

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «СОРБЦІЙНО-КОЛОРИМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ
РЕЗОРЦИНУ У РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ**

Виконав: здобувач вищої освіти 3 курсу,
групи 118Б2А
напряму підготовки 226 «Охорона здоров'я»
освітня програма «Фармація»
Балджи Кемал Надирович

Керівниця: завідувачка кафедри, кандидатка
хімічних наук, доцентка
Зайцева Галина Миколаївна

Рецензентка: к.б.н., доцентка
Махиня Лариса Миколаївна

Київ – 2024

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.		4
Вступ.		5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. РОЗДІЛ 1. Резорцин, методи визначення.		7
1.1	Застосування резорцину у медицині та фармації.	7
1.2	Фізико-хімічні властивості резорцину.	7
1.3	Механізм дії та метаболізм резорцину.	9
1.4	Фармакологічна дія резорцину.	9
1.5	Методи ідентифікації та кількісного визначення резорцину.	9
1.6	Умови перебігу реакцій діазотування та азосполучення.	11
1.7	Метод твердофазної екстракції.	12
1.8.	Хімічно-модифікований кремнезем з іммобілізованою 3-діазофеніларсоною кислотою (SiO ₂ -DphAs).	12
РОЗДІЛ 2. Експериментальна частина.		
2.1.	Матеріали та методи.	14
2.1.1.	Мета дослідження.	14
2.1.2.	Об'єкти дослідження.	14
2.1.3.	Посуд та обладнання.	14
2.1.4.	Реактиви та приготування розчинів.	15
2.2.	Методики, які були використані у дослідженні.	15
2.2.1.	Запис спектру електронного відбиття зразків.	15
2.2.2.	Методики дослідження процесу твердофазної екстракції.	16
2.2.3.	Методика контролю ступеня вилучення резорцину з розчину.	17
2.2.4.	Методика сорбційно- колориметричного визначення	17

	резорцину.	
2.2.5.	Побудова градувального графіка.	18
РОЗДІЛ 3. Результати та їх обговорення.		
3.1.	Оптимальні умови вилучення резорцину на поверхні SiO ₂ -DphAs.	19
3.2.	Електронні спектри дифузного відбиття SiO ₂ -DphAs з резорцином.	20
3.3.	Аналіз лінійності методики та її статистична оцінка.	21
3.4.	Результати визначення вмісту резорцину у рідкій лікарській формі.	23
3.5.	Перевірка правильності методики.	24
3.6.	Порівняльний аналіз методик кількісного визначення резорцину.	25
	Висновки.	26
	Список використаних джерел.	27
	Додатки.	30
	Анотація (Summary).	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ДФУ - державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

РЛФ – рідка лікарська форма

ХМК – хімічно-модифікований кремнезем

НМУ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ГГ – градувальний графік

GLP- належна лабораторна практика

г – грам

мл – мілілітр

С⁰ – градуси Цельсія

A – оптична густина розчину

ТЕ – твердофазний екстрагент

SiO₂-DphAs -кремнезем із іммобілізованою 3-діазофеніларсоною кислотою

4-ААП - 4-аміноантипірин

V_{б.р.}- об'єм буферного розчину

ЕСДВ – електронні спектри дифузійного відбиття

ВСТУП.

Резорцин входить до складу антисептичних та дезинфікуючих препаратів і використовується при лікуванні себореї, грибкових захворюваннях шкіри тощо, тобто входить до складу лікарських засобів, які використовуються надшкірно. У косметології резорцин використовують як скраб оскільки сполука проявляє відлущувальні властивості і здатна глибоко очищувати епідерміс[1-3].

Актуальність теми: Пошук та апробація нових методик кількісного визначення фенольних сполук.

Мета: Розробити методику кількісного визначення резорцину у рідких лікарських формах сорбційно-колориметричним методом.

Завдання:

1. Провести бібліосемантичний аналіз застосування резорцину у фармації та медицині, його фізико-хімічних властивостей, методик кількісного визначення резорцину у РЛФ.
2. Дослідити сорбційно/десорбційні характеристики вилучення резорцину на кремнеземі з іммобілізованою 3-діазофеніларсоною кислотою ($\text{SiO}_2\text{-DphAs}$) та розробити сорбційно-колориметричну методику визначення резорцину.
3. Провести часткову валідацію запропонованої методики.

Методи дослідження: бібліосемантичний, системного і порівняльного аналізу, сорбційний, твердофазна екстракція, електронна спектроскопія дифузного відбиття.

