ст}}}{\frac{V_x + V_{\text{ст}}}{V_{\text{ст}}} \cdot \frac{H_{\text{ст}}}{H_x} - \frac{V_x}{V_{\text{ст}}}}, \quad (4.14)$$

де $C_{\text{ст}}$ — концентрація розчину стандартного зразка, що додається;
 H_x — висота хвилі при визначенні розчину, що досліджується;
 $H_{\text{ст}}$ — висота хвилі, отримана після додавання стандартного розчину;

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

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

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

Серед переваг полярграфічного методу слід відзначити:

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

— високу чутливість;

— швидкість проведення аналізу;

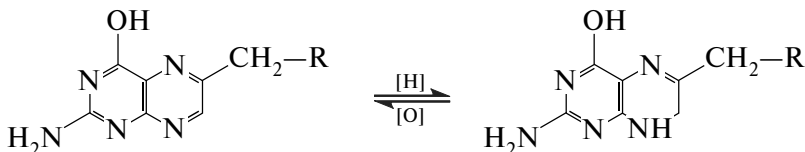
— добру відтворність результатів аналізу; відносна помилка полярграфічного методу становить 2—5 %.

Примітка. Пари ртуті отруйні. Роботу проводять у приміщенні, що добре провітрюється. Полярграфічну чарунку встановлюють у ви-

тяжній шафі. Пролиту ртуть негайно збирають. Скляний посуд, забруднений найдрібнішими краплями ртуті, миють концентрованою нітратною кислотою.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ

Поляррографічне визначення ґрунтується на її здатності легко відновлюватись у середовищі натрію карбонату до 7,8-дигідрофолієвої кислоти. Зворотний процес легко проходить навіть під дією кисню повітря:



МЕТОДИКА. Близько 0,05 г фолієвої кислоти (точна наважка) розчиняють у розчині натрію карбонату 0,05 моль/л у мірній колбі місткістю 50 мл, доводять об'єм до мітки тим же розчином і перемішують. З отриманого розчину відбирають 5 мл, додають 5 мл розчину натрію карбонату 0,05 моль/л і 10 мл розчину амонію хлориду 0,2 моль/л в 30 %-вому спирті. Розчин уміщують у чарунку поляррографа, термостатовану при 25 °С, пропускають струмінь азоту протягом 5 хв і знімають поляррограму, починаючи з 0,6 В.

Вміст безводної фолієвої кислоти в субстанції, %, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{C \cdot 20}{m}, \quad (4.15)$$

де C — кількість безводної фолієвої кислоти, знайденої за калібрувальним графіком, мг/мл;

m — наважка субстанції, г.

Г л а в а 13

РЕФРАКТОМЕТРІЯ

Рефрактометрія базується на *визначенні показника заломлення*.

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

За законом рефракції показник заломлення — величина постійна для кожної речовини. Вона також дорівнює відношенню синуса кута падіння (α) на поверхню розподілу двох середовищ до синуса кута заломлення (β) (рис. 4.8):

$$n = \frac{V_1}{V} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}. \quad (4.16)$$

Показник заломлення залежить від температури та довжини хвилі, при якій проводять визначення, а в розчинах, крім того, — від їх концентрації та природи розчинника. Підвищення температури викликає зменшення величини показника заломлення. Прилади, на яких визначають показник заломлення, називаються рефрактометрами (рис. 4.9). Якщо немає інших указівок у відповідній монографії, визначення показника заломлення проводять при температурі $20 \pm 0,5$ °C і довжині хвилі D спектра випромінювання натрію ($\lambda = 589,3$ нм); показник заломлення, визначений за таких умов, позначають індексом n_D^{20} . Для дистильованої води він становить 1,3330.

Експериментально встановлено, що в межах температури $20 \pm 0,5$ °C показники заломлення води і розчинених у ній речовин змінюються практично однаково. Це дозволяє в аптечних умовах не термостатувати водні розчини, а визначати при однаковій температурі показники заломлення води й аналізованого розчину, що значно спрощує аналіз.

Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або дистильовану воду.

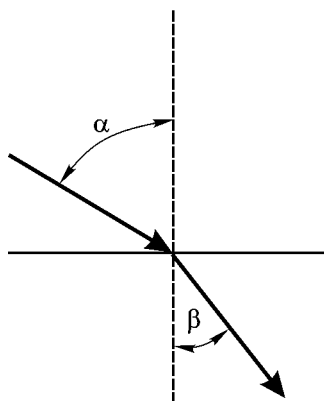


Рис. 4.8. Хід променя через границю розділення двох фаз:

α — кут падіння; β — кут заломлення

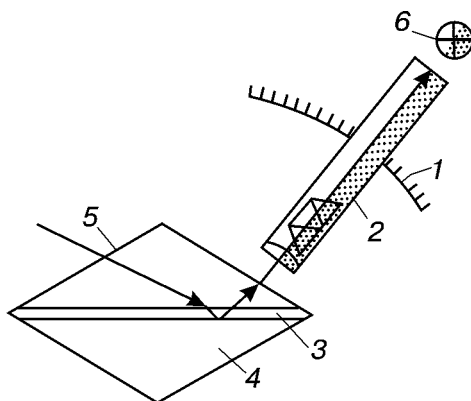


Рис. 4.9. Принципова схема рефрактометра:

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

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

$$n = n_0 + CF, \quad (4.17)$$

звідки

$$C = \frac{n - n_0}{F}, \quad (4.18)$$

де C — концентрація розчину, %;
 n — показник заломлення розчину;
 n_0 — показник заломлення розчинника в таких самих умовах;
 F — фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1 %.

Фактор устанавлюється експериментально і наводиться в спеціальних рефрактометричних таблицях.

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

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

Оскільки показник заломлення розчину є величиною адитивною:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i, \quad (4.19)$$

то

$$n = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_iF_i. \quad (4.20)$$

Тобто концентрацію однієї з речовин можна розрахувати за формулою:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2F_2 + \dots + C_iF_i)}{F_1}, \quad (4.21)$$

де n — показник заломлення розчину суміші речовин;
 n_0 — показник заломлення розчинника в таких самих умовах;
 C_2 та C_i — відомі концентрації речовин, %;
 F_1, F_2, F_i — відповідні фактори.

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

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИНУ ГЛЮКОЗИ 5, 10, 25, 40 %-вого ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

Препарат, що досліджується, і склянку з дистильованою водою вміщують біля рефрактометра в посудину з водою температурою 20 °С на 30 хв. Через рефрактометр упродовж 30 хв перед і в процесі визначення пропускають воду з температурою 20 °С. На призму рефрактометра наносять декілька крапель води і по шкалі знаходять показник заломлення. Витирають призму насухо, наносять на неї декілька крапель розчину глюкози і знаходять показник заломлення, який визначають 3—4 рази, щоразу беручи нову порцію препарату. Для розрахунку беруть середнє з цих визначень.

Вміст глюкози, г/мл, розраховують за формулою:

$$X = \frac{n - n_0}{0,00142 \cdot 100}, \quad (4.22)$$

де n — показник заломлення препарату;
 n_0 — показник заломлення води;
 0,00142 — величина приросту показника заломлення при збільшенні концентрації глюкози на 1 % (F).

Вміст глюкози в 1 мл препарату відповідно повинен бути 0,0485—0,0515; 0,097—0,103; 0,242—0,258 або 0,388—0,412 г.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Пропис 1. Розчину кислоти амінокапронової 5 % — 1000 мл
 Натрію хлориду — 9,0

Натрію хлорид. Визначають аргентометрично за Фаянсом з бромфеноловим синім або меркуриметрично (див. 7.1.3; 7.3).

Амінокапронова кислота. Визначають показники заломлення розчину, що досліджується, і в тих же умовах води для ін'єкцій.

Вміст амінокапронової кислоти, %, розраховують за формулою:

$$X = \frac{(n - n_0) - C_1 \cdot F_1}{F}, \quad (4.23)$$

- де n — показник заломлення розчину;
 n_0 — показник заломлення води;
 C_1 — концентрація натрію хлориду в розчині, що аналізується, %;
 F_1 — фактор показника заломлення 1 %-вого розчину натрію хлориду;
 F — фактор показника заломлення 5 %-вого розчину кислоти амінокапронової.

Пропис 2. Кислоти аскорбінової	0,05
Кислоти нікотинової	0,01
Глюкози	0,25

Аскорбінова і нікотинова кислоти. Зважують масу одного порошку і розчиняють у воді в мірному циліндрі місткістю 5 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки і перемішують. У 2 мл цього розчину титрують суму аскорбінової та нікотинової кислот розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л (індикатор — фенолфталеїн). У відтитрованій рідині натрію аскорбінат визначають титруванням розчином йоду 0,1 моль/л до жовтого забарвлення.

Глюкоза. У тих самих умовах визначають показник заломлення води і приготованого розчину.

Вміст глюкози, г, розраховують за формулою:

$$X = \frac{[(n - n_0) - C_1 F_1 - C_2 F_2] \cdot V \cdot m_{\text{пр}} \cdot 100}{F \cdot 100 \cdot m \cdot (100 - B)}, \quad (4.24)$$

- де n — показник заломлення розчину;
 n_0 — показник заломлення води;
 C_1 — концентрація аскорбінової кислоти в розчині, що досліджується, %;
 F_1 — фактор показника заломлення розчину аскорбінової кислоти;
 C_2 — концентрація нікотинової кислоти в розчині, що досліджується, %;
 F_2 — фактор показника заломлення розчину нікотинової кислоти;
 V — об'єм приготованого розчину, мл;
 $m_{\text{пр}}$ — маса лікарської форми за прописом, г;
 F — фактор показника заломлення розчину глюкози;
 m — маса наважки лікарської форми, взята для приготування розчину, г;
 B — масова частка води глюкози, %.

Г л а в а 14

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИЧНОГО ОБЕРТАННЯ (ПОЛЯРИМЕТРІЯ)

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

Кількість оптично діяльних лікарських речовин досить велика. 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 *п р а в о о б е р т а ю ч о ю* і поряд з її назвою ставлять знак «+», якщо ж площина поляризації обертається проти годинникової стрілки, то речовину називають *л і в о о б е р т а ю ч о ю* і перед її назвою ставлять знак «-».

Величину відхилення площини поляризації від початкового положення називають *к у т о м о б е р т а н н я* 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.

Вимірювання кута обертання речовини проводять на приладах — поляриметрах (рис. 4.10). Спочатку встановлюють нульове положення призм. Для цього в прилад уставляють порожню поляриметричну трубку (якщо досліджують чисту рідку речовину) або трубку, наповнену розчинником. Призму-аналізатор устанавлюють у положення, при якому два (або три) поля зору мають рівне освітлення (тобто спостерігається рівномірно забарвлене коло). Повторюють цю операцію тричі; з отриманих показників розраховують середнє значення, яке й приймають за нульове положення призм.

Після цього трубку заповнюють рідиною, що досліджується. Якщо трубка не має розширення, то під час наповнення слідкують за тим, щоб не утворилися бульбашки повітря. Трубку вставляють у прилад, знімають показники поляриметра, не менше ніж 3 рази, зі зразком речовини, що досліджується, і розраховують середнє арифметичне значення. Алгебраїчна різниця між цим значенням і нульовою точкою становить кут обертання.

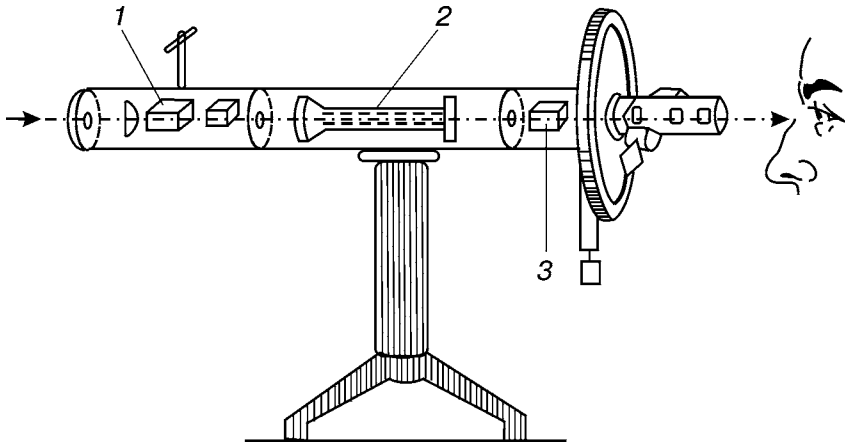


Рис. 4.10. Принципова схема поляриметра:

1 — призма-поляризатор; 2 — трубка з розчином; 3 — призма-аналізатор

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.

Для рідких індивідуальних речовин питоме обертання розраховують за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}, \quad (4.25)$$

де α — вимірний кут обертання, град;

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

ρ — густина рідини, г/мл.

Для розчинів питоме обертання розраховують за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}, \quad (4.26)$$

де α — вимірний кут обертання, град;

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

C — концентрація розчину, %.

Величину питомого обертання визначають для підтвердження чистоти й тотожності оптично активної речовини.

Оскільки питоме обертання залежить від концентрації та природи розчинника, умови його визначення наводяться у відповідних монографіях на лікарські засоби.

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

$$C = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}. \quad (4.27)$$

Поляриметрія дає можливість якісно та кількісно визначати оптично діяльну речовину в присутності оптично недіяльних.

Г л а в а 1 5

МЕТОДИ, ЯКІ ГРУНТУЮТЬСЯ НА ВИМІРЮВАННІ ПОГЛИНАННЯ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ (ФОТОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ)

Фотометричні методи аналізу ґрунтуються на вибіркового поглинанні електромагнітного випромінювання сполукою, що аналізується, і служать для дослідження будови, ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин.

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

$$\lg \frac{I_0}{I} = \chi \cdot C \cdot b, \quad (4.28)$$

- де I_0 — інтенсивність випромінювання, що падає на речовину;
 I — інтенсивність випромінювання, що пройшло крізь речовину;
 χ — показник поглинання розчину, концентрація якого дорівнює одиниці;
 C — концентрація розчину;
 b — товщина шару, см.

Величина $\lg \frac{I_0}{I}$ носить назву оптичної густини та позначається літерою D (або A).

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

15.1. СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ

На сьогодні спектрофотометрія — найбільш поширений інструментальний метод аналізу. Крива залежності інтенсивності поглинання від довжини хвилі або хвильового числа називається спектром поглинання речовини і є її специфічною характеристикою.

Вимірювання проводять за допомогою спектрофотометрів, які дозволяють одержувати спектри на ділянці від 190 до 380 нм (ультрафіолетові), від 380 до 780 нм (видимі) та від 780 до 40000 нм (інфрачервоні). У перших двох випадках природа смуг поглинання пов'язана з електронними переходами в молекулах та іонах, що поглинають світло (електронні спектри); на інфрачервоній ділянці — з коливальними переходами та зміною коливальних станів ядер, що входять у молекулу речовини (коливальні спектри).

15.1.1. СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ НА УЛЬТРАФІОЛЕТОВІЙ ТА ВИДИМІЙ ДІЛЯНКАХ СПЕКТРА

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

Як розчинники найчастіше використовують воду, спирти, хлороформ, нижчі вуглеводні, ефіри, розчини лугів або кислот, причому вони не повинні поглинати самі й не містити домішок, які

поглинають світло на цій ділянці спектра. Вимірювання оптичної густини D на ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра проводяться на фотоелектричних спектрофотометрах (рис. 4.11). Існують дві основні модифікації цих приладів — двопроменеві, так звані «реєструючі», та однопроменеві — «нереєструючі» спектрофотометри. До однопроменевих належить, наприклад, спектрофотометр СФ-46. Основними частинами цих приладів є джерело випромінювання (газорозрядна воднева або дейтерієва лампа для ультрафіолетової ділянки (190—350 нм), лампа розжарювання для видимої ділянки (320—800 і до 1100 нм); монохроматор, диспергуюча кварцева призма або дифракційна решітка якого за допомогою спеціального механізму з'єднана зі шкалою довжин хвиль; щілина, механізм якої дозволяє регулювати величину потоку світла; кюветне відділення, в якому знаходяться кювети з розчинником і речовинами, що досліджуються, та фотоелектричний пристрій, який приймає світловий потік, за допомогою фотоелементів перетворює його на електричний струм, підсилює і вимірює силу струму.

Вимірювальна шкала спектрофотометра проградуєвана у відсотках пропускання T (тобто $\frac{I}{I_0} \cdot 100$) або у величинах оптичної густини D (тобто $\lg \frac{I_0}{I}$), а шкала довжин хвиль або хвильових чисел — у нанометрах або в см^{-1} відповідно.

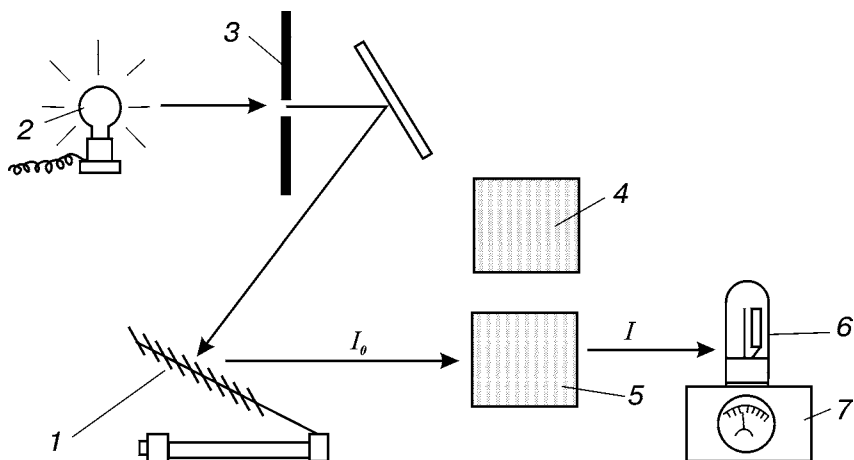


Рис. 4.11. Принципова схема спектрофотометра:

1 — джерело випромінювання; 2 — щілина; 3 — дифракційна решітка; 4 — контрольний розчин; 5 — розчин, що досліджується; 6 — фотоелектричний детектор; 7 — вимірювальний прилад

У процесі вимірювання на шляху пучка випромінювання певної довжини хвилі, що виходить з монохроматора, по черзі встановлюють спочатку нульовий (контрольний) розчин (розчинник або розчин, який містить усі ті ж компоненти, за винятком речовини, що аналізується), для якого приймають $T = 100\%$, $D = 0$, а потім розчин, що досліджується.