Новизна та значення одержаних результатів: У результаті проведеної роботи показано, що резорцин з розчинів рідких лікарських форм

кількісно екстрагується кремнеземом з іммобілізованою 3-діазофеніларсоною кислотою з утворенням на поверхні інтенсивно забарвленої сполуки. Інтенсивність забарвлення діазосполуки на поверхні ТЕ максимальна при рН=8 і пропорційна концентрації резорцину. Запропоновано та апробовано сорбційно-фотометричну методику кількісного визначення резорцину у РЛФ у фазі сорбенту.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи було представлено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету, 19-20.12.2023 (Додаток 7).

Структура роботи. Робота включає Таблиць -1, Рисуноків – 6, Додатків – 7, загальний обсяг 40 сторінок.

ОСНОВНА ЧАСТИНА. РОЗДІЛ 1. Резорцин, методи визначення.

Резорцин є органічною сполукою, яка відноситься до двоатомних фенолів.

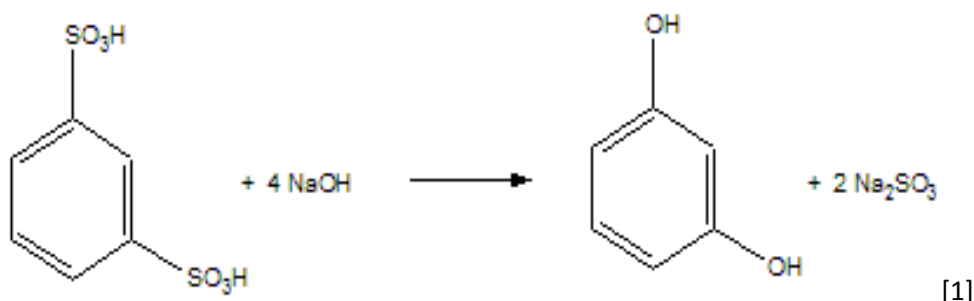
Міжнародна назва rezorcinum, за ІЮПАК сполука має назву 1,3 – дигідроксибензен, молярна маса сполуки 110,1 г/моль[1].

1.1. Застосування резорцину у медицині та фармації.

Завдяки проявам протимікробних[4], дерматопротекторних та протисеборейних ефектів резорцин відносять до антисептичних засобів і широко використовують при дерматологічній терапії. Препарати, до складу яких входить резорцин, випускають у вигляді розчинів, мазей та порошків. Разові терапевтичні дози знаходяться у межах $1 \cdot 10^{-3}$ – $2 \cdot 10^{-3}$ г.

1.2 . Фізико-хімічні властивості резорцину.

Резорцин синтезують сплавленням NaOH з м-бензендисульфоною кислотою:



Нижчезазначено деякі фізичні характеристики резорцину:

Тпл.=110°C, Ткип.=280,8°C., речовина немає кольору, під дією світла кристали резорцину стають рожевими[1], Рис.1:



Рис.1. Кристали резорцину[1].

Резорцин добре розчиняється у воді та органічних спиртах (наприклад, етанолі), розчиняється в оліях та гліцерині. Розчинність зменшується у етерах, кетонах, хлороформі та бензені. Брутоформула резорцину $C_6H_6O_2$, структурна формула наведена на Рис.2:

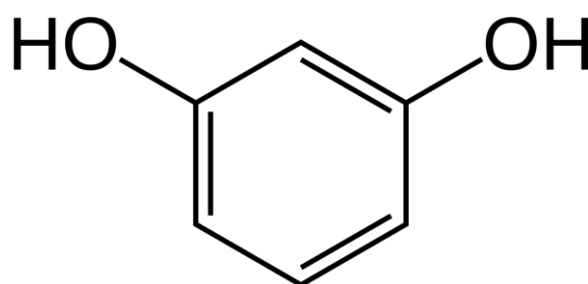


Рис. 2. Структурна формула резорцину.

Існує чотири модифікації резорцину. Хімічні реакції, в які вступає резорцин, є такими ж самими, що і реакції фенолу: резорцин утворює солі з лугами оскільки є слабкою двоосновною кислотою, вступає у реакції електрофільного заміщення(бромовання, нітрування тощо), при взаємодії з амоніаком утворює 3-амінофенол. Резорцин утворює кольорові реакції з $FeCl_3$, при нагріванні з фталевим ангідридом утворює флуоресцеїн. В окисно-відновних реакціях резорцин поводить себе як відновник і легко окислюється. Серед кольорових аналітичних реакцій для визначення резорцину важливе місце займають реакції азосполучення.

1.3 Механізм дії та метаболізм резорцину.