Для зниження величини помилки концентрацію розчину та товщину його шару підбирають такими, щоб D на спектральній ділянці, що досліджується, знаходилася в межах від 0,2 до 0,7. Залежно від здатності речовини до поглинання, це звичайно досягається при використанні 0,01—0,00001 %-вих розчинів (кювети з шаром завтовшки 10 мм).

Для стандартизації спектрофотометрів вимірюють оптичну густину 0,006006 %-вого розчину калію біхромату в сірчаній кислоті 0,005 моль/л, який повинен мати відповідне значення при 235 (0,748), 257 (0,845), 313 (0,292) і 350 (0,640) нм.

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

$$D = \chi \cdot C \cdot b. \quad (4.29)$$

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

$$\chi = \frac{D}{C \cdot b}. \quad (4.30)$$

Для кожної речовини це специфічна фізична константа, яка може бути використана для її ідентифікації. Якщо концентрація розчину виражена в молях на літр (молярна), цю величину називають молярним показником поглинання і позначають літерою ε —це оптична густина розчину речовини 1 моль/л при товщині шару 1 см. Якщо концентрація виражена у відсотках, таку величину називають питомим показником поглинання і позначають символом $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ —це оптична густина 1 %-вого розчину при товщині шару 1 см. Перехід від питомого показника поглинання до молярного здійснюють за формулою:

$$\varepsilon = E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot \frac{M \cdot m}{10}, \quad (4.31)$$

де $M \cdot m$ — молекулярна маса речовини.

Концентрацію розчинів методом спектрофотометрії можна визначити чотирма способами:

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

2. За показником поглинання. Для визначення концентрації розчинів спектрофотометричним методом використовують закон Бугера—Ламберта—Бера у формулі:

$$C = \frac{1}{\chi b} \cdot D. \quad (4.32)$$

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

У разі застосування методу показника поглинання в текст відповідної НТД вноситься його числове значення. Методика полягає у вимірюванні оптичної густини розчину, що досліджується, при зазначеній довжині хвилі і діленні її на цей показник (з урахуванням наважки і розведення). Основна перевага методу показника поглинання в тому, що він не потребує використання стандартів, тобто є прямим методом аналізу, має найменшу випадкову похибку аналізу, але найбільшу похибку градування. Основний недолік — чутливість до класу приладу, тобто різні спектрофотометри дають значні відхилення величини поглинання для одного й того ж стандартного зразка, а також до помилок в аналітичній довжині хвилі.

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

$$X = \frac{D \cdot C_0}{D_0}, \quad (4.33)$$

де D і D_0 — оптичні густини досліджуваного та стандартного розчинів відповідно;

C_0 — концентрація стандартного розчину.

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

4. За методом зовнішнього стандарту — це метод, у якому як стандарт використовують не ту сполуку, що досліджується, а іншу. Наприклад, для аналізу каротиноїдів як стандарт використовують розчин калію біхромату. Перевага методу — як стандарт використовують просту речовину, для якої легко отримати стандартний зразок. На додаток до недоліків і переваг методу стандарту метод

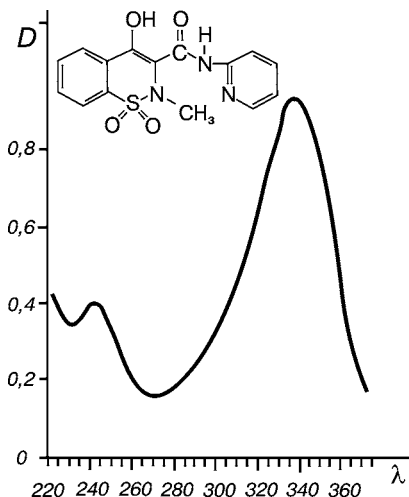


Рис. 4.12. УФ-спектр поглинання піроксикаму. При 334 нм знаходиться аналітична смуга поглинання, яка використовується для кількісного визначення піроксикаму

зовнішнього стандарту має додаткову похибку, пов'язану з невідповідністю спектрів поглинання речовини, що досліджується, і зовнішнього стандарту. Застосовується цей метод, в основному, для аналізу рослинних препаратів, особливо методом фотоколориметрії.

Для проведення кількісного визначення використовують *смуги поглинання*, які називають *аналітичними*. Вони мають відповідати таким вимогам:

- смуга повинна бути по можливості вільною від накладення смуг поглинання інших компонентів системи;

- обрана смуга повинна мати достатньо високий показник поглинання (χ) для індивідуальної сполуки.

Під час аналізу використовують максимум або мінімум смуги поглинання; не слід проводити вимірювання на ділянці крутого спаду або підняття кривої (рис. 4.12).

Для багатокомпонентних систем, коли виділити аналітичну смугу поглинання кожного окремого компонента важко, кількісне визначення проводять вимірюванням оптичної густини при декількох значеннях довжин хвиль. Після цього розв'язують систему лінійних рівнянь, що пов'язують сумарну величину оптичної густини суміші при даній довжині хвилі з величиною оптичної густини для кожного індивідуального компонента:

$$\begin{aligned}D_{\lambda_1} &= E_{\lambda_1}^I \cdot C^I \cdot b + E_{\lambda_1}^{II} \cdot C^{II} b, \\D_{\lambda_2} &= E_{\lambda_2}^I \cdot C^I \cdot b + E_{\lambda_2}^{II} \cdot C^{II} b,\end{aligned}\tag{4.34}$$

де D_{λ_1} і D_{λ_2} — вимірені експериментально оптичні густини суміші двох речовин при довжинах хвиль λ_1 і λ_2 ;

$E_{\lambda_1}^I$ і $E_{\lambda_2}^I$ — питомі показники поглинання речовини I при довжинах хвиль λ_1 і λ_2 ;

$E_{\lambda_1}^{II}$ і $E_{\lambda_2}^{II}$ — питомі показники поглинання речовини II при довжинах хвиль λ_1 і λ_2 ;

b — товщина шару речовини, см.

Значення питомих показників поглинання визначають експериментально, вимірюючи оптичні густини стандартних розчинів кожної речовини при λ_1 і λ_2 . Систему рівнянь (4.34) розв'язують відносно двох невідомих концентрацій C^I і C^{II} .

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

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

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОРТИЗОНУ АЦЕТАТУ В ТАБЛЕТКАХ ПО 0,025

Близько 0,1 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток уміщують у мірну колбу місткістю 100 мл з притертою пробкою, додають 60—70 мл 95 %-вого спирту та злегка нагрівають на водяному нагрівнику при перемішуванні протягом 10—15 хв. Після охолодження доводять об'єм розчину 95 %-вим спиртом до мітки,

добре перемішують і дають відстоятися протягом 1 год. Не збовтуючи осаду, 5 мл розчину переносять в іншу мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину тим же спиртом до мітки. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 238 нм у кюветі з товщиною шару 1 см.

Вміст кортизону ацетату, г, розраховують за формулою:

$$X = \frac{D \cdot 20 \cdot m_{\text{сер}}}{390 \cdot m}, \quad (4.35)$$

де D — оптична густина розчину, що досліджується;

$m_{\text{сер}}$ — середня маса таблетки, г;

m — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

390— питомий показник поглинання кортизону ацетату ($E_{1\text{ см}}^{1\%}$) при довжині хвилі 238 нм.

Вміст кортизону ацетату повинен бути 0,022 — 0,028 г в перерахунку на середню масу однієї таблетки.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕГНІНУ

Вимірюють оптичну густину 0,001 %-вого розчину субстанції в 95 %-вому спирті на спектрофотометрі при довжині хвилі 241 нм у кюветі з товщиною шару 1 см. Повторюють таке ж вимірювання для 0,001 %-вого розчину стандартного зразка прегніну.

Вміст прегніну, %, розраховують за формулою:

$$X = \frac{D \cdot C_0 \cdot 100}{D_0 \cdot C}, \quad (4.36)$$

де D — оптична густина розчину, що досліджується;

D_0 — оптична густина розчину стандартного зразка;

C — концентрація розчину, що досліджується;

C_0 — концентрація розчину стандартного зразка.

Вміст прегніну в субстанції повинен бути не менше 97 і не більше 103 %.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПІРОКСИКАМУ В ТАБЛЕТКАХ ПО 0,01

Близько 0,2 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток уміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 10 мл теплого 95 %-вого спирту, збовтують протягом 15 хв, охолоджують, доводять об'єм розчину хлороводневою кислотою 0,1 моль/л до мітки, перемішують і фільтрують через паперовий фільтр марки «синя

стрічка», відкидаючи перші 10 мл фільтрату; 3 мл фільтрату переносять у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину хлороводневою кислотою 0,1 моль/л до мітки і перемішують. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 334 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння хлороводневу кислоту 0,1 моль/л.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину РСЗ піроксикаму.

Вміст піроксикаму, г, розраховують за формулою:

$$X = 0,2 \cdot \frac{D \cdot m_0 \cdot m_{\text{сер}}}{D_0 \cdot m}, \quad (4.37)$$

де D — оптична густина розчину, що досліджується;

D_0 — оптична густина розчину РСЗ піроксикаму;

m_0 — маса наважки РСЗ піроксикаму, г;

m — маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

$m_{\text{сер}}$ — середня маса таблетки, г.

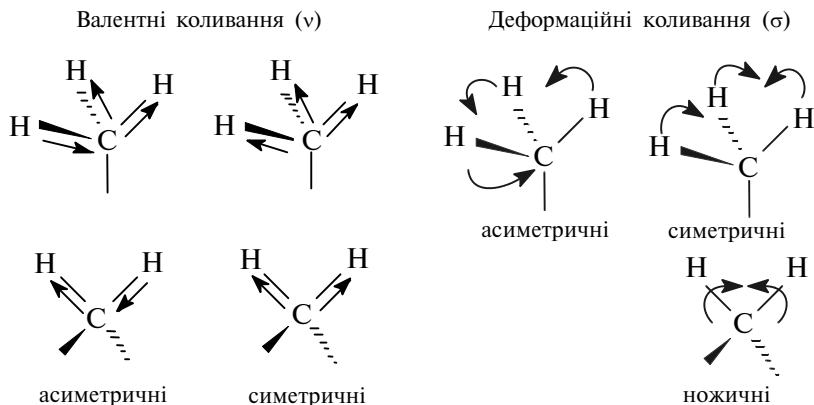
Вміст піроксикаму повинен бути 0,009—0,011 г в перерахунку на середню масу однієї таблетки.

Примітка. Для приготування розчину РСЗ піроксикаму беруть близько 0,05 г (точна наважка) піроксикаму, вміщують у мірну колбу місткістю 250 мл, розчиняють у 50 мл теплого 95 %-вого спирту, охолоджують, доводять об'єм розчину хлороводневою кислотою 0,1 моль/л до мітки та перемішують (розчин А); 3 мл розчину А вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину хлороводневою кислотою 0,1 моль/л до мітки і перемішують. Розчин використовують свіжоприготованим.

15.1.2. 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 поглинається, починає періодично розтягуватися певний зв'язок або змінюватися певний кут між зв'язками. Коливання, які полягають у зміні довжини зв'язку між атомами і не супроводжуються відхиленням від між'ядерної осі, називаються валентними; коливання, при яких атоми зміщуються з між'ядерної осі, називаються деформативними.

Колівання, викликані поглинанням інфрачервоного випромінювання, супроводжуються змінами дипольного моменту молекули. Інтенсивність (тобто площа під «кривою») кожного поглинан-



ня залежить від різниці дипольних моментів молекули в основному і відповідному збудженому коливальному стані; 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 фармакопеях розвинених країн для ідентифікації не тільки субстанцій, але й в окремих випадках — готових лікарських засобів.

Дослідження проводять на одно- або двопроменевих інфрачервоних спектрометрах, обладнаних диспергуючими системами у вигляді призм і дифракційних решіток (рис. 4.13).

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

Інфрачервоний спектр — це серія смуг поглинання, максимуми яких характеризуються хвильовим числом (ν) або довжиною хвилі (λ) та інтенсивністю поглинання.

Хвильове число вимірюється у зворотних сантиметрах (см^{-1}) і визначається зі співвідношення: $\nu = \frac{10^4}{\lambda}$, де λ — довжина хвилі в мікрометрах (мкм).

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

Тверді речовини:

а) *диски з KBr*. Наважку твердої речовини (1—3 мг) змішують зі спектроскопічно чистим калію бромідом (150—200 мг), одержану суміш пресують під тиском ($7,5\text{—}10\text{ т/см}^2$) протягом 2—5 хв у вакуумі (2—3 мм рт. ст.).

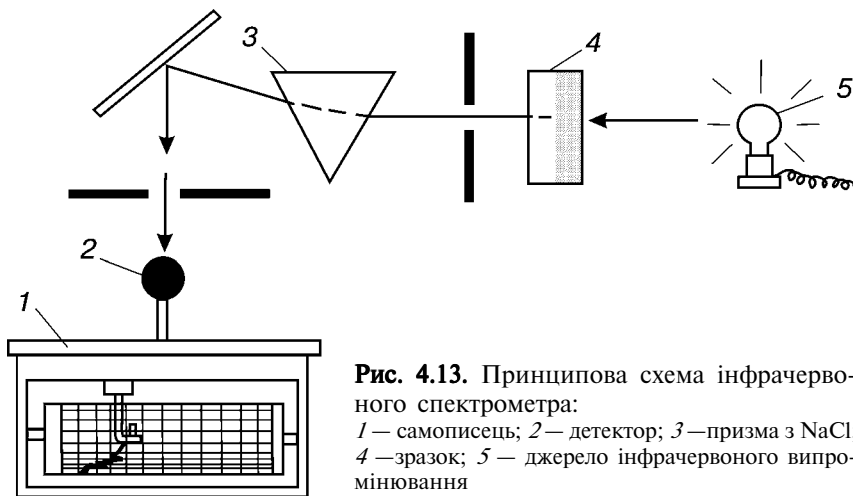


Рис. 4.13. Принципова схема інфрачервоного спектрометра:
1 — самописець; 2 — детектор; 3 — призма з NaCl;
4 — зразок; 5 — джерело інфрачервоного випромінювання

Спектр одержаного зразка знімають відносно повітря або диска, приготованого з чистого калію броміду;

б) *пасти*. Змішують 10—20 мг твердої речовини з 1—2 краплями імерсійної рідини (вазелинове масло, поліфторвуглеводні тощо). Одержану пасту вміщують між двома пластинками з натрію хлориду або калію броміду; вимірювання проводять відносно імерсійної рідини, вміщеної між такими ж пластинками.

Рідкі речовини. Використовують тонкі плівки рідини, вміщеної між пластинками з натрію хлориду або калію броміду, або кювети з малою товщиною шару (0,01—0,05 мм). Вимірювання проводять відносно чистих пластинок або порожніх кювет відповідно.

Розчини. 0,5—1,5 %-ві розчини у відповідних органічних розчинниках уміщують у кювети з товщиною шару 0,1—1 мм. Спектр розчину знімають відносно чистого розчинника. Найчастіше як розчинники використовують тетрахлорметан і хлороформ.

Взаємодія зв'язків у межах функціональної групи характеризується суворю 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, що їм відповідають. Застосування інфрачервоних спектрів для дослідження будови речовин ґрунтується, таким чином, на визначенні наявності характеристичних смуг поглинання (смуги, пов'язані з коливаннями певних функціональних груп або зв'язків у молекулах) (див. рис. 4.14). Наприклад, за наявності характеристичних смуг можна визначити групи:

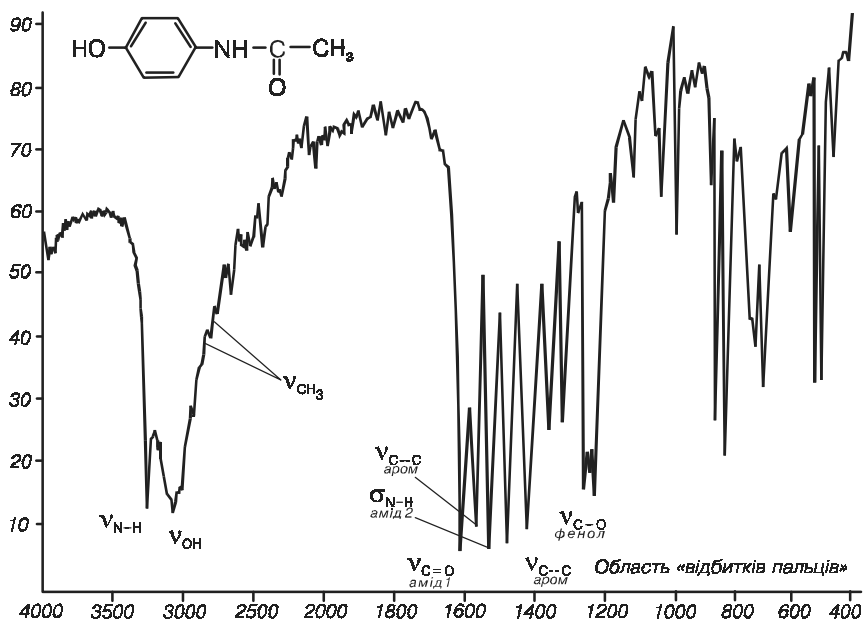
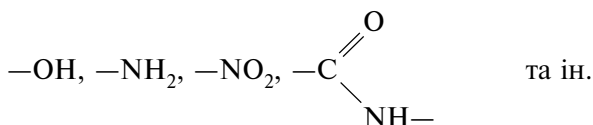


Рис. 4.14. ІЧ-спектр поглинання парацетамолу в таблетках КВг



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

Порівняння ІЧ-спектрів рекомендується починати з аналізу характеристичних смуг, які звичайно добре проявляються в спектрах і лише при їх співпаданні порівнюють низькочастотну ділянку.

Набір смуг у інтервалі $1350\text{--}400\text{ см}^{-1}$ специфічний і називається ділянкою «відбитків пальців». Хоча віднесення окремих коливань у цій області здійснити важко, загальний вигляд спектра характерний для кожної окремої сполуки і може бути використаний для її ідентифікації. Повне співпадання смуг поглинання в ІЧ-спектрах свідчить про ідентичність речовин.

Поліморфні модифікації однієї й тієї ж речовини можуть давати дещо відмінні спектри. В цьому випадку для перевірки ідентич-

ності 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.

15.2. ФОТОКОЛОРИМЕТРІЯ

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

На відміну від спектрофотометрії у фотоколориметрії досліджують поглинання немонохроматичного світла з порівняно вузьким інтервалом довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів. Для цього використовують спеціальні прилади — фотоелектроколориметри. Принцип їх роботи полягає в тому, що світло проходить крізь світлофільтр, а потім крізь кювету з забарвленим розчином і потрапляє на фотоелемент, який перетворює світлову енергію в електричну. Попередньо (або одночасно) пропускають світло через розчинник або контрольний розчин. Різниця між поглинанням і є оптичною густиною розчину, що досліджується.

Оскільки для немонохроматичного випромінювання не відбувається суворого підпорядкування закону Бугера—Ламберта—Бера, при проведенні кількісних визначень цим методом користуються або стандартними розчинами (вимірюють паралельно оптичну густина стандарту), або калібрувальним графіком.

Найпоширеніші дві принципові схеми фотоелектроколориметрів:

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

б) диференційна схема з двома фотоелементами, за якою пучки світла, що проходять відповідно крізь розчин, що досліджується, та нульовий розчин потрапляють на два різні фотоелементи. Фотоструми зрівнюють за допомогою потенціометра (електрична компенсація) або діафрагми, яка зменшує інтенсивність одного зі світлових пучків (оптична компенсація).

За шкалою потенціометра або діафрагми визначають оптичну густину в момент, коли фотоструми зрівнюються (стрілка гальванометра знаходиться в цей час на нулі).

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

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИНУ РИБОФЛАВІНУ 0,02 %

а) 1 мл розчину, що досліджується, вміщують у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять водою до мітки та вимірюють оптичну густину одержаного розчину на ділянці довжин хвиль близько 445 нм (кювети з товщиною шару 10 мм). За калібрувальним графіком знаходять кількість рибофлавіну в мкг/мл.

Вміст рибофлавіну в лікарській формі, г, розраховують за формулою:

$$X = \frac{a \cdot 25 \cdot V}{1 \cdot 1\,000\,000}, \quad (4.38)$$

де a — вміст рибофлавіну, знайдений за калібрувальним графіком, мкг/мл;

V — об'єм лікарської форми за прописом, мл;

1 000 000 — перехід від мкг до г.

Побудова калібрувального графіка. У мірні колби місткістю 100 мл вносять 10, 15, 20, 25 мл стандартного розчину Б рибофлавіну, доводять об'єм розчину водою до мітки (розчини містять відповідно 4, 6, 8, 10 мкг/мл рибофлавіну) і вимірюють оптичну густину приготованих розчинів на ділянці довжин хвиль близько 445 нм (кювети з товщиною шару 10 мм). Потім на основі одержаних даних на міліметровому папері викреслюють калібрувальний графік, для чого на осі абсцис відкладають вміст рибофлавіну в мкг/мл, а на осі ординат — оптичні густини відповідних розчинів. Як контрольний розчин використовують воду.

Приготування стандартного розчину рибофлавіну. 0,0200 г рибофлавіну вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють при нагріванні в 70—80 мл води, охолоджують і доводять водою до мітки (розчин А). 20 мл розчину А вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину водою до мітки (розчин Б). 1 мл розчину Б містить 0,000040 г (40 мкг) рибофлавіну;

б) до 0,5 мл розчину, що досліджується, додають 9,5 мл води й вимірюють оптичну густину одержаного розчину при довжинах хвиль близько 445 нм (кювета з товщиною шару 10 мм). Як контрольний розчин використовують воду.

Паралельно вимірюють оптичну густину стандартного розчину, що містить 2,5 мл 0,004 %-вого стандартного розчину Б рибофлавіну і 7,5 мл води. 1 мл стандартного розчину містить 0,00001 г рибофлавіну.

Вміст рибофлавіну в лікарській формі, г, розраховують за формулою:

$$X = \frac{D \cdot 0,00001 \cdot 10 \cdot V}{D_0 \cdot 0,5}, \quad (4.39)$$

де D — оптична густина розчину, що досліджується;

D_0 — оптична густина стандартного розчину;

V — об'єм лікарської форми за прописом, мл.

Г л а в а 16

ФЛУОРИМЕТРІЯ

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

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

$$F = J_0 \cdot 2,3 \cdot \varepsilon \cdot C \cdot b \cdot \varphi, \quad (4.40)$$

де F — загальна інтенсивність флуоресценції;

J_0 — інтенсивність збуджуючого світла, квант/с;

C — концентрація розчину, моль/л;

ε — молярний коефіцієнт поглинання;

b — товщина флуоресціюючого шару, см;

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

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

Інтенсивність флуоресценції значною мірою залежить від довжини хвилі збуджуючого світла, величини рН розчину, що досліджується, характеру розчинника і присутності в розчині сторонніх речовин, які поглинають певну частину збуджуючої енергії (екра-

нуючий ефект) або дезактивують збуджені молекули. Так, натрію хлорид знижує вихід флуоресценції хініну; додавання речовин, що містять спиртові або фенольні гідроксили, гасить флуоресценцію рибофлавіну; додавання хлороводневої кислоти гасить флуоресценцію тіохрому. Флуоресценція залежить від температури; як правило, при її підвищенні інтенсивність флуоресценції знижується. Досить часто у флуоресцентних дослідженнях необхідно не тільки регулювати температуру, але й видаляти кисень, який є сильним гасителем флуоресценції.

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

Флуоресценцію визначають у розчинах з концентрацією 10^{-5} — 10^{-6} моль/л і менше, коли між інтенсивністю флуоресценції і концентрацією речовини спостерігається пряmolінійна залежність; при більш високій концентрації лінійність порушується, а потім спостерігається гасіння флуоресценції.

Спектр флуоресценції, порівняно зі спектром поглинання, знаходиться в більш довгохвильовій області (на 50—100 нм).

Характер спектра флуоресценції, а також колір світла, що випромінюється, специфічний для флуоресціюючих речовин (флуорохромів), тому флуоресценція може бути використана як для якісного, так і для кількісного аналізу.

Для виконання флуориметричного аналізу застосовують спектрофлуориметри (рис. 4.15), що працюють за таким принципом: світло від ртутно-кварцевої лампи через первинний світлофільтр і конденсор падає на кювету з розчином речовини, яка починає флуоресціювати. Кванти збудженого світла проходять крізь вторинний світлофільтр і падають на фотоелемент, з'єднаний із чутливим гальванометром, який показує кількість світла, що поступило на фотоелемент.

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

Розрахунок проводять за формулою:

$$X = \frac{(n_1 - n_2) \cdot C}{n - n_2}, \quad (4.41)$$

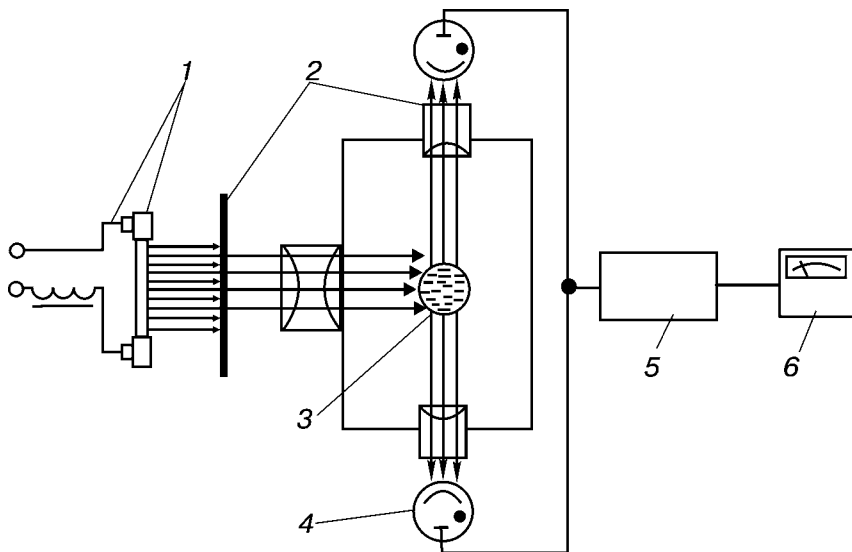


Рис 4.15. Принципова схема спектрофлуориметра:

1 — ртутно-кварцева лампа; 2 — світлофільтри; 3 — кювета з розчином речовини, що досліджується; 4 — фотоелементи; 5 — підсилювач; 6 — гальванометр

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

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

C — концентрація розчину стандартного зразка у вибраних одиницях вимірювання.

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

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

$$\left[\frac{J_x - J_0}{J_{ст} - J_0} \right] \quad (4.42)$$

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

Відносна похибка флуориметричного методу аналізу складає не більше 5 %.

Г л а в а 17

МЕТОДИ, ЯКІ ГРУНТУЮТЬСЯ НА ВИКОРИСТАННІ МАГНІТНОГО ПОЛЯ. СПЕКТРОСКОПІЯ ЯДЕРНОГО МАГНІТНОГО РЕЗОНАНСУ

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

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

$$\Delta E = h\nu. \quad (4.43)$$

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

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

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

Ядро зі спіном I може знаходитись у магнітному полі в $2I+1$ станах.

Ядра, які мають спін, що дорівнює нулю, мають один енергетичний стан у магнітному полі ($2 \cdot 0 + 1$). Вони не є об'єктами дослідження ЯМР-спектроскопії. Тільки ядра зі спіновим квантовим числом I , відмінним від нуля, можуть викликати сигнал ядерного магнітного резонансу або, як кажуть, «можуть бути активні в ЯМР». Ядра зі спіном $1/2$ (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P) у зовнішньому магнітному полі можуть знаходитись у двох енергетичних станах ($2 \cdot 1/2 + 1$), що відповідають орієнтації магнітного моменту μ , паралельно прикладеному полю H_0 (магнітне квантове число $m = +1/2$) і антипаралельно H_0 (магнітне квантове число $m = -1/2$) (рис. 4.16).

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

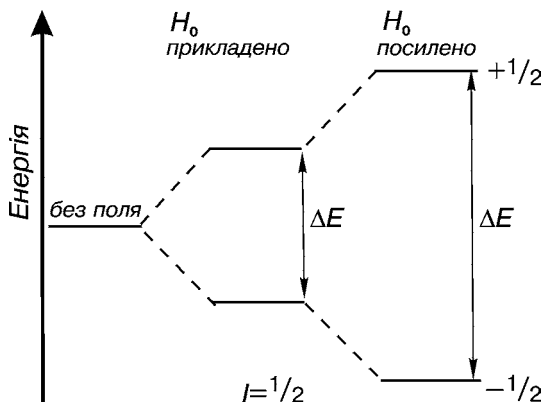


Рис. 4.16. Утворення рівнів енергії ядра при прикладанні зовнішнього магнітного поля H_0

$$\Delta E = 2\mu H_0 = \frac{\gamma H_0 h}{2\pi}, \quad (4.44)$$

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

Його знаходять з рівняння:

$$\gamma = \frac{2\pi\mu}{hI}. \quad (4.45)$$

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

$$\nu = \frac{\gamma H_0}{2\pi}. \quad (4.46)$$

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

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

енергетичному рівні досить швидко зростає до величини, трохи більшої за 50 % від їх загального числа.

З виразу $\Delta E = h\nu$ витікає, що має існувати така частота електромагнітного випромінювання, яка (будучи помножена на константу Планка h) виявиться рівною різниці енергій між більш високим енергетичним станом ядра (при орієнтації проти магнітного поля) і більш низьким його станом (при орієнтації вздовж поля). Якщо на ядро подіяти електромагнітним випромінюванням з саме такою частотою, воно буде взаємодіяти з випромінюванням і змінить свій енергетичний стан. У результаті відбудеться поглинання електромагнітного випромінювання. Саме це поглинання і викликає сигнал ЯМР.

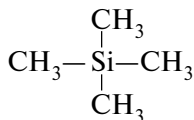
Точне значення частоти, яка викликає перехід між енергетичними рівнями ядра, називають резонансною частотою цього ядра (в заданому магнітному полі).

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

$$\nu = \frac{\gamma H_0 (1 - \sigma)}{2\pi}, \quad (4.47)$$

де σ — безрозмірне число, яке називають константою екранування.

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



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

$$\text{Хім. зсув} = \frac{H_{\text{зр}} - H_{\text{ет}}}{H_0} \cdot 10^6 = \frac{\nu_{\text{зр}} - \nu_{\text{ет}}}{\nu_0} \cdot 10^6, \quad (4.48)$$

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

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

$$\tau = 10 - \delta \quad (4.49)$$

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

Цінну інформацію про будову органічної сполуки можна отримати не лише на основі хімічних зсувів, але й зі знання характеру *спін-спінового розщеплення*, яке відбувається в результаті взаємодії спінів нееквівалентних протонів через валентні електрони.

Якщо є система двох нееквівалентних протонів H_A і H_B , то інформація про стан протона H_A передається через валентні електрони протона H_B і навпаки. Як відомо, ядра зі спіном $1/2$ знаходяться в магнітному полі у двох станах: з магнітним моментом, орієнтованим по полю, і проти нього. Кожен із цих станів робить свій внесок у прикладене поле і, як наслідок, ядра, що розглядаються, знаходяться під впливом двох локальних полів: одного, зменшеного порівняно з H_0 , і другого, збільшеного на те саме значення. Таким чином, замість одного сигналу, що відповідає хіміч-

ному зсуву протона H_B , з'являться два. Відстань між ними, виражена в герцах, характеризує енергію спін-спінової взаємодії J_{AB} . Аналогічна картина спостерігатиметься і для протона H_A . Величина розщеплення, зумовлена спін-спіновою взаємодією, для обох ядер однакова (рис. 4.17).

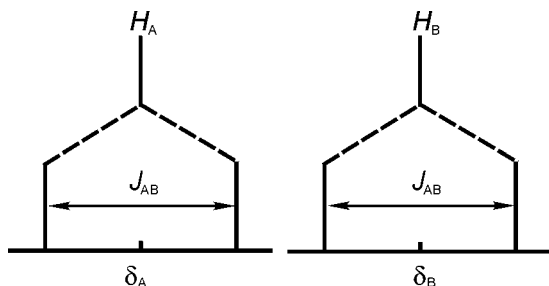


Рис. 4.17. Механізм виникнення розщеплення сигналу протона

Якщо протон (або група еквівалентних протонів) взаємодіє з n еквівалентними магнітними ядрами, то сигнал цього протона містить $n + 1$ компонент. Таким чином, мультиплетність сигналу резонансу (M) визначається числом компонент надтонкої структури сигналу, на які він розщеплюється під впливом сусідніх ядер, що мають спінове квантове число I , не рівне нулю. Розподіл інтенсивностей ліній у мультиплеті визначається коефіцієнтом розкладення бінома ступеня n : $(a + b)^n$.

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

Хімічні зсуви протонів при наявності спін-спінового розщеплення визначаються відстанню від центру мультиплету до сигналу еталона.

Величина константи спін-спінової взаємодії не залежить від напруженості магнітного поля H_0 . Вона визначається природою ядер, що взаємодіють, числом і характером зв'язків між ними і геометрією молекули.

Площа сигналу резонансу (S) спектра ЯМР пропорційна числу ядер, які зумовлюють цей сигнал. Площі сигналів спектрів протонного магнітного резонансу (ПМР) використовують для визначення числа протонів у відповідних групах молекул і для вимірювання концентрацій сполук, що аналізуються, або домішок.

Прилади і методи експерименту. Спектрометр ЯМР (рис. 4.18) складається з таких основних деталей: магніту, який створює потужне однорідне магнітне поле (застосовують як постійні, так і

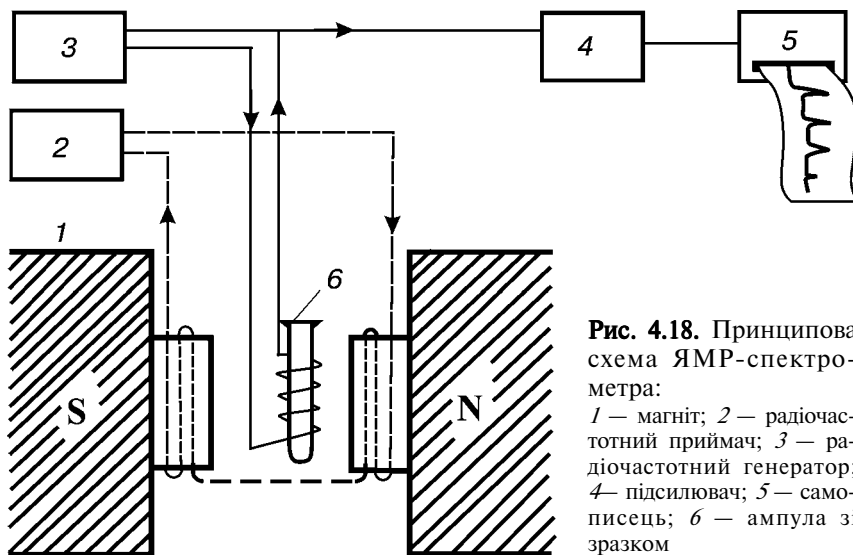


Рис. 4.18. Принципова схема ЯМР-спектрометра:

1 — магніт; 2 — радіочастотний приймач; 3 — радіочастотний генератор; 4 — підсилювач; 5 — самописець; 6 — ампула зі зразком

електромагніти), радіочастотного генератора, радіочастотного приймача і підсилювача, пристрою для реєстрації спектра, ампули зі зразком.

Магніт викликає розщеплення енергетичних рівнів магнітних ядер, тобто створює необхідні умови для поглинання радіочастотного випромінювання. Радіочастотний генератор збуджує магнітне поле, перпендикулярне до постійного поля. При певному співвідношенні цих полів настає резонансне поглинання енергії, яке реєструється радіочастотним детектором. Умов резонансу можна досягти або зміною напруженості магнітного поля, або зміною частоти генератора. Частіше застосовується другий принцип.

Вимірювання спектрів ПМР органічних сполук проводять для розчинів достатньо високої концентрації (5—20 %). Вибір розчинника визначається розчинністю сполуки, що аналізується, і найбільш повним розділенням сигналів резонансу речовини і розчинника, якщо останній містить ядра, за якими проводиться реєстрація спектра ЯМР. Для зменшення інтенсивності сигналів розчинників у спектрах ПМР застосовують дейтеровані або апротонні розчинники (D_2O , $CDCl_3$, $DMCO d_6$, метанол d_4 , бензол d_6 , оцтова кислота d_4 тетрахлорметан, сірковуглець та ін.).