Резорцин, як і фенол, блокує ферментативну активність дегідрогеназ, викликає денатурацію білків протоплазм мікробів[4], з'єднується з полісахаридами стінок мікроорганізмів, але є безучасним до вірусів[4]. Препарати з резорцином мають певну токсичність і при неправильному застосуванні можуть виникати певні негативні прояви, як то: блювання, головний біль, спазми та судоми, стенокардійні прояви, безліч алергічних реакцій[5-12].

1.4. Фармакологічна дія резорцину.

Резорцин є несумісним з антипірином, камforoю, саліциловою кислотою, ментолом та фенолом. Спиртові розчини несумісні з розчинами, які проявляють лужне середовище. Мазь з резорцином не можна використовувати одночасно з препаратами, які містять HgO, оскільки ефективність повністю втрачається.

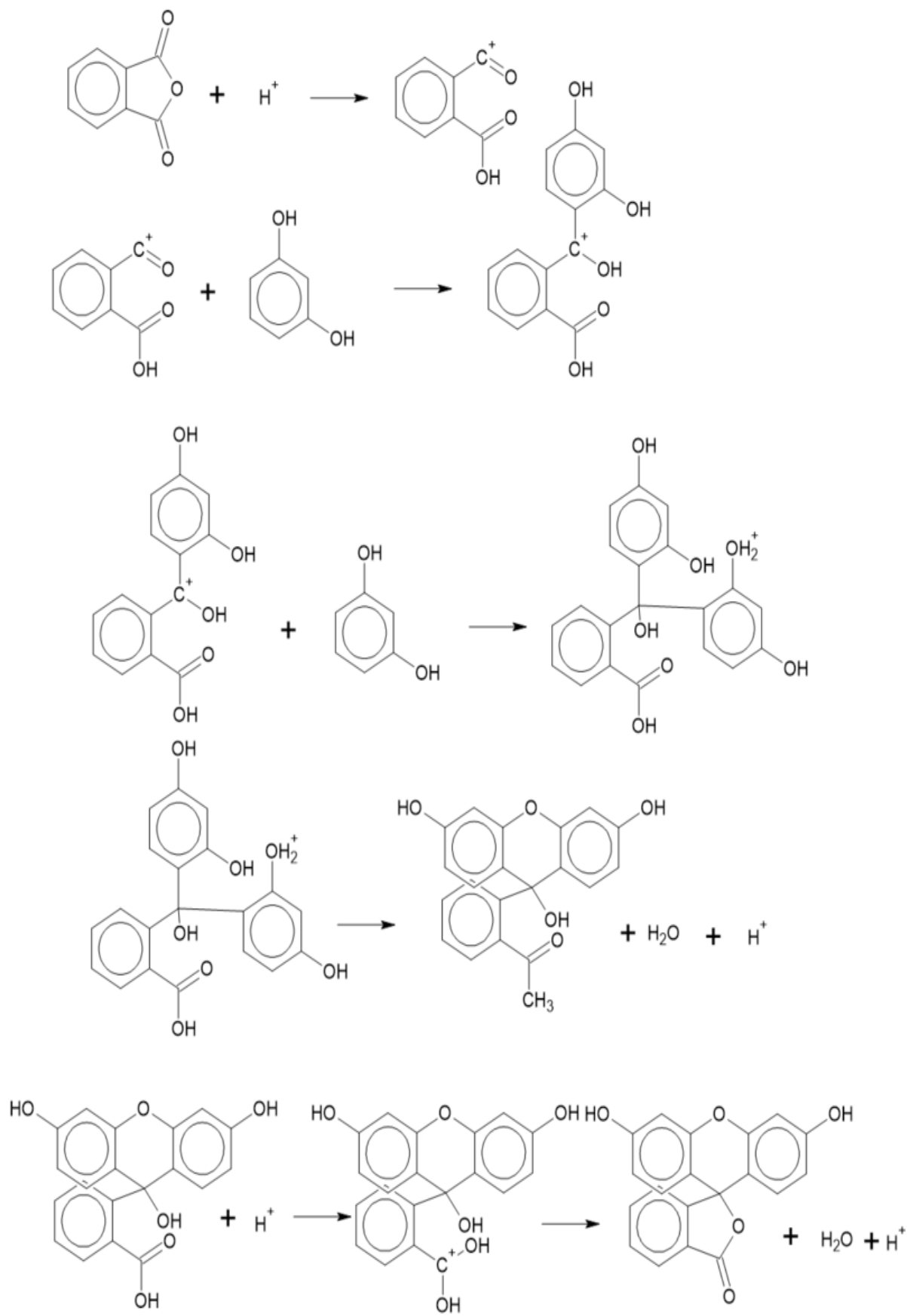
У фармації та медицині найбільш розповсюдженими з резорцином є рідкі лікарські форми. Відмічають, що РЛФ з резорцином стимулюють регенерацію тканин оскільки останній проявляє загоювальну та епітелізуючу дію. Діючи на очаги запалення, РЛФ з резорцином проявляє антисептичну та в'язуючу дію[5-12].