Оскільки хімічні зсуви визначають відносно еталона, то одночасно зі спектром речовини має бути отриманий і сигнал еталона. Еталонна речовина може бути додана безпосередньо до сполуки,

що досліджується (внутрішній еталон), або вміщена в окрему ампулу (зовнішній еталон). Речовини, які використовують як внутрішній еталон, не повинні взаємодіяти зі зразком.

Спектр протонного магнітного резонансу записують на бланках, вісь абсцис яких градується в одиницях напруженості магнітного поля або в одиницях частоти (рис. 4.19). На спектрі ПМР мають бути вказані напрямки зміни поля або частоти, шкала хімічних зсувів і робоча частота приладу. Також доцільно вказувати розчинник і концентрацію розчину.

Перед проведенням аналізів необхідно проконтролювати чутливість, розрізняльну здатність і стабільність роботи приладу, відповідність цих параметрів вимогам технічної документації. Розчин речовини, що аналізується, готують, як зазначено у відповідній монографії. Його переносять у спектральну ампулу і проводять реєстрацію заданої області спектра на бланку. Підсилення підбирають таким, щоб висота найбільш інтенсивного сигналу речовини, що аналізується, майже досягала верхнього краю бланка (тобто становила близько 90 % по висоті).

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

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

Спектри ЯМР можуть бути використані для кількісного визначення відносного або абсолютного вмісту лікарської речовини (домішки) в лікарському засобі, що аналізується. При визначенні від-

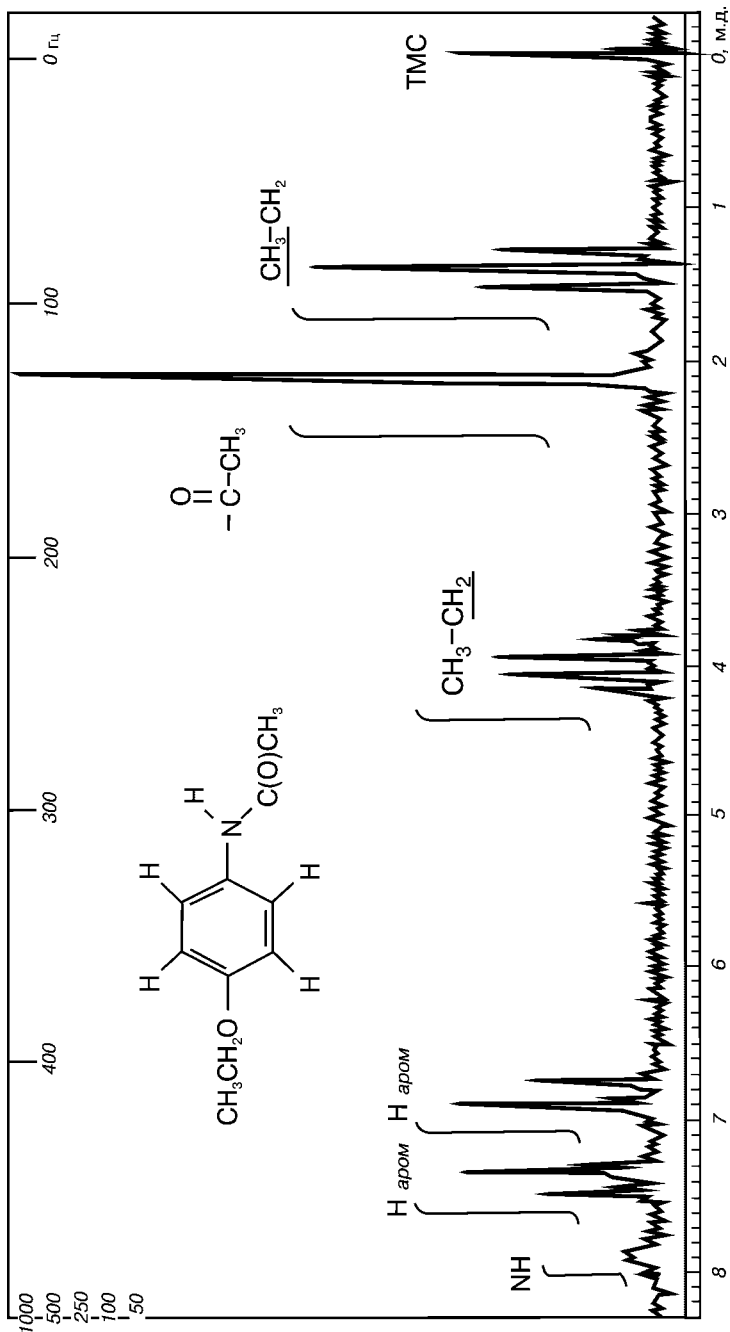


Рис. 4.19. ПМР-спектр фенацетину

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

$$A = \frac{100 S_i / n_i}{\sum_{i=1}^{i=k} (S_i / n_i)}, \quad (4.50)$$

$$B = \frac{100 S_i M_i / n_i}{\sum_{i=1}^{i=k} (S_i / n_i)}, \quad (4.51)$$

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

M_i — молекулярні маси речовин (домішок) i .

З метою визначення абсолютного вмісту лікарської речовини (домішки) зразки для аналізу готують кількісно. До наважки речовини, що аналізується, додають точно відважену кількість речовини, яка відіграє роль внутрішнього стандарту кількісних вимірювань. Далі готують розчин і реєструють спектр, як зазначено у відповідній монографії. На спектрі вимірюють площі сигналів речовини, що аналізується (домішки), і стандарту. Абсолютний ваговий відсотковий (B) вміст речовини (домішки) розраховують за формулою:

$$B = 100 \cdot (S_{\text{ан}} / S_{\text{ст}}) \cdot (M_{\text{ан}} n_{\text{ст}} m_{\text{ст}} / M_{\text{ст}} n_{\text{ан}} m_{\text{ан}}), \quad (4.52)$$

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

M — молекулярні маси;

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

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

Еталон кількісних досліджень має розчинятись у розчиннику, що застосовується в концентраціях, які відповідають приблизній рівності площ сигналів $S_{\text{ан}}$ і $S_{\text{ст}}$; не взаємодіяти з розчинником і речовиною, що аналізується; мати постійний склад, який можна

описати хімічною формулою. Сигнал резонансу стандарту кількісних вимірювань має реєструватися у вигляді піку, який не перекривається з іншими сигналами. Найчастіше як стандарти кількісних вимірювань за спектрами ПМР використовують: малеїнову кислоту (2CH , $\delta = 6,60$), бензилбензоат (CH_2 , $\delta = 5,30$), малонову кислоту (CH_2 , $\delta = 3,30$), сукцинімід (2CH_2 , $\delta = 2,77$), ацетанлід (CH_3 , $\delta = 2,12$), трет-бутанол (3CH_3 , $\delta = 1,30$), гексаметилциклотрисилоксан (6CH_3 , $\delta = 0,15$). Відносна точність кількісних вимірювань методом ЯМР в основному визначається точністю вимірювання відношення площ резонансних сигналів і складає $\pm(2-5)\%$.

Г л а в а 18

ХРОМАТОГРАФІЯ

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 розвинутою 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).

18.1. 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 хроматографії*. 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* хрома-

тографії. 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, хроматографією за спорідненістю). Як ліганди використовують сполуки, взаємодія яких зі сполуками, що розділяються, ґрунтується на біологічній фіксації останніх. Наприклад, при розділенні ферментів як ліганди використовують інгібітори, кофактори, субстрати, при виділенні антитіл або антигенів — відповідні іммобілізовані антигени або антитіла (імуносорбція). Як носії використовують силікати, поліакриламідні гелі, декстрини, целюлозу, агарозу та ін. Суміш, що розділяється, вміщують у склянку з сорбентом і витримують певний час або пропускають 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 високодисперсного сорбенту-носія (Al_2O_3 , силікагель, крохмаль, вугілля, іоніти, фільтрувальний папір). Хроматограмою в осаджувальній хроматографії називають картину розподілення хроматографічних зон по шару сорбенту після завершення розділення. У колонковій осаджувальній хроматографії розчин, що аналізується, вводять у колонку, наповнену сумішшю носія й осаджувача, у паперовій — на імпрегнований осаджувачем фільтрувальний папір, у тонкошаровій — на пластинку з носієм, що містить певну кількість осаджувача. Отриману при цьому первинну хроматограму промивають розчинником або проявником до утворення меж хроматографічних зон компонентів суміші. Хроматограми утворюються в результаті багатократного утворення і розчинення осадів; менш розчинні сполуки закріплюються на початку шару сорбенту, більш розчинні — в кінці.

Осаджувальну хроматографію використовують для аналізу неорганічних речовин, у тому числі сполук перехідних, рідкісноземельних і розсіяних елементів, а також роданід- і галогенід-іонів. Кількісний аналіз ґрунтується на залежності розміру хроматографічної зони від концентрації (кількості) речовини. Як правило, концентрацію компонента визначають за градуовальним графіком, побудованим у координатах розмір зони — кількість компонента в розчині.

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

18.2. 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-

пи, 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.

18.3. 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 нерухому фазу 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).

18.4. 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).

18.5. ХРОМАТОГРАФІЯ В ТОНКОМУ ШАРІ СОРБЕНТУ (ТШХ)

Хроматографічний процес, який протікає при проходженні рухомої фази в тонкому шарі сорбенту (носія), нанесеному на інертну поверхню, називається хроматографією в тонкому шарі сорбенту. Механізм хроматографічного розділення може бути різним, але найчастіше він адсорбційний. Переміщення рухомої фази в шарі сорбенту з метою спрощення апаратного оформлення процесу хроматографування, як правило, здійснюють висхідним методом, тобто під дією капілярних сил.

Обладнання. Зазвичай використовують скляні, алюмінієві або пластикові пластини розміром 10×10, 15×15, 20×20 см², вкриті шаром сорбенту (товщина шару звичайно 0,25 мм). У фармакопеях 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, мікрошприці, 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 флуоресцює 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 год при 100—105 °С, іноді до 120 °С, для видалення вологи, що знижує активність сорбенту. Пластини з полімерною підкладкою термічній активації не підлягають.

Іноді перед використанням пластини промивають, елюючи чистий розчинник або систему розчинників.

Одним із варіантів ТШХ є хроматографія на поліамідних плівках. Високу ефективність хроматографічного розділення дають такі сорбенти, як поліамідна крихта марки Б і поліетилентерефталева плівка.

Рухома фаза. Вибір рухомої фази в ТШХ має забезпечити виконання трьох головних умов:

- 1) добре розділення сполук, що досліджуються;
- 2) висока чутливість виявлення цих сполук;
- 3) добра відтворність величин R_f .

Виконання умов 1 і 2 немалою мірою пов'язано з оптимальним значенням R_f сполук, що досліджуються. Розглянемо експериментальну залежність значень R_f від складу бінарної рухомої фази. Бінарні рухомі фази складаються з розріджувача й активного (в елюючому сенсі) компонента. Якщо концентрація активного компонента бінарної рухомої фази буде великою, значною буде і її елююча сила, а відповідно і значення R_f речовин, що аналізуються. Площа хроматографічної зони (плями) зростає (а чутливість детектування падає) приблизно пропорційно квадрату величини R_f , тому оптимальними значеннями R_f при встановленні тотожності 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 хромато-

графії. 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 і розділення.

Для розділення не дуже полярних сполук рекомендують такі бінарні системи: гексан-ацетон (або етилацетат); бензол-ацетон (або етилацетат); бензол-метанол.

Перевірка придатності хроматографічної системи. Відмінність в активності різних марок сорбенту того самого типу (наприклад силікагелю) нерідко буває дуже значною, що викликає великі коливання величин R_f сполук, що досліджуються, й ускладнює введення методик ТШХ до науково-технічної документації.

З метою перевірки якості хроматограм розроблено тести «Підтвердження сили розділення» і «Підтвердження чутливості» хроматографічних систем.

Тест «Підтвердження сили розділення» проводять шляхом нанесення на пластинку і наступного хроматографування в рухомій фазі спеціального стандартного розчину, який містить два або більше компонентів проби, що досліджується, або пробу, що досліджується, з додаванням однієї або двох сполук. Після хроматографування компоненти цього розчину повинні чітко ділитися. У деяких випадках 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. 4.20).

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

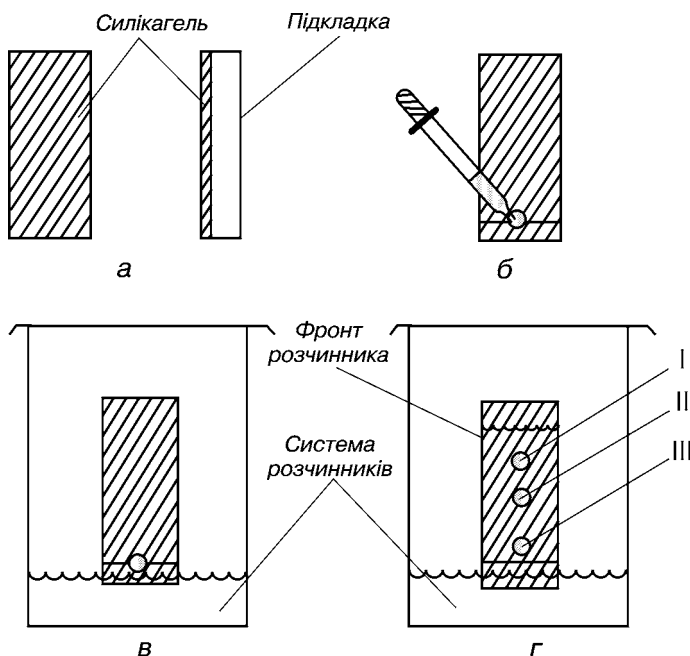


Рис. 4.20. Схема проведення хроматографії в тонкому шарі сорбенту:

а — пластинка, вкрита шаром силікагелю; б — нанесення суміші речовин I, II, III; в — пластинку вміщують у хроматографічну камеру з системою розчинників; г — коли розчинник піднімається по пластинці, речовини I, II, III розділяються

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 «Тотожність» 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 обризування, 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) хлорид з подальшим підігрівом та ін.

Основне застосування ТШХ — ідентифікація і контроль домішок. Нерідко ці розділи об'єднують.

18.5.1. ЗАСТОСУВАННЯ ТШХ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Існує два підходи при проведенні тесту «Ідентифікація» («Тотожність») за допомогою ТШХ: із застосуванням стандартів речовин, що досліджуються, і без стандартів.

У першому випадку на одній і тій самій пластинці паралельно хроматографують пробу, що досліджується, і стандартні зразки речовин-свідків (СЗРС) з концентраціями, які 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 «Тотожність» 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:

$$R_f = \frac{a}{b}, \quad (4.53)$$

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.

18.5.2. ЗАСТОСУВАННЯ ТШХ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ДОМІШОК У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Метод ТШХ застосовують для напівкількісної оцінки наявності домішок у лікарських засобах. При цьому використовують три підходи: 1) метод мінімуму, що відкривається в умовах експерименту; 2) метод стандартних зразків речовин-свідків (СЗРС); 3) метод внутрішнього нормування.

1. Метод мінімуму, що відкривається в умовах експерименту.

Попередньо встановлюють чутливість виявлення (мінімум) домішки при вибраних умовах хроматографування і детектування. Потім задають (виходячи з міркувань фармакології або технології) допу-

стимий 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.

Точність, яку може забезпечити людське око, становить ± 20 %. У тому випадку, коли домішка з якихось причин недоступна, встановлюють мінімум основної речовини, що відкривається в умовах експерименту, і вважають його рівним мінімуму домішки.

Головний недолік методу — його суб'єктивність. Окрім того, мінімум, що відкривається, різниться на пластинках з різними серіями (партиями) одного і того ж сорбенту, а також дуже залежить від проявника.

2. Метод стандартних зразків речовин-свідків (СЗРС). За цим методом паралельно з пробою хроматографують 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 НТД на них не виправдано з економічних міркувань. Крім того, таким методом важко визначити загальний вміст домішок. Тому метод СЗРС застосовують, звичайно, тільки для контролю конкретних специфічних домішок, де він, унаслідок своєї об'єктивності, найбільш бажаний.

3. 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 ± 10 %). При цьому проба, що досліджується, або відповідна субстанція (чи стандартний зразок) наносяться на хроматограму в декількох різних навантаженнях.

Для дослідження готують випробуваний і стандартний розчини. Зі стандартного розчину готують розведення, які дають можливість наносити проби, що становлять 0,1; 0,5; 1 і 2 % відносно проби, що досліджується. Наносять на хроматограму певну кількість розчину, що досліджується, і стандартні розчини, хроматографують і проявляють, як указано у відповідній монографії. На хроматограмі розчину, що досліджується, відмічають плями домішок і порівнюють їх відносну інтенсивність з відповідними плямами стандартного розчину. Таким чином визначають вміст кожної домішки і їх загальний вміст у перерахунку на основну речовину. Загальний вміст домішок, як правило, не повинен перевищувати 2 %, якщо немає спеціальних указівок у монографії.

Перевага методу 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 6 нм, 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.

18.6. 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, люмінісцентний 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 удосконалювати методи хроматографування в тонкому шарі сорбенту і на папері. Серед них слід відзначити такі, як повторне і двомірне хроматографування. Вони дозволяють досягти кращого розділення сумішей речовин, що аналізуються.

Повторне хроматографування полягає в тому, що після завершення першого хроматографування пластинку або папір висушу-

ють 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.

18.7. РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ; ВИСОКОЕФЕКТИВНА РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ

18.7.1. 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 високоефективна 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 4.21).

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 мікроколонкових 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 засто-

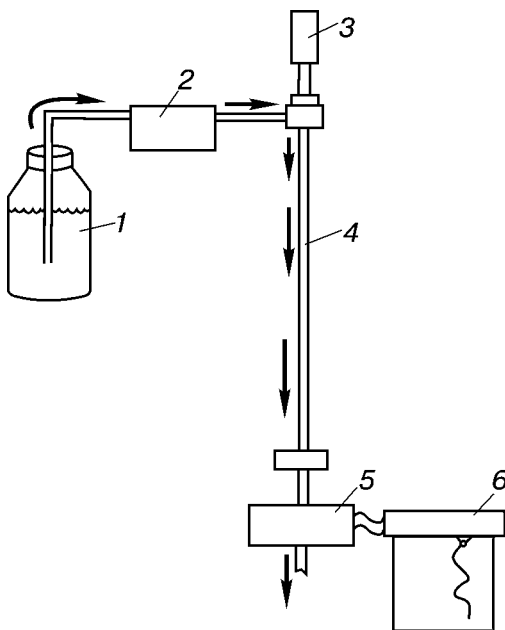


Рис. 4.21. Принципова схема високоефективного рідинного хроматографа:

1 — склянка з рухомою фазою; 2 — насос; 3 — пристрій для введення проби; 4 — колонка; 5 — детектор; 6 — самописець

совують матеріали на основі силікагелю, дуже рідко — на основі алюмінію окису. Останнім часом з'явилися полімерні сорбенти. Найбільш розповсюджені колонки, заповнені силікагелем з прищепленими октадецилсилільними (C_{18}) або октилсилільними (C_8) групами. Прямофазні колонки на основі чистого силікагелю використовують рідко. Це пов'язано з тим, що лікарські засоби, зазвичай, досить полярні речовини, більш рухомі на прищеплених (алкілованих) сорбентах. Іншою важливою причиною є те, що використання прямофазних сорбентів (силікагелю) потребує застосування рухомих фаз, до складу яких належать органічні розчинники (етилацетат, ацетон, хлороформ 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 елюючі властивості проявляє вода, неактивна у випадку малополярних речовин.