1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення резорцину.

Відомо багато методів кількісного визначення фенолу та ідентифікації[13-14, Додаток 1,2].

1. Ідентифікація за температурою плавлення.
2. При взаємодії з хлороформом у лужному середовищі і нагріванні з'являється інтенсивне червоне забарвлення, яке при додаванні розведеної HCl стає жовтим.

3. Утворення флуоресцеїну. При справленні резорцину з фталевим ангідридом утворюється флуоресцеїн:



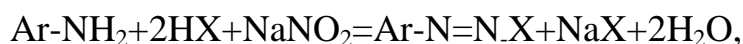
[1]

Відповідно ДФУ (Додаток 1) та Ph.Eur (Додаток 2) резорцин визначають броматометрією зворотним титруванням. До наважки резорцину додають надлишок бромату та броміду калію у кислому середовищі. Виділяється вільний Br₂, який потім вступає в реакцію електрофільного заміщення з резорцином.

Надлишок Br₂ визначають йодометрично використовуючи специфічний індикатор крохмаль.

1.6. Умови перебігу реакцій діазотування та азосполучення.

Діазотуванням називають реакцію електрофільного заміщення атома Нітрогену N у групі ароматичного аміну Ar-NH₂ при взаємодії з NaNO₂ у присутності сильної мінеральної кислоти [15,16]:



де X – NO₃⁻, Cl⁻, Br⁻, тощо.

Зазвичай, реакції діазотування проходять при охолодженні (0–5⁰C) чи кімнатній температурі.

Понижена електронна густина атому Нітрогену у катіоні діазонію призводить до реакції азосполучення з фенолами за механізмом електрофільного заміщення. Такі реакції добре вивчено у розчинах чи при синтезі діазосполук.

Реакція азосполучення – це реакція солей діазонію з фенолами у лужному середовищі. У результаті реакції утворюються азосполуки.

Феноли вступають у реакцію азосполучення через атом Оксигену в іоні феноляту. На проходження реакції азосполучення впливає значення рН розчину. Реакцію азосполучення з фенольними сполуками проводять при рН=9–10, оскільки діазоній-катіон виявляє слабкі електрофільні властивості і здатний взаємодіяти з фенолят-іоном у лужному середовищі.

Досліджено низку твердофазних екстрагентів, на поверхні яких закріплено діазосолі та їх фізико-хімічні властивості по відношенню до деяких фенольних сполук. Як носії пропонується різноманітні полімерні матеріали, мембрани, поліуретан, кремнезем тощо[17,18].

Умови проведення реакцій діазотування та азосполучення значно залежать від вимог до цільового продукту взаємодії. Тому і критерії проведення реакцій азосполучення у розчині та поверхні носія можуть відрізнятися[18].

1.7. Метод твердофазної екстракції.

Сутність методу твердофазної екстракції полягає у тому, що аналізована речовина у вигляді молекул, іонів, функціональних груп, завдяки фізико-хімічній взаємодії (найчастіше сорбції) з поверхнею сорбенту здатна концентруватись, і, у подальшому, кількісно визначатись різноманітними методиками через процедуру елюювання [19-20]. Твердофазними екстрагентами, як правило, обирають силікагелі, але, треба зробити наголос на тому, що на даний час більш перспективними для проведення кількісного вилучення аналітів з розчину є хімічно-модифіковані кремнеземи. Використовуючі різноманітні ХМК при проведенні досліджень можна вирішити ряд певних аналітичних задач, і, у першу чергу, збільшити чутливість та селективність методик.

1.8. Хімічно-модифікований кремнезем з іммобілізованою 3-діазофеніларсоною кислотою (SiO₂-DphAs).

При виборі твердофазного адсорбенту фокус уваги приділяли двом факторам. По-перше, максимально можливій селективності екстрагенту у відношенні до резорцину, по-друге - мінімальна неспецифічна сорбція матрицею ТЕ. Вибір 3-діазофеніларсонової кислоти як модифікатора обумовлений високим молярним коефіцієнтом поглинання її азосполуки з резорцином. Як було показано [18] селективність вилучення резорцину на (SiO₂-DphAs) досягається завдяки його взаємодії з іммобілізованими

діазонієвими групами на поверхні кремнеземної матриці. Для синтезу цього ХМК була використана макропориста модифікація кремнезему - Силохром С-120 (фракція 0,2-0,355, Bridger, США), що створило передумови для зменшення вкладу неспецифічної сорбції процесу за рахунок відсутності мезопор у носія.