Тип прищепленого сорбенту визначається умовами поставленого завдання і пов'язується з рухомою фазою. В деяких випадках замість сорбентів з прищепленими C_{18} -групами застосовують більш полярні сорбенти з прищепленими C_8 , C_3 , а також CN-групами.

Сорбенти одного і того ж типу виробництва різних фірм дещо відрізняються за хроматографічною поведінкою, що пов'язано з різним ступенем 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 — ацетонітрил або (рідше) вода — метанол, вода — тетрагідрофуран з модифікуючими добавками (або без них) буферних або іон-парних реагентів. В останньому випадку використовують солі фосфатної, сульфатної або оцтової кислот, літію перхлорат, солі алкілсульфонових кислот і алкіламонію 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 не-ржавіючої сталі колонок.

Уведення модифікуючих добавок має на меті зменшити вплив небажаних механізмів адсорбції або створити її певний механізм. Можна виділити такі механізми:

1) режим пригнічення дисоціації слабких кислот (за допомогою кислих добавок);

2) іонообмінний механізм — добавки алкілсульфонатів або алкіламонієвих солей; при цьому алкільні радикали сорбуються на прищепленій поверхні сорбенту, а іонна частина молекули в контакті з рухомою фазою виступає як іонообмінник;

3) 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 протилежному 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 вибирати в максимумі поглинання сполуки, що досліджується.

При проведенні тестів на хроматографічну чистоту («Звичайні домішки», «Хроматографічна чистота», «Споріднені сполуки» і т. ін.) доцільно вибирати 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*.

18.7.2. КРИТЕРІЇ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ХРОМАТОГРАФІЧНИЙ ПРОЦЕС

До них належать такі критерії: утримання, ефективність і ступінь розділення. Їх визначають за хроматограмою. Основною характеристикою речовини є *об'єм утримання*, який для i -того компонента розраховують за рівнянням:

$$V_{R_i} = F \cdot t_i = V_m + K_i \cdot V_s, \quad (4.54)$$

де $V_m = F \cdot t_m$ — мертвий об'єм колонки, або об'єм утримання компонента, що не сорбується;

F — об'ємна швидкість рухомої фази;

t_m — час утримання компонента, що не сорбується;

t_i — час утримання i -того компонента;

K_i — константа розподілення, яка дорівнює відношенню концентрації i -того компонента в нерухомій і рухомій фазах;

V_s — об'єм нерухомої фази.

Більш об'єктивною величиною є виправлений об'єм утримання:

$$V_{N_i} = V_{R_i} - V_m = K_i \cdot V_s. \quad (4.55)$$

Для ідентифікації речовин користуються *відносним об'ємом утримання* r_i :

$$r_i = \frac{V_{R_i} - V_m}{V_{R_{ct}} - V_m} = \frac{t_i - t_m}{t_{ct} - t_m}, \quad (4.56)$$

де $V_{R_{ct}}$ і t_{ct} — об'єм і час утримання стандартної речовини.

Для перевірки достовірності результатів аналізу використовують такі показники, як коефіцієнт симетрії піка, коефіцієнт розділення, число теоретичних тарілок, коефіцієнт ємності компонента та відношення сигнал/шум.

Однією з характеристик хроматограми є форма піка. Вона залежить від навантаження й умов хроматографування (вибору нерухомої фази, складу і швидкості руху рухомої фази). При правильному виборі умов хроматографування утворюються симетричні піки. В адсорбційній хроматографії іноді спостерігається утворення піків з «хвостом». Для розподільчої хроматографії в разі перевантаження колонки характерне утворення піків з крутим заднім фронтом. Утворення «хвостів» може спостерігатися також при малій швидкості масопередачі з нерухомої фази. Для перевірки правильності вибору умов хроматографування визначають *коефіцієнт симетрії піка* (рис. 4.22), який обчислюють за формулою:

$$K_s = \frac{b_{0,05}}{2A}, \quad (4.57)$$

де $b_{0,05}$ — ширина піка на 1/20 його висоти;

A — відстань між перпендикуляром, опущеним з максимуму піка, і переднім краєм піка на 1/20 його висоти.

Мета хроматографії — розділення за прийнятний проміжок часу компонентів суміші на окремі смуги (піки) в міру їх просування колонкою.

Розділення двох сусідніх піків характеризується *коефіцієнтом розділення* (R_s) (рис. 4.22), який може бути обчислений за формулою:

$$R_s = \frac{1,18(t_{R_b} - t_{R_a})}{b_{0,5a} + b_{0,5b}}, \quad t_{R_b} > t_{R_a}, \quad (4.58)$$

де t_{R_a} і t_{R_b} — відстані вздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикулярів, опущених з максимумів двох сусідніх піків, мм;

$b_{0,5a}$ і $b_{0,5b}$ — ширина піків на половині висоти, мм.

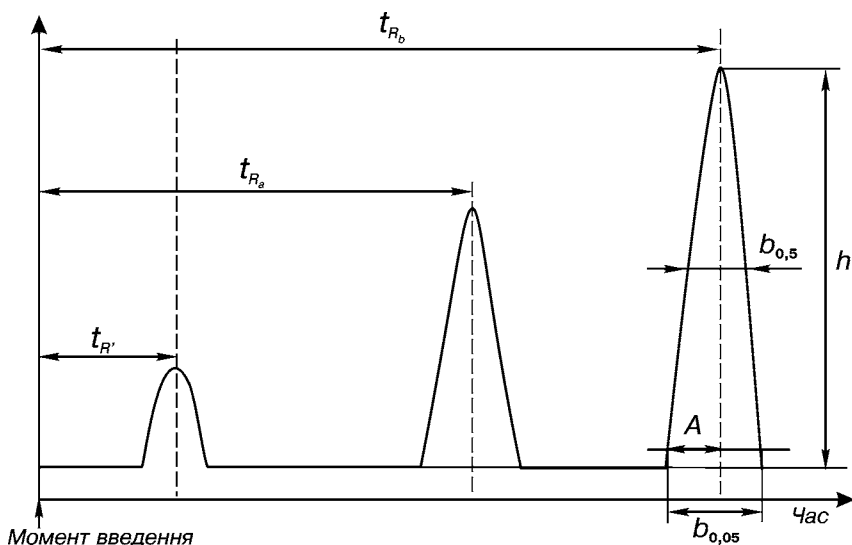


Рис. 4.22. Схема хроматограми ВЕРХ

Якщо немає інших указівок у монографіях, результати аналізу вважаються достовірними, коли коефіцієнт розділення для піків, що вимірюються на хроматограмі, більший 1,0.

Ефективність колонки кількісно виражається *числом теоретичних тарілок* (n), яке може бути обчислене з даних, отриманих в ізократичному режимі, за формулою:

$$n = 5,54 \left(\frac{t_R}{b_{0,5}} \right), \quad (4.59)$$

де t_R — відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка речовини, що аналізується, мм;

$b_{0,5}$ — ширина піка на половині висоти, мм.

Число теоретичних тарілок характеризує ефективність розділення, яке визначається відносним розмиванням хроматографічних зон у колонці. По суті проводиться порівняння ширини піка з часом перебування компонента в колонці. Чим ефективніша колонка, тим менше розмивання смуг (тобто утворюються вужчі піки).

Як характеристику ефективності колонки використовують також *висоту, еквівалентну теоретичній тарілці* (ВЕТТ), яку розраховують за формулою:

$$H = \frac{L}{n}, \quad (4.60)$$

де L — довжина хроматографічної колонки.

Коефіцієнт ємності k' (відомий також як коефіцієнт розподілу маси D_m) визначають як:

$$D_m = k' = \frac{\text{кількість аналізованої речовини в нерухомій фазі}}{\text{кількість аналізованої речовини в рухомій фазі}} = K \times \frac{V_s}{V_m}, \quad (4.61)$$

де K — рівноважний коефіцієнт розподілу, який дорівнює відношенню концентрації речовини, що аналізується, в нерухомій фазі до її концентрації в рухомій фазі;

V_s і V_m — об'єм нерухомої і рухомої фаз відповідно.

Коефіцієнт ємності компонента може бути також визначений з даних хроматограми (рис. 4.22) за формулою:

$$D_m = k' = \frac{t_R - t_{R'}}{t_{R'}}, \quad (4.62)$$

де t_R — відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка компонента, що аналізується, мм;

$t_{R'}$ — відстань уздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка компонента, що не сорбується, мм.

Малі значення k' показують, що компоненти слабко утримуються колонкою й елюються близько від піка речовини, яка колонкою не утримується. При цьому спостерігається погане розділення. Якщо значення k' великі, розділення поліпшується, однак зростає час аналізу і піки стають широкими, що ускладнює їх визначення.

Під час запису хроматографічного процесу навіть у холостому досліді або до чи після появи піка, як правило, самописець фіксує не пряму, а певну хвилясту лінію. Це так званий «шум». Поява шумів може бути викликана, наприклад, утворенням бульбашок газів у детекторі при певному зниженні тиску або підвищенні температури. У деяких випадках шум може виникати в процесі підсилення сигналу детектора або в роботі самого самописного пристрою. Гранично допустимий рівень шумів регламентують *відношенням сигнал/шум (S/N)*, яке розраховують за формулою:

$$S/N = \frac{2h}{h_n}, \quad (4.63)$$

де h — висота піка відповідного компонента на хроматограмі, отриманій для вказаного розчину порівняння;

h_n — абсолютне значення найбільшої флукуації шуму від базової лінії на хроматограмі контрольного розчину, яке спостерігається на проміжку, рівному двадцятикратній ширині на половині висоти піка, розміщеному рівномірно навколо місця розташування піка.

18.7.3. ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ

Перед початком досліджень хроматограф має бути перевірений за відповідною методикою, згідно з якою на стандартній колонці і наборі речовин-свідків (фенілалкілкетонів) перевіряються метрологічні характеристики відтворності об'єму утримання, висоти і площі піків — як у варіанті абсолютних величин, так і при внутрішньому нормуванні.

Відносні стандартні відхилення для об'ємів утримання площі і висот піків, якщо немає інших указівок у відповідних монографіях, не повинні перевищувати відповідно 1,5; 5; 4 %. Відносні стандартні відхилення для відношень об'ємів утримання, площі і висот піків так само не повинні перевищувати відповідно 0,75; 2,5; 1,5 %.

Ураховуючи нестандартність сорбентів, відмінність однотипних сорбентів у різних фірм, а також зміну їх характеристик у процесі експлуатації, у тексті методик газової хроматографії (ГХ) і ВЕРХ у НТД обов'язково повинен бути тест «Придатність системи», згідно з яким мають заздалегідь оцінюватися: відтворність відгуку (площі, висоти піка, відношення висот або площі), коефіцієнт розділення піків, фактор асиметрії, а також інші величини, наприклад, ефективність колонки (число теоретичних тарілок n) за якимось конкретним піком. Для визначення цих величин готується спеціальний розчин. Розрахунок проводиться за результатами п'яти повторних вимірювань.

У тексті методики ВЕРХ, що вводиться до НТД, повинні бути такі розділи і відомості:

- тип сорбенту, його зерніння; колонка, її розміри, матеріал;
- тип детектора та його параметри (для спектрофотометричного детектора вказують довжину хвилі детектування);
- склад рухомої фази, її швидкість;
- температура колонки (в сучасних хроматографах вона регулюється);

— оцінка придатності системи: допустиме число теоретичних тарілок, розділення тестових піків, фактор асиметрії, ефективність колонки по тестовій речовині (число теоретичних тарілок), стандартне відхилення відтворності відгуку, співвідношення сигнал/шум;

— докладний опис методики і формули розрахунку.

У примітки виносяться приготування рухомої фази, розчинів стандартів і тестових розчинів.

18.7.4. КОРЕКТУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ УМОВ

Під час проведення хроматографічного дослідження допускається коректування хроматографічних умов, зазначених у відповідній монографії, яке виконують для досягнення придатності системи. У межах цих змін методика була валідована при її розробці. Тести на придатність системи включають у методику для забезпечення необхідної якості хроматографії (розділення, форма піка, збіжність результатів). Однак, оскільки нерухома фаза описана в статті в загальному вигляді, є багато комерційно доступних сорбентів указанного типу з дещо відмінними властивостями, для досягнення вимог щодо придатності системи може знадобитися коректування хроматографічних умов. Іноді, зокрема для оберненофазної хроматографії, воно не завжди призводить до досягнення необхідних вимог. У такому разі слід замінити колонку на аналогічну, але з іншою комерційною маркою сорбенту, який забезпечує виконання необхідних умов.

Для критичних параметрів рекомендації з їх регулювання з метою досягнення виконання вимог щодо придатності системи чітко обумовлюються у відповідній монографії.

Слід уникати одночасної зміни декількох умов аналізу, коли це може справити кумулятивний ефект на систему.

Склад рухомої фази: концентрація мінорного розчинника може бути змінена на ± 30 % відносних або ± 2 % абсолютних залежно від того, який вираз більший. Для інших компонентів концентрація може бути змінена на ± 10 % абсолютних.

pH водних компонентів рухомої фази: $\pm 0,2$ одиниці pH; при аналізі нейтральних речовин $\pm 1,0$ одиниці pH.

Концентрація солей у буферному розчині, який уходить до складу рухомої фази: ± 10 %.

Коректування довжини хвилі детектування не допускається.

Колонка: довжина ± 70 %; внутрішній діаметр ± 25 %; розмір частинок не більше 50 % у бік зменшення; не допускається збільшення частинок.

Швидкість рухомої фази: ± 50 %.

Об'єм введеної проби може бути зменшений за умови виконання вимог щодо детектування піка і збіжності результатів.

Програма градієнта: конфігурація обладнання, що використовується, може суттєво впливати на ступінь розділення, час утримання і відносний час утримання, описані в методиці. На ці параметри впливає об'єм комунікацій, тобто об'єм між точкою зміщення компонентів рухомої фази і колонкою.

18.7.5. ЗАСТОСУВАННЯ ВЕРХ

При контролі якості лікарських засобів ВЕРХ застосовується в тестах «Ідентифікація», «Контроль специфічних домішок», «Хроматографічна чистота», «Розчинення», «Однорідність дозування» і «Кількісне визначення». Усі тести, крім «Ідентифікації», є, фактично, варіантами «Кількісного визначення».

Методика проведення ідентифікації за допомогою ВЕРХ, на відміну від ТШХ, досить проста: порівнюються абсолютні або відносні (стосовно вибраного внутрішнього стандарту) об'єми утримання сполук, що досліджуються, у випробуваній пробі і стандартному зразку.

Кількісний аналіз методом ВЕРХ ґрунтується на припущенні, що площі (або висоти) піків, які відповідають індивідуальним сполукам на хроматограмі, пропорційні їх кількості або концентрації. Площини піків S на хроматограмі вимірюють за допомогою планіметра, інтеграторів площини піків, зважуванням вирізаних піків або обчислюють за такими формулами:

$$S = \frac{h \cdot b}{2}; \quad S = h \cdot b_{0,5}, \quad (4.64, 4.65)$$

де S — площа піка;

h — висота піка;

b — ширина основи піка;

$b_{0,5}$ — ширина піка на середині висоти.

Кількісний вміст речовини можна визначити декількома способами:

1. Метод абсолютного градування. За результатами серії аналізів будують графік залежності площі (або висоти) піка від вмісту речовини в пробі g , г. За результатами аналізу визначають площу (висоту) піка, по градувальному графіку — вміст речовини в пробі й розраховують відсотковий вміст речовини в навазці.

2. Метод внутрішнього стандарту. Аналізують суміш невідомого складу, до якої вводять відому кількість речовини — внутрішнього стандарту, яка не міститься в пробі. Вміст i -того компонента, %, розраховують за формулами:

$$X_i = \frac{K_{is} \cdot S_s \cdot 100 \cdot r}{K_{cr} \cdot S_{cr}}; \quad X_i = \frac{K_{ih} \cdot h_i \cdot 100 \cdot r}{K_{cr} \cdot h_{cr}}, \quad (4.66, 4.67)$$

де K_{cr} , S_{cr} , h_{cr} — калібрувальний коефіцієнт, площа та висота піка речовини;

r — відношення маси внутрішнього стандарту до маси речовини, що аналізується.

Коефіцієнти K_{is} , K_{ih} , $K_{cr(s, h)}$ (г/см²) розраховують за формулами:

$$K_{is} = \frac{g_i}{S_i}; \quad K_{ih} = \frac{g_i}{h_i}, \quad (4.68, 4.69)$$

3. Метод нормування. Суму всіх площ (висот) піків на хроматограмі приймають за 100 %. Вміст i -того компонента розраховують як відсоток від загальної суми площ. Для проведення розрахунку кількісного складу цим методом необхідно, щоб на хроматограмі були зареєстровані всі компоненти, які входять до складу суміші, що аналізується.

Кількісний аналіз бажано провести методом внутрішнього стандарту. Останнім часом провідні фірми, що виробляють рідинні хроматографи, добилися високої відтворності об'ємів утримання, висот і площ піків, що дозволяє в багатьох випадках виключити застосування внутрішнього стандарту і використовувати пряме градування у варіанті методу стандарту.

18.8. ГАЗОВА ХРОМАТОГРАФІЯ

18.8.1. ОСНОВИ МЕТОДУ

Газова хроматографія — це хроматографія, у якій рухома фаза знаходиться в стані газу або пари. У фармацевтичному аналізі застосовується як газоадсорбційна, так і газорідинна хроматографія. У газоадсорбційній хроматографії нерухомою фазою є твердий адсорбент, а в газорідинній — рідина, нанесена на твердий носій.

Через систему впродовж усього досліду пропускається газ-носіє. Речовина, що аналізується, вводиться в потік газу-носія, випаровується і в пароподібному стані проходить крізь колонку, де й розділяється на компоненти. Розділені речовини елюються потоком газу-носія, реєструються детектором і фіксуються на хроматограмі у вигляді піків. Отримана хроматограма є основою для якісного і кількісного аналізу суміші речовин. Метод газової хроматографії застосовується для аналізу летких речовин або речовин, які можуть бути переведені в леткі за допомогою спеціальних прийомів, а також летких продуктів піролізу речовин, що досліджуються (піролітична хроматографія).

Газовий хроматограф складається з систем: введення, вимірювання та регулювання швидкості потоку газу-носія і допоміжних (для детектора) газів; уведення проби зразка, що аналізується; газохроматографічних колонок; термостатування і контролю температури колонок; детектування, реєстрації й обробки хроматографічної інформації (рис. 4.23).

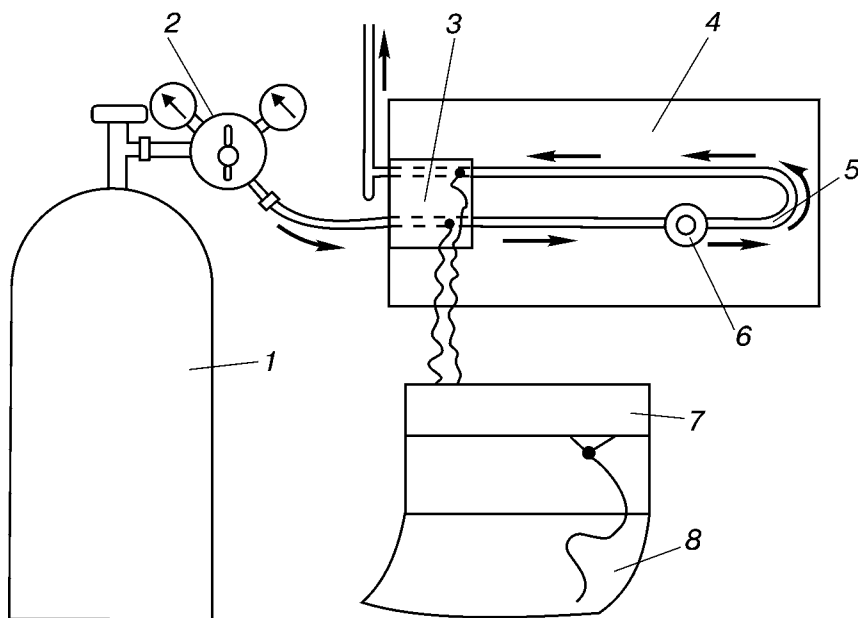


Рис. 4.23. Принципова схема газового хроматографа:

1 — балон із газом-носієм; 2 — пристрій для регулювання тиску і складу газової суміші; 3 — детектор; 4 — термостат; 5 — колонка; 6 — пристрій для введення проби; 7 — самописець; 8 — хроматограма

Газ-носієй подається в хроматограф з балона через редуктор. Найчастіше застосовують гелій, азот, аргон. Система введення проби складається з випарника, який має забезпечити якомога швидше випаровування компонентів проби і мембрани з термостійкої гуми. Об'єм проби рідини складає 0,1—1 мкл, газу — 0,5—5 мл. Газохроматографічну колонку виготовляють зі скла або нержавіючої сталі у вигляді прямої, спіральної чи U-подібної трубки довжиною 1—3 м і внутрішнім діаметром 0,6—5 мм.

Температура колонки має забезпечити оптимальне розділення компонентів суміші. Для аналізу сумішей із широким діапазоном температур кипіння компонентів доцільно використовувати газову хроматографію з програмуванням температури або витрати газу-носія, або сполучення цих видів газової хроматографії. Найбільш розповсюджені тверді носії на основі силанізованого силікагелю, кремнезему, фторвуглецевих полімерів, полістиролу і його співполімерів. Нерухомою рідкою фазою є рідина з високою температурою кипіння. Найчастіше використовують полісилікони, поліетиленгліколи, вазелінове масло, апіезони, прості і складні ефіри, поліфеніли, багатоатомні спирти і т. ін.

Автоматична система вимірювання, реєстрації та обробки хроматографічної інформації включає в себе детектор, електронні пристрої підсилення, самописний вимірювальний прилад та інтегратор.

Найрозповсюдженішим детектором є детектор за іонізацією полум'я, котрий має досить високу чутливість і універсальність при аналізі органічних сполук. Недолік цього індикатора — складність роботи на ньому, оскільки він вимагає застосування трьох газів: газу-носія (краще гелій або ксенон), водню (з балонів або гідролітичного) і повітря (з балонів або компресора). Крім того, він не чутливий до молекул неорганічних сполук (вода, газ), а також органічних сполук, у молекулах яких відсутні групи С—Н. У такому разі доцільно застосовувати значно простіший у роботі детектор за теплопровідністю (катарометр), який є універсальним індикатором, але має слабку чутливість.

18.8.2. ЗАСТОСУВАННЯ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

У зв'язку з широким розповсюдженням ВЕРХ газова хроматографія в контролі якості лікарських засобів останнім часом використовується в основному для контролю залишкових розчинників, де вона поза конкуренцією.

Цей розділ найбільш докладно розроблений у Фармакопеї США (USP XXIII), де є відповідна загальна стаття “Organic volatile impurities” («Леткі органічні домішки»). Згідно з нею методики визначення летких органічних домішок мають уводитися до всіх монографій на лікарські засоби. Виняток складають лише ті випадки, коли виробник, виходячи зі схеми технологічного процесу та умов зберігання, може довести відсутність у лікарському засобі токсичних розчинників і відповідність їх вмісту вимогам загальної статті.

В USP XXIII (с. 3352) описано шість методів визначення залишкових розчинників, які відрізняються умовами приготування і введення проб, колонками, нерухомими і рухомими фазами, газом-носієм, умовами проведення хроматографування, детектором. За цією статтею перевіряють наявність бензолу, хлороформу, 1,4-діоксану, хлористого метилену і трихлоретилену. Крім того, в USP XXIII (с. 1747) подається також метод визначення метиленхлориду в таблетках, покритих оболонкою.

На базі цих статей Державним науково-експертним центром лікарських засобів (ДНЦЛЗ) розроблено проект загальної статті Фармакопеї України.

Останнім часом газова хроматографія використовується для ідентифікації лікарських засобів тоді, коли вона ж застосовується і

для кількісного визначення. При цьому порівнюється відносний час утримання (стосовно внутрішнього стандарту) речовини, що досліджується, у пробі й стандарті. Наприклад, у препараті «Фіцилін» методом газової хроматографії ідентифікують фторотан, циклогексан, бутилацетат (внутрішній стандарт — толуол) і ментол (внутрішній стандарт — додеканол). Одночасно методом внутрішнього нормування проводять кількісне визначення цих речовин.

Вміст речовин в одній ампулі, г, розраховують, використовуючи як розрахунковий параметр висоту піка за формулою:

$$X = \frac{h_x \cdot K_x}{h_{\text{ст}}} \cdot a, \quad (4.70)$$

де h_x — висота піка речовини, що визначається, мм;

$h_{\text{ст}}$ — висота піка внутрішнього стандарту;

K_x — розрахунковий коефіцієнт для речовини, що визначається;

a — теоретична кількість речовини, що визначається.

Розрахунковий коефіцієнт визначають за результатами аналізу спеціально приготованої модельної суміші за формулою:

$$K_x = \frac{h_{\text{ст}}}{h_x}. \quad (4.71)$$

Як і у випадку ВЕРХ, газова хроматографія використовується в тестах «Однорідність дозування», «Розчинність», «Кількісне визначення». Основне застосування в кількісному визначенні лікарських засобів вона знаходить в аналізі розчинників, а також консервантів — компонентів лікарських засобів, зокрема етанолу, пропанолу, хлорбутанолу, гліцерину, димексиду, фенолу, парабенів і т. ін.

АНАЛІЗ АМПІЦИЛІНУ НАТРІЄВОЇ СОЛІ

Ідентифікація (1998 — EUROPEAN PHARMACOPOEIA)

Тест В. Дослідження проводять методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту, використовуючи пластини, вкриті силанізованим силікагелем HR.

Розчин, що досліджується. Розчиняють 25 мг субстанції, що досліджується, в 10 мл розчину натрію гідрокарбонату R.

Еталонний розчин (а). Розчиняють 25 мг стандартної субстанції ампіциліну тригідрату CRS в 10 мл розчину натрію гідрокарбонату R.

Еталонний розчин (б). Розчиняють 25 мг стандартної субстанції амоксициліну тригідрату CRS і 25 мг стандартної субстанції ампіциліну тригідрату CRS у 10 мл розчину натрію гідрокарбонату R.

Наносять окремо на пластинку по 1 мкл кожного розчину. Проводять хроматографування, доки фронт розчинників пройде 15 см; як хроматографічну систему використовують суміш 10 об'ємів ацетону R, 90 об'ємів 154 г/л розчину амонію ацетату R, доведеного до відповідного рН 5 мл льодяної оцтової кислоти R. Висушують пластинку на повітрі й проявляють парами йоду до появи плям. Основна пляма на хроматограмі розчину, що досліджується, має бути схожою за положенням, кольором і розміром з основною плямою на хроматограмі еталонного розчину (*a*). Тест вважається незадовільним, якщо на хроматограмі еталонного розчину (*b*) не буде чітко видно дві окремі плями.

Супутні сполуки. Визначення проводиться рідинною хроматографією (1998 — EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2.2.29), як описано в розділі «Кількісне визначення». Вводять у колонку 50 мкл розчину (*d*) і елюють до тих пір, поки не вийде пік ампіциліну. Вводять у колонку 50 мкл розчину (*b*), що досліджується, і починають ізократичне елюювання. Після того, як вийде пік ампіциліну, негайно починають лінійне градієнтне елюювання, як узказано в табл. 4.1. Якщо рухома фаза була приготована з дотриманням необхідних умов, нульова лінія з початком лінійного градієнтного елюювання не повинна зазнавати істотних змін.

Таблиця 4.1

Час, хв	Рухома фаза А, %, за об'ємом	Рухома фаза В, %, за об'ємом	Коментарі
0—30	85 → 0	15 → 100	лінійний градієнт
30—45	0	100	ізократично
45—60	85	15	промивання колонки

Вводять рухома фазу А й повторюють елюювання, щоб отримати стабільну нульову лінію. Вводять у колонку еталонний розчин (*e*) й елюють, як описано вище. На хроматограмі, отриманій для еталонного розчину (*e*), знаходять піки ампіциліну й димеру, час утримання якого складає 2,8 відносно ампіциліну. На хроматограмі, отриманій для розчину, що досліджується (*b*), в будь-якому випадку площа піка димеру не повинна більш як у 4,5 раза перевищувати площу основного піка на хроматограмі, отриманій для еталонного розчину (*d*) (4,5 %). Будь-які інші піки до уваги не беруться.

Метиленхлорид. Не більш як 0,2 % (за масою) визначають газовою хроматографією (1998 — EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2.2.28), використовуючи етиленхлорид як внутрішній стандарт.

Розчин внутрішнього стандарту. Розчиняють 1 мл етиленхлориду R у воді R і розбавляють до 500 мл тим же розчинником.

Розчин, що досліджується (a). Розчиняють 1 г речовини, що досліджується, у воді R і розбавляють до 10 мл тим же розчинником.

Розчин, що досліджується (b). Розчиняють 1 г речовини, що досліджується, у воді R, додають 1 мл розчину внутрішнього стандарту і розбавляють до 10 мл водою R.

Еталонний розчин. Розчиняють 1 мл метиленхлориду R у воді R і розбавляють до 500 мл тим же розчинником. До 1 мл розчину додають 1 мл розчину внутрішнього стандарту і розбавляють до 10 мл водою R.

Процес хроматографування може бути проведений з використанням:

— скляної колонки довжиною 1,5 м і внутрішнім діаметром 4 мм, спорядженої кремнеземом R для газової хроматографії (diatomaceous earth for gas chromatography R), обробленим 10 %-вим розчином macrogol 1000 R;

— азоту для хроматографії R як газу-носія при швидкості потоку 40 мл за 1 хв;

— полуменево-іонізаційного детектора.

Підтримують температуру в колонці 60, в інжекторі — 100, в детекторі — 150 °С. Вміст метиленхлориду розраховують, приймаючи його густину при 20 °С за 1,325 г/мл.

Кількісне визначення. Проводиться рідинною хроматографією (1998 — EUROPEAN PHARMACOPŌEIA, 2.2.29).

Розчин, що досліджується (a). Розчиняють 31 мг речовини, що досліджується, в рухомій фазі A і розбавляють до 50 мл рухомою фазою A.

Розчин, що досліджується (b). Готують безпосередньо перед використанням. Розчиняють 31 мг речовини, що досліджується, в рухомій фазі A і розбавляють до 10 мл рухомою фазою A.

Еталонний розчин (a). Розчиняють 27 мг безводного ампіциліну CRS у рухомій фазі A і розбавляють до 50 мл рухомою фазою A.

Еталонний розчин (b). Розчиняють 2 мг безводного цефрадину CRS у рухомій фазі A і розбавляють до 50 мл рухомою фазою A. До 5 мл розчину додають 5 мл еталонного розчину (a).

Еталонний розчин (c). Розбавляють 1 мл еталонного розчину (a) до 20 мл рухомою фазою A. Розбавляють 1 мл розчину до 25 мл рухомою фазою A.

Еталонний розчин (d). Розбавляють 1 мл еталонного розчину (a) до 20,0 мл рухомою фазою A.

Еталонний розчин (e). До 0,20 г речовини, що визначається, додають 1 мл води R. Нагрівають розчин при 60 °С протягом 1 год. Розбавляють 0,5 мл розчину до 50 мл рухомою фазою А.

Хроматографічне визначення може бути проведене з використанням:

— колонки довжиною 0,25 м і внутрішнім діаметром 4,6 мм, спорядженої октадецилсиланізованим силікагелем для хроматографії R (5 мкм);

— рухомої фази зі швидкістю потоку 1 мл за 1 хв:

рухома фаза А. Суміш 0,5 мл розведеної оцтової кислоти R, 50 мл 0,2 моль/л калію дигідрофосфату і 50 мл ацетонітрилу R, розведена до 1000 мл водою R;

рухома фаза В. Суміш 0,5 мл розведеної оцтової кислоти R, 50 мл 0,2 моль/л калію дигідрофосфату і 400 мл ацетонітрилу R, розведена до 1000 мл водою R;

— спектрофотометричного детектора при 254 нм.

Промивають колонку рухомою фазою в співвідношенні А:В 85:15 (до встановлення рівноваги між рухомою фазою і сорбентом)*. Уводять еталонний розчин (*b*). Визначення вважається не дійсним, якщо на отриманій хроматограмі розділення між двома основними піками (ампіцилін і цифрадин)* не досягає 3,0. У разі необхідності змінюють співвідношення А:В у рухомій фазі. Коефіцієнт ємності компонента для першого піка (ампіцилін) має знаходитись у межах від 2,0 до 2,5. Вводять 50 мкл еталонного розчину (*c*). Підбирають систему таким чином, щоб отримати хроматографічний пік зі співвідношенням сигнал/шум щонайменше 3,0. Вводять еталонний розчин (*a*) шість разів. Випробування вважається не певним, якщо відносне середнє квадратичне відхилення площі основного піка перевищує 1 %. Вводять поперемінно розчин (*a*), що досліджується, та еталонний розчин (*a*).

Розраховують вміст ампіциліну натрієвої солі шляхом множення відсоткового вмісту ампіциліну на 1,063 (метод абсолютного нормування)*.

* Примітка перекладача.

ДОДАТКИ

Д-1. Відхилення, допустимі під час фасування порошків на дози, в загальному об'ємі або масі рідких лікарських форм і загальній масі мазей

Порошки		Рідини		Мазі	
Прописана маса, г	Відхилення, %	Прописаний об'єм або маса, мл або г	Відхилення, %	Прописана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	±15	До 10	±10	До 5	±15
Від 0,1 до 0,2	±10	Від 10 до 20	±8	Від 5 до 10	±10
Від 0,2 до 0,3	±7				
Від 0,3 до 0,5	±5	Від 20 до 50	±4(5)*	Від 10 до 20	±8
Від 0,5 до 0,8	±4				
Від 0,8 до 1,0	±3	Від 50 до 150	±3	Від 20 до 30	±7
Від 1,0 до 2,0	±4				
Від 2,0 до 5,0	±3	Від 150 до 200	±2	Від 30 до 50	±5
Від 5,0 до 10,0	±2				
Від 10,0	±1	Від 200	±1		

* ±4 % — при приготуванні ваго-об'ємним, ±5 % — ваговим способом.

Д-2. Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів

Порошки, супозиторії, пілюлі		Рідкі лікарські форми при виготовленні			
		ваго-об'ємним методом		ваговим* методом	
Прописана маса, г	Відхилення, %	Прописана маса, г	Відхилення, %	Прописана маса, г	Відхилення, %
Від 0,01 до 0,02	±20	Від 0,01 до 0,02	±20	До 0,1	±20
Від 0,02 до 0,05	±15	Від 0,02 до 0,1	±15	Від 0,1 до 0,2	±15
Від 0,05 до 0,2	±10	Від 0,1 до 0,2	±10	Від 0,2 до 0,3	±12
Від 0,2 до 0,3	±8	Від 0,2 до 0,5	±8	Від 0,3 до 0,5	±10
Від 0,3 до 0,5	±6	Від 0,5 до 0,8	±7	Від 0,5 до 0,8	±8
Від 0,5 до 1,0	±5	Від 0,8 до 1,0	±6	Від 0,8 до 1,0	±7
Від 1,0 до 2,0	±4	Від 1,0 до 2,0	±5	Від 1,0 до 2,0	±6
Від 2,0 до 5,0	±3	Від 2,0 до 5,0	±4	Від 2,0 до 10,0	±5
Від 5,0 до 10,0	±2	Від 5,0	±3		
Від 10,0	±1				

Примітка. Відхилення, допустимі в концентратах: вміст речовини до 20 % — не більше ±2 % від зазначеного відсотка; вміст речовини понад 20 % — не більше ±1 % від зазначеного відсотка.

* Норми відхилень для мазей такі ж, як і для рідких лікарських форм, виготовлених ваговим методом.

**Д-3. Фактори показників заломлення (*F*) водних розчинів лікарських засобів
з ваго-об'ємною концентрацією (за Л.І. Погодіною)**

Концентрація, %	Амоніаку розчин	Анальгін	Антипірін	Барбаміл	Барбітал-натрій
1	Для 1—5 % концент- рацій 0,00050	0,00190	0,00225	0,00181	Для всіх концент- рацій 0,00182
2		0,00190	0,00225	0,00180	
3		0,00180	0,00226	0,00180	
4		0,00185	0,00226	0,00180	
5		0,00192	0,00226	0,00180	
6		0,00188	0,00226	0,00179	
7		0,00186	0,00226	0,00179	
8		0,00187	0,00227	0,00178	
9		0,00187	0,00227	0,00178	
10		0,00192	0,00227	0,00178	
Концентрація, %	Гексаметилен-тетрамін	Глюкоза безводна	Глюкоза, що містить 10 % вологи	Етазол-натрій	Етилморфіну гідрохлорид
1	0,00164	Для всіх концент- рацій 0,00142	Для всіх концент- рацій 0,00129	Для всіх концент- рацій 0,00200	0,00190
2	0,00164				0,00185
3	0,00165				0,00183
4	0,00165				0,00182
5	0,00165				0,00182
6	0,00165				0,00182
7	0,00165				0,00181
8	0,00166				0,00183
9	0,00166				
10	0,00166				
Концентрація, %	Ефедрину гідрохлорид	Ізоніазид	Калію ацетат	Калію бромід	Калію йодид
1	Для всіх концент- рацій 0,00200	0,00200	0,00130	0,00121	Для всіх концент- рацій 0,00130
2		0,00215	0,00125	0,00120	
3		0,00213	0,00123	0,00120	
4		0,00215	0,00120	0,00119	
5		0,00214	0,00116	0,00119	
6		0,00213	0,00113	0,00119	
7		0,00211	0,00110	0,00118	
8		0,00210	0,00111	0,00118	
9		0,00210	0,00110	0,00117	
10		0,00210	0,00110	0,00117	
Концентрація, %	Калію хлорид	Кальцію глюконат	Кальцію хлорид · 6H ₂ O	Кислота амінокапронова	Кислота аскорбінова
1	0,00140	0,00164	0,00120	Для всіх концент- рацій 0,00185	0,00160
2	0,00135	0,00163	0,00120		0,00160
3	0,00133	0,00162	0,00120		0,00160
4	0,00132	0,00161	0,00117		0,00159
5	0,00132	0,00160	0,00116		0,00159
6	0,00131	0,00159	0,00116		0,00158
7	0,00131	0,00158	0,00116		0,00158
8	0,00130	0,00157	0,00115		0,00158
9	0,00130	0,00156	0,00115		0,00157
10	0,00130	0,00155	0,00115		0,00157

Концент- рація, %	Кислота борна	Кислота нікотинава	Кодеїну фосфат	Кофеїн-бензоат натрію	Магнію сульфат · 7H ₂ O
1	Для всіх концент- рацій 0,00067	Для всіх концент- рацій 0,00210	Для всіх концент- рацій 0,00180	Для всіх концент- рацій 0,00192	Для всіх концент- рацій 0,00090
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
Концент- рація, %	Натрію бензоат	Натрію бромід	Натрію гідрокарбонат	Натрію гідроцитрат	Натрію йодид
1	0,00211	0,00130	Для всіх концент- рацій 0,00125	0,00100	Для всіх концент- рацій 0,00143
2	0,00211	0,00130		0,00150	
3	0,00210	0,00133		0,00140	
4	0,00210	0,00133		0,00150	
5	0,00210	0,00134		0,00140	
6	0,00210	0,00133		0,00136	
7	0,00210	0,00133		0,00143	
8	0,00209	0,00133		0,00137	
9	0,00209	0,00132		0,00144	
10	0,00209	0,00132		0,00140	
Концент- рація, %	Натрію саліцилат	Натрію тетраборат	Натрію тіосульфат	Натрію хлорид	Натрію цитрат
1	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170	0,00120
2	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170	0,00120
3	0,00206	0,00110	0,00130	0,00170	0,00120
4	0,00206	0,00107	0,00127	0,00170	0,00120
5	0,00206	0,00106	0,00122	0,00170	0,00118
6	0,00205	0,00103	0,00117	0,00170	0,00120
7	0,00205	0,00100	0,00123	0,00170	0,00120
8	0,00205	0,00100	0,00125	0,00165	0,00120
9	0,00205	0,00100	0,00122	0,00164	0,00118
10	0,00205	0,00100	0,00121	0,00165	0,00118
Концент- рація, %	Новокаїн	Новокаїнамід	Норсульфазол- натрій безводний	Пілокарпіну гідрохлорид	Резорцин
1	0,00221	Для всіх концент- рацій 0,00230	0,00239	0,00160	Для 1—5 % концент- рацій 0,00200
2	0,00221		0,00238	0,00165	
3	0,00221		0,00238	0,00166	
4	0,00221		0,00238	0,00167	
5	0,00220		0,00237	0,00166	
6	0,00220		0,00237	0,00166	
7	0,00220		0,00237	0,00166	
8	0,00220		0,00236	0,00166	
9	0,00220		0,00236	0,00166	
10	0,00220		0,00235	0,00166	

Закінч. Д-3

Концентрація, %	Салозид	Сульфацил-натрій	Стрептоцид розчинний	Тіаміну бромід	Хлоралгідрат
1	Для 1—10 % концентрацій 0,00230	0,00198	0,00190	0,00200	0,00100
2		0,00195	0,00190	0,00195	0,00100
3		0,00197	0,00190	0,00193	0,00103
4		0,00197	0,00190	0,00192	0,00107
5		0,00198	0,00188	0,00190	0,00108
6		0,00198	0,00188	0,00190	
7		0,00198	0,00188		
8		0,00198	0,00188		
9		0,00198	0,00188		
10		0,00197	0,00188		

Д-4. Фактори показників заломлення (*F*) спиртових розчинів лікарських засобів, концентрація яких А г у 100 мл розчинника (за Л.І. Погодіною)

Концентрація, %	Амідопірін	Анестезин	Антипірін	Бромкамфора	Гексаметилен-тетрамін
1	0,00195	0,00225	0,00204	0,001102	0,00150
2	0,00194	0,002200	0,00203	0,001094	0,00149
3	0,00193	0,002175	0,00202	0,001086	0,00148
4	0,00192	0,002150	0,00201	0,001078	0,00147
5	0,00191	0,002125	0,00200	0,001070	0,00146
6	0,00190	0,002100	0,00199	0,001062	0,00145
7	0,00189	0,002075	0,00198	0,001054	0,00144
8	0,00188	0,002050	0,00197	0,001046	0,00143
9	0,00187	0,002025	0,00196	0,001038	0,00142
10	0,00186	0,002000	0,00195	0,001030	0,00141
Концентрація, %	Камфора	Кислота бензойна	Кислота саліцилова	Кодеїн	Ментол
1	0,001063	0,00170	0,00159	0,00193	0,001164
2	0,001056	0,00169	0,00158	0,00192	0,001148
3	0,001049	0,00168	0,00157	0,00191	0,001132
4	0,001042	0,00167	0,00156	0,00190	0,001116
5	0,001035	0,00166	0,00155	0,00189	0,001100
6	0,001028	0,00165	0,00154	0,00188	0,001084
7	0,001021	0,00164	0,00153	0,00187	0,001068
8	0,001014	0,00163	0,00152	0,00186	0,001052
9	0,001007	0,00162	0,00151	0,00185	0,001036
10	0,001000	0,00161	0,00150	0,00184	0,001020
Концентрація, %	Новокаїн	Терпінгідрат	Тимол	Фенілсаліцилат	Фенобарбітал
1	0,00220	0,001075	0,00168	0,00190	0,00189
2	0,00217	0,001070	0,00167	0,00189	0,00189
3	0,00215	0,001065	0,00166	0,00188	0,00187
4	0,00212	0,001060	0,00165	0,00187	0,00186
5	0,00210	0,001055	0,00164	0,00186	0,00185
6	0,00208	0,001050	0,00163	0,00185	0,00184
7	0,00205	0,001045	0,00162	0,00184	0,00183
8	0,00203	0,001040	0,00161	0,00183	0,00182
9	0,00200	0,001035	0,00160	0,00182	0,00181
10	0,00198	0,001030	0,00159	0,00181	0,00180

Д-5. Еквіваленти і титри деяких лікарських засобів

Лікарський засіб	Молекулярна маса (М.м.)	Титрований розчин (концентрація 0,1 моль/л)	Молярна маса еквівалента (Е)	Титр
1	2	3	4	5
Анальгін · Н ₂ O	351,36	I ₂ , ICl, KIO ₃	М.м./2	0,01757
Анестезин	165,19	NaNO ₂ ICl	М.м./4	0,01652 0,004125
Антипірін	188,23	I ₂ ICl	М.м./2 М.м./3	0,009411 0,00627
Апоморфіну гідрохлорид · 3/4 Н ₂ O	317,30	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,03173
Атропіну сульфат · Н ₂ O	694,8	HClO ₄ NaOH BaCl ₂ , Pb(NO ₃) ₂ ICl	М.м. М.м./2 М.м. М.м./16	0,06768 0,03474 0,06948 0,004343
Ацеклідин	307,35	HClO ₄ , NaOH	М.м.	0,03074
Барбаміл	248,26	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02483
Барбітал	184,20	NaOH	М.м.	0,01842
Барбітал-натрій	206,18	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02062
Брильянтовий зелений	474,6	K ₂ Cr ₂ O ₇ ICl, I ₂	М.м./3 М.м./8	0,01582 0,00593
Бромізовал	223,08	AgNO ₃	М.м.	0,02231
Бромкамфора	231,14	AgNO ₃	М.м.	0,02311
Бутадіон	308,38	NaOH ICl	М.м. М.м./2	0,03084 0,01542
Гексенал	258,25	HCl ICl	М.м. М.м./4	0,02582 0,006456
Глюкоза · Н ₂ O	198,17	I ₂	М.м./2	0,009909
Дерматол (Bi ₂ O ₃ — 52—56,5 %)	412,1	трилон Б*	М.м./2	0,01165 (Bi ₂ O ₃)
Дибазол	244,73	HClO ₄ , NaOH, AgNO ₃ I ₂	М.м. М.м./2	0,02447 0,012236
Дикаїн	300,83	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,03008
Димедрол	291,82	HClO ₄ , NaOH, AgNO ₃ ICl I ₂	М.м. М.м./2 М.м./4	0,02918 0,01459 0,007295
Етазол	284,36	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02844 0,007109
Етазол-натрій	306,34	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,03063
Етакридину лактат	343,39	ICl	М.м./4	0,08585
Етамінал-натрій	248,26	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02483
Етилморфіну гідрохлорид · 2Н ₂ O	385,89	NaOH, AgNO ₃ , HClO ₄	М.м.	0,03859 0,03499 (безводний)
Етоній	585,7	AgNO ₃ , NaOH, Hg(NO ₃) ₂ K ₂ Cr ₂ O ₇ I ₂	М.м./2 М.м./6 М.м./4	0,02929 0,009762 0,014642
Еуфілін (80—85 %)	180,17	NaOH	М.м.	0,01802
Еуфілін (4—18 %)	60,10	HCl	М.м./2	0,003005
Ефедрину гідрохлорид	201,70	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH Na ₂ S ₂ O ₃	М.м. 2 М.м.	0,02017 0,04034
Ізоніазид	137,14	I ₂ , KMnO ₄	М.м./4	0,003428

1	2	3	4	5
Йод	126,90 (атомна маса)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>А.м.</i>	0,01269
Калію ацетат	98,15	HClO_4 , HCl	<i>М.м.</i>	0,009815
Калію бромід	119,01	AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	<i>М.м.</i>	0,01190
Калію йодид	166,01	AgNO_3 ICl , KBrO_3 , KMnO_4 KIO_3 $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ (без індикатору)	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i> <i>М.м./3</i> <i>2 М.м.</i>	0,0166 0,0083005 0,005533 0,0332
Калію перманганат	158,04	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>М.м./5</i>	0,003161
Калію хлорид	74,56	AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	<i>М.м.</i>	0,007456
Кальцію глюконат · H_2O	448,4	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,02242
Кальцію карбонат	100,09	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,005004
Кальцію лактат · H_2O	308,30	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,01542
Кальцію хлорид · $6\text{H}_2\text{O}$	219,08	трилон Б* AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,01095
Карбахолін	182,65	NaOH I_2	<i>М.м.</i> <i>М.м./4</i>	0,01826 0,004566
Кислота амінокапронова	131,18	NaOH	<i>М.м.</i>	0,01312
Кислота аскорбінова	176,13	NaOH I_2 , ICl , KIO_3	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,01761 0,008806
Кислота ацетилсаліцилова	180,16	NaOH	<i>М.м.</i>	0,01802
Кислота бензойна	122,12	NaOH	<i>М.м.</i>	0,01221
Кислота борна	61,83	NaOH	<i>М.м.</i>	0,006183
Кислота глютамінова	147,13	NaOH (по бромтимоловому синьому)	<i>М.м.</i>	0,01471
Кислота нікотинова	123,11	NaOH $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>М.м.</i> <i>2 М.м.</i>	0,01231 0,02462
Кислота оцтова	60,05	NaOH	<i>М.м.</i>	0,006005
Кислота саліцилова	138,12	NaOH KBrO_3 ICl	<i>М.м.</i> <i>М.м./6</i> <i>М.м./4</i>	0,01381 0,002302 0,003453
Кислота фолієва	441,4	NaOH	<i>М.м./3</i>	0,01471
Кислота хлороводнева	36,46	NaOH	<i>М.м.</i>	0,003646
Кислота цитринова	210,15	NaOH	<i>М.м./3</i>	0,007005
Кодеїн · H_2O	317,39	HCl	<i>М.м.</i>	0,03174
Кодеїну фосфат · $1,5\text{H}_2\text{O}$	424,4	HClO_4 (після висушування) NaOH	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,03974 0,0212
Коккаїну гідрохлорид	339,82	HClO_4 , AgNO_3 , NaOH	<i>М.м.</i>	0,03398
Кофеїн · H_2O	212,21	HClO_4 (після висушування) I_2	<i>М.м.</i> <i>М.м./4</i>	0,01942 0,004855
Кофеїн-бензоат натрію		HCl (по натрію бензоату)	<i>М.м.</i>	0,0232
Ксероформ (Bi_2O_3 — 50...55 %)	1351,6	трилон Б*	<i>М.м./2</i>	0,01165 (Bi_2O_3)
Левоміцетин	323,13	NaNO_2 AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ CuSO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i> <i>2 М.м.</i>	0,03231 0,01615 0,06462
Магнію окис	40,31	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,002016
Магнію сульфат · $7\text{H}_2\text{O}$	246,48	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,01232
Мезатон	203,67	ICl , KBrO_3	<i>М.м./6</i>	0,003395
Метиленовий синій · $3\text{H}_2\text{O}$	373,91	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ NaOH (після іонного обміну)	<i>М.м./3</i> <i>М.м.</i>	0,01246 0,03739
Метіонін	149,21	NaOH I_2	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,014921 0,00746

1	2	3	4	5
Морфіну гідрохлорид · 3H ₂ O	375,85	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,03218 0,03758
Натрію бензоат	144,11	HCl	М.м.	0,01441
Натрію бромід	102,90	AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂	М.м.	0,01029
Натрію гідрокарбонат	84,01	HCl	М.м.	0,008401
Натрію гідроксид · 1,5H ₂ O	263,1	NaOH	М.м.	0,02631
Натрію йодид	149,89	AgNO ₃ Hg(NO ₃) ₂ (без індикатору)	М.м. 2 М.м.	0,014989 0,02998
Натрію метабісульфіт	190,10	I ₂	М.м./4	0,004753
Натрію нітрит	69,00	KMnO ₄	М.м./2	0,003450
Натрію <i>l</i> -аміносаліцилат · 2H ₂ O	211,15	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,02112
Натрію саліцилат	160,11	HCl ICl KBrO ₃	М.м. М.м./4 М.м./6	0,01601 0,004003 0,0026685
Натрію сульфат · 10H ₂ O	322,19	NaOH (після катіонного обміну)	М.м./2	0,007102 (безводний)
Натрію тетраборат · 10H ₂ O	381,37	HCl, NaOH (в присутності гліцерину)	М.м./2	0,01907
Натрію тіосульфат · 5H ₂ O	248,18	I ₂	М.м.	0,02482
Натрію фосфат однозаміщений · 2H ₂ O	156,01	NaOH	М.м.	0,01560
Натрію хлорид	58,44	AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂	М.м.	0,005844
Натрію цитрат · 5,5H ₂ O	357,16	AgNO ₃ , NaOH	М.м./3	0,01191
Новокаїн	272,78	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02728
Норсульфазол	255,32	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02553
Норсульфазол-натрій · 6H ₂ O	385,39	NaNO ₂ , HCl, AgNO ₃	М.м.	0,03854
Осарсол	275,09	KBrO ₃	М.м./2	0,01375
Папаверину гідрохлорид	375,86	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄ I ₂	М.м. М.м./4	0,03759 0,009396
Пілокарпину гідрохлорид	244,72	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄	М.м.	0,02447
Піридоксину гідрохлорид	205,64	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄	М.м.	0,02056
Платифіліну гідротартрат	487,5	HClO ₄ NaOH	М.м. М.м./2	0,04875 0,02438
Прозерин	334,39	NaOH (після іонного обміну) KMnO ₄ 0,01 моль/л I ₂	М.м. М.м./16 М.м./4	0,03344 0,000209 0,008359
Резорцин	110,11	KBrO ₃ , ICl Ce(SO ₄) ₂	М.м./6 М.м./4	0,001835 0,002753
Ртуті дихлорид	271,50	трилон Б*	М.м.	0,01357
Стрептоцид	172,21	NaNO ₂ , ICl, KBrO ₃	М.м. М.м./4	0,01722 0,004305
Стрептоцид розчинний	288,28	NaNO ₂	М.м.	0,02883
Сульгін · H ₂ O	232,26	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02323 0,005806
Сульфадимезин	278,33	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02783 0,006958
Сульфацил-натрій · H ₂ O	254,24	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,02542
Теобромін	180,17	NaOH	М.м.	0,01802
Теофілін · H ₂ O	198,18	NaOH	М.м.	0,01802 (безводний)

1	2	3	4	5
Тимол	150,22	KBrO ₃ , ICl	М.м./4	0,003755
Тіаміну бромід · 0,5H ₂ O	435,2	NaOH AgNO ₃ (без титрування NaOH) I ₂	М.м. М.м./2 М.м./4	0,04352 0,02176 0,01088
Фенацетин	179,22	NaNO ₂	М.м.	0,01792
Фенобарбітал	232,24	NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02322
Фенол	94,11	ICl, KBrO ₃	М.м./6	0,001568
Фетанол	217,7	NaOH, Hg(NO ₃) ₂ KBrO ₃ , ICl Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./6 М.м./4	0,02177 0,003628 0,005442
Фізостигміну саліцилат	413,5	NaOH Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./10	0,04135 0,004135
Формальдегід	30,03	I ₂ , Ce(SO ₄) ₂	М.м./2	0,001501
Фталазол	403,4	NaOH	М.м./2	0,02017
Фурацилін	198,14	I ₂	М.м./4	0,004954
Хініну гідрохлорид · 2H ₂ O	396,92	NaOH, AgNO ₃ I ₂	М.м. М.м./6	0,03969 0,006615
Хлоралгідрат	165,40	NaOH I ₂	М.м. М.м./2	0,01654 0,00827
Цинку окис	81,37	трилон Б*	М.м.	0,004069
Цинку сульфат	287,54	трилон Б*	М.м.	0,01438
Цитраль	152,2	NaOH ICl, Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./2	0,01522 0,007611

Примітка: * Концентрація розчину трилону Б 0,05 моль/л.

Д-6. Характеристичні частоти коливань деяких структурних елементів і вуглець-вуглецевих зв'язків у ІЧ-області

Хвильове число ^a , см ⁻¹	Тип коливань і відповідний структурний елемент	Сполуки
1	2	3
3700...3600 сер. (вузька смуга)	Валентне, —O—H (вільна, неасоційована група)	Спирти, феноли, кислоти, оксикетони, ефіри оксикислот
3500...3300 с. (широка смуга)	Валентне, —O—H (зв'язана група)	
3550...3350 сер.	Валентне, —N—H (неасоційована група)	Первинні (двічі вироджені коливання, 2 смуги) і вторинні аміни й аміді
3500...3100 сер.	Валентне, —N—H (асоційована група)	
3300...3270 сер.	Валентне, =C—H	Монозаміщені похідні ацетилену
3350...3150 сер., с.	Валентне, —NH ₃ ⁺ (широка смуга)	Гідрохлориди амінів і амінокислот
3300...2500 сер. (дуже широка смуга)	Валентне, —O—H (асоційована група)	Карбонові кислоти, хелати
3100...3000 сер., сл.	Валентне, =C—H	Ароматичні вуглеводні, олефіни
3000...2800 с., сер.	Валентне, —C—H	Парафіни, циклопарафіни
2962, 2872 с., сер.	Валентне, —CH ₃	Парафіни
2926, 2853 с., сер.	Валентне, —CH ₂ —	Парафіни
2900...2400 сер.	Валентне, —O—D, —N—D	Аміни, спирти

1	2	3
2820	Валентне, $-\text{O}-\text{CH}_3$	Прості метилові ефіри
2820...2730 сер.	Валентне, $\text{N}-\text{CH}_3$	N-метиамін
2820...2720 сер.	Валентне, $\text{OC}-\text{H}$	Альдегіди
2600...2550 сл.	Валентне, $-\text{S}-\text{H}$	Меркаптани, тіофеноли
2300...2100 сер., с.	Валентне, $-\text{C}\equiv\text{X}$ ($\text{X}=\text{C}, \text{N}, \text{O}$)	Ацетилени, нітрили, окис вуглецю
2270...2000 с.	Валентні, $-\text{Y}=\text{C}=\text{X}$, $-\text{N}_3$ ($\text{Y}=\text{N}, \text{C}; \text{X}=\text{O}, \text{S}$)	Ізоціанати, кетени, гірчичні олії, азиди
2260...2190 сл.	Валентне, $-\text{C}\equiv\text{C}-$	1,2-Дизаміщені похідні ацетилену
2260 сер.	Валентне, $-\text{N}\equiv\text{N}$	Похідні солей діазонію
2245...2220 с.	Валентне, $-\text{C}\equiv\text{N}$	Нітрили
2185...2120 сер.	Валентне, $-\text{N}=\text{C}-$	Ізонітрили
2140...2100 сер.	Валентне, $-\text{C}\equiv\text{C}-$	Монозаміщені ацетилени
1900...1600 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Карбонільні сполуки
1850...1740 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Галогенангідриди карбонових кислот
1840...1780 с. 0...1720 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Ангідриди карбонових кислот (2 смуги)
1780...1750 с. 1760...1700 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$ Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Фенілкарбонові кислоти, вінілові ефіри карбонових кислот
1750...1730 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Алкілові ефіри насичених карбонових кислот
1730...1710 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Насичені альдегіди і кетони, ефіри α,β -ненасичених ароматичних карбонових кислот
1745 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Циклопентанон
1715 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Циклогексанон
1705 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Циклогептанон
1715...1680 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	α,β -Ненасичені й ароматичні альдегіди
1690...1630 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{N}$	АзOMETИНИ, оксирани та ін.
1690...1660 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	α,β -Ненасичені й ароматичні кетони
1680...1630 с.	Валентне, $-\text{C}=\text{O}$	Первинні, вторинні і третинні амід карбонових кислот (смуга амід I)
1660...1600 сер.	Валентне, $-\text{C}=\text{C}-$	Ароматичні сполуки, олефіни
1650...1620 сер.	Деформаційне, $-\text{NH}_2$	Первинні амід карбонових кислот (смуга амід II)
1650...1580 с.	Деформаційне, $-\text{N}-\text{H}$	Первинні і вторинні аміни
1630...1615 сер.	Деформаційне, $\text{H}-\text{O}-\text{H}$	Кристалізаційна вода в гідратах
1610...1590 сер.	Вуглець-вуглецеві зв'язки в ароматичному кільці	Ароматичні сполуки
1570...1510 сер.	Деформаційне, $-\text{N}-\text{H}$	Вторинні амід карбонових кислот (смуга амід II)
1560 с.	Валентне, $-\text{NO}_2$	Алфатичні нітросполуки
1518 с.	Валентне, $-\text{NO}_2$	Ароматичні нітросполуки
1500...1480 сер.	Вуглець-вуглецеві зв'язки в ароматичному кільці	Ароматичні сполуки
1480...1430 с. сер.	Деформаційне, $-\text{CH}_3$ і $-\text{CH}_2-$	Вуглеводні, складні ефіри і т. ін.
1420...1340 сер., сл.	Деформаційне, $-\text{OH}$	Спирти, феноли, карбонові кислоти
1390...1370 с.	Деформаційне, $-\text{CH}_3$	Вуглеводні

1	2	3
1360...1030 сер., с.	Валентне $-C-N<$	Аміди, аміни
1350...1240 с.	Валентне, $-NO_2$	Аліфатичні й ароматичні нітросполуки
1335...1310 с. 1200...1130 с.	Валентне, $-SO_2$	Органічні сульфони
1290...1050 с.	Валентне, $-C-O$	Прості ефіри, спирти, лактони, кеталі, ацеталі
1250...1200 с.	Валентне, $-C-O-$	Феноли
1250...1180 с.	Валентне, $-C-O-$	Ефіри насичених карбонових кислот
1200...1150 с.	Валентне, $-C-O-$	Третинні спирти
1150...1080 сер.	Валентне, $-C-O-$	Вторинні спирти
1050...1010 с.	Валентне, $-C-O-$	Первинні спирти
1070...1030 с.	Валентне, $-S=O$	Сульфоксиди
970...960 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,2-Дизаміщені похідні етилену (транс-ізомери)
995...985 с. 915...905 с.	Деформаційне, $=C-H$	Монозаміщені похідні етилену
900...860 с. 810...750 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,3-Дизаміщені похідні бензолу
725...680 с. 885...855 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,1-Дизаміщені похідні етилену
860...800 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,4-Дизаміщені похідні бензолу
780...500 сер., сл.	Валентне, $-C-Hal$	Ароматичні й аліфатичні галогенпохідні
770...735 с.	Деформаційне, $=C-H$	1,2-Дизаміщені похідні бензолу
770...730 с.	Деформаційне, $=C-H$	Монозаміщені похідні бензолу
710...690 с. 780 ... 720 сер.	Деформаційне, $-C-H$	н-Парафіни, які містять більш ніж чотири групи $-CH_2-$
705...550 сер., сл.	Валентне, $-C-S$	Органічні сірковмісні сполуки (меркаптани, тіоефіри та ін.)
730...680 сер.	Деформаційне, $=C-H$	1,2-Дизаміщені похідні етилену (цис-ізомери)
670 с.	Деформаційне, $=C-H$	Бензол

ЛІТЕРАТУРА

Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа.— 11-е изд., доп.— М.: Медицина, 1987.— 334 с.

Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье.— М.: Медицина, 1989.— 400 с.

Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— 1080 с.

Государственная фармакопея Украины: Вып. 1. Проект.

Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм/Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко и др.— К.: Здоров'я, 1976.— 248 с.

Аналітична хімія: Навчальний посібник/О. М. Гайдукевич, В. В. Болотов, Ю. В. Сич та ін.— Х.: Основа; Вид-во НФАУ, 2000.— 432 с.

Арзамасцев А. П. Фармакопейный анализ.— М.: Медицина, 1971.— 240 с.

Беликов В. Г. Фармацевтическая химия: В 2 ч. Ч. 1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для вузов.— М.: Высш. шк., 1993.— 432 с.

Беликов В. Г. Фармацевтическая химия: В 2 ч. Ч. 2. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов.— Пятигорск, 1996.— 608 с.

Беликов В. Г. Фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов.— М.: Медицина, 1986.— 768 с.

Беллами П. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул.— М.: Химия, 1971.— 313 с.

Брукто Л. И., Гриценко С. В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов.— М.: Медицина, 1978.— 256 с.

Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР/Пер. с англ. Ю. А. Устилюка, Н. М. Сергеева.— М.: Мир, 1984.— 478 с.

Дикерсон Р., Грей Г., Хейт Дж. Основные законы химии: В 2 т.: Пер. с англ.— М.: Мир, 1982.— Т. 1.— 652 с.; Т. 2.— 620 с.

Зенчик В. П. Аналитическая химия.— М.: Медицина, 1971.— 335 с.

Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2 т.: Пер. с англ.— М.: Мир, 1981.— Т. 1.— 616 с.; Т. 2.— 523 с.

Корнилов М. Ю., Кутров Г. П. Ядерный магнитный резонанс в химии.— К.: Вища шк., 1985.— 199 с.

Кулешова М. И., Гусева Л. Н., Сивицкая О. К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1989.— 288 с. Лабораторные работы по фармацевтической химии/Под ред. В. Г. Беликова.— М.: Высш. шк., 1989.— 375 с.

Лепеш И. Титрование в неводных средах.— М.: Мир, 1971.— 517 с.

Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ.— М.: Мир, 1986.— 584 с.

Международная фармакопея.— 2-е изд.— Женева, 1969.— 983 с.

Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия: В 2 т.— М.: Медицина, 1976.— Т. 1.— 780 с.; Т. 2.— 827 с.

Методы анализа лекарств/Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко и др.— К.: Здоров'я, 1984.— 224 с.

Методы идентификации фармацевтических препаратов/Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко и др.— К.: Здоров'я, 1978.— 240 с.

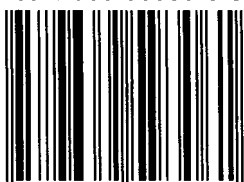
- Органикум: В 2 т./Беккер Г., Бергер В., Домшке Г. и др.; Пер. с нем.— М.: Мир, 1979.— Т. 1.— 453 с.; Т. 2.— 442 с.
- Основы жидкостной хроматографии/Н. Хадден, Ф. Бауман, Ф. Макдональд и др.; Пер. с англ.— М.: Мир, 1973.— 264 с.
- Р. Пиняжко, Т. Г. Каленюк.* Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе.— К.: Здоров'я, 1976.— 88 с.
- Погодина Л. И.* Анализ многокомпонентных лекарственных форм.— Минск: Вышейш. шк., 1985.— 240 с.
- Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т.* Органический анализ: Пер. с нем.— Л.: Химия, 1981.— 624 с.
- Пономарев В. Д.* Аналитическая химия: В 2 ч.— М.: Высш. шк., 1982.— Т. 1.— 304 с.; Т. 2.— 288 с.
- Посібник до лабораторних і семінарських занять з органічної хімії/Під ред. В. П. Черних.— Х.: Основа, 1991.— 373 с.
- Практическое руководство по физико-химическим методам анализа/Под ред. И. П. Алимарина, В. М. Иванова.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1987.— 205 с.
- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии/Под ред. А. П. Арзамасцева.— М.: Медицина, 1987.— 304 с.
- Справочник провизора-аналитика/Под ред. Д. С. Волоха, Н. П. Максютинной.— К.: Здоров'я, 1989.— 200 с.
- Терней А.* Современная органическая химия: В 2 т.: Пер. с англ.— М.: Мир, 1980.— Т. 1.— 678 с.; Т. 2.— 651 с.
- Технология и стандартизация лекарств: Сб. научных трудов ГНЦЛС/Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева.— Х.: ООО «Рирег», 1996.— 777 с.
- Туркевич М. М.* Фармацевтична хімія.— К.: Вища шк., 1973.— 495 с.
- Химический энциклопедический словарь/Гл. ред. И. Л. Кнунянц.— М.: Сов. энцикл., 1983.— 792 с.
- Черних В. П., Зименковський Б. С., Грищенко І. С.* Органічна хімія: Підручник для фарм. вузів і ф-тів: У 3 кн.— Х.: Основа, 1997.— Кн. 1.— 144 с.; Кн. 2.— 494 с.; Кн. 3.— 248 с.
- Brever S.* Solving Problems in Analytical Chemistry.— New York.: John Wiley & Sons, 1980.— 538 с.
- British Pharmacopoeia, 1999. CD-ROM, Vol. 3.0.
- British Pharmacopoeia. Vol I., Vol II.— London: HMSO, 1993.
- European Pharmacopoeia. Supplement.— 3 ed.— Council of Europe Strasbourg, 1998.

ЗМІСТ

Передмова	3
Правила роботи в лабораторії фармацевтичної хімії	4
Заходи безпеки під час роботи в лабораторії та способи надання першої медичної допомоги	5
Розділ I. ВИЗНАЧЕННЯ ТОТОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН	7
Глава 1. Ідентифікація неорганічних іонів	7
1.1. Катіони	7
1.2. Аніони	14
Глава 2. Ідентифікація органічних лікарських речовин	21
2.1. Ненасичені вуглеводні	21
2.2. Галоїдовмісні органічні сполуки	23
2.3. Спиртовий гідроксил	24
2.4. Багатоатомні спирти	27
2.5. Енольний гідроксил	28
2.6. Ендіольне угруповання	29
2.7. Загальні якісні реакції фенолів	30
2.8. Альдегіди і кетони	36
2.9. Карбонові кислоти	40
2.10. Амінокислоти аліфатичного ряду	42
2.11. Прості ефіри	43
2.12. Складні ефіри	44
2.13. Аміни	46
2.14. Піридиновий цикл	53
2.15. Нітрогрупа	54
2.16. Аміди	56
2.17. Іміди	60
2.18. Гідразини, гідразиди, гідразони	63
2.19. Тіоли, тіони, тіоефіри, тіоаміди	66
2.20. Сульфокислоти, сульфаміди	69
2.21. Фосфорорганічні (органічні фосфоровмісні) сполуки	71
Розділ II. ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСТОТИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН	72
Глава 3. Визначення забарвленості та мутності	72
Глава 4. Визначення кислотності, лужності та рН середовища	74
Глава 5. Визначення домішок іонів	74
5.1. Дослідження на хлориди	76
5.2. Дослідження на сульфати	76
5.3. Дослідження на солі амонію	77
5.4. Дослідження на солі кальцію	78
5.5. Дослідження на солі феруму	78
5.6. Дослідження на солі цинку	79
5.7. Дослідження на солі важких металів	80
5.8. Дослідження на арсен	81
5.9. Визначення летких речовин і води	82

<i>Розділ III. МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ</i>	
ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН	84
<i>Глава 6.</i> Гравіметричний аналіз	84
<i>Глава 7.</i> Титриметричні (об'ємні) методи аналізу	86
7.1. Методи осадження. Аргентометрія	89
7.2. Комплексонометрія	95
7.3. Меркуриметрія	100
7.4. Кислотно-основне титрування у водному середовищі	101
7.5. Кислотно-основне титрування в неводному середовищі	113
7.6. Методи окиснення-відновлення	124
<i>Розділ IV. ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</i>	
ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН	144
<i>Глава 8.</i> Визначення температури плавлення	144
<i>Глава 9.</i> Визначення температурних меж перегонки	148
<i>Глава 10.</i> Визначення відносної густини	150
<i>Глава 11.</i> Визначення рН	152
11.1. Потенціометричний метод визначення рН	152
11.2. Колориметричний метод визначення рН	153
11.3. Потенціометричне титрування	154
<i>Глава 12.</i> Полярографія	156
<i>Глава 13.</i> Рефрактометрія	162
<i>Глава 14.</i> Визначення оптичного обертання (поляриметрія)	167
<i>Глава 15.</i> Методи, які ґрунтуються на вимірюванні поглинання	
електромагнітного випромінювання (фотометричні методи)	169
15.1. Спектрофотометрія	170
15.2. Фотоколориметрія	181
<i>Глава 16.</i> Флуориметрія	183
<i>Глава 17.</i> Методи, які ґрунтуються на використанні магнітного поля.	
Спектроскопія ядерного магнітного резонансу	186
<i>Глава 18.</i> Хроматографія	195
18.1. Види хроматографії (класифікація)	195
18.2. Іонообмінна хроматографія	197
18.3. Адсорбційна хроматографія	198
18.4. Розподільча хроматографія	199
18.5. Хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ)	200
18.6. Хроматографія на папері. Спеціальні прийоми хроматографії	
в тонкому шарі сорбенту і на папері	208
18.7. Рідинна хроматографія; високоефективна рідинна хроматографія	209
18.8. Газова хроматографія	220
<i>Додатки</i>	227
<i>Література</i>	237

ISBN 966-95930-6-9



9 789669 593061 >