Схему синтезу представлено на Рис.3:

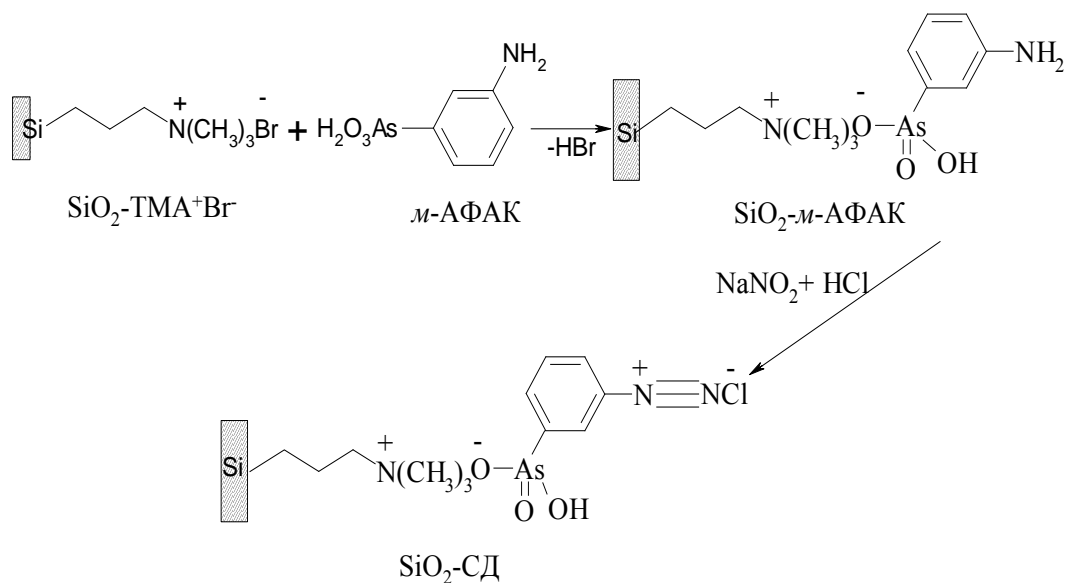


Рис. 3. Схема синтезу (SiO₂-DphAs)[18]

Використання SiO₂-DphAs як ТЕ резорцину призводить до підвищення чутливості визначення резорцину за рахунок концентрування.

РОЗДІЛ 2. Експериментальна частина.

Робота була виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця та кафедрі аналітичної хімії КНУ імені Тараса Шевченка (Угода про навчально-наукову практичну співпрацю від 19.06.2023).

2.1. Матеріали та методи.

2.1.1. Мета дослідження.

Нами була поставлена задача визначити оптимальні умови твердофазної екстракції резорцину з $\text{SiO}_2\text{-DphAs}$ та розробити сорбційно-колориметричну методику кількісного визначення резорцину у рідких лікарських формах.

2.1.2. Об'єкти дослідження.

Об'єктами дослідження ми обрали лікарські засоби, вироблені в аптечних умовах (рідкі лікарські форми) за рецептами:

Зразок 1. Rp. Sol. Resorcini 2%. Використовується як примочка.

Зразок 2. Rp. Sol. Resorcini 0,1%. Вушні краплі.

2.1.3. Посуд та обладнання.

- Скляні колонки (0,5×10 см);
- Ваги лабораторні Mettler Toledo XS204 (Додаток 3);
- Спектрофотометр Jenway 6305 (Додаток 4);
- рН-метр Metrohm 826 pH -mobile (Додаток 5) ;
- Мірні колби, циліндри і піпетки класу точності А (Додаток 6);
- Перистальтичний насос Longer BT-100-2J з головкою DG-1;
- «Densitometer CS-9301 PC» (Shimadzu).

2.1.4. Реактиви та приготування розчинів.

1. Стандартний розчин резорцину з концентрацією $1,0 \cdot 10^{-2}$ М (1,011 мг/мл), готували шляхом розчинення наважки 0,5055 г резорцину у мірній колбі на 500 мл. Розчин з концентрацією резорцину $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л готували розведенням вихідного у співвідношенні 1:100 перед проведенням експерименту.

2. Буферні розчини:

$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ з рН= 9,18;

$\text{KH}_3\text{C}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ з рН=1,68;

$\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_4\text{K}$ з рН = 4,01;

фосфатний з рН = 6, 86;

$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7\text{--HCl}$ з рН = 8,0.

Готували зі стандарт -титрів (фіксаналів).

3. Розчин HCl , 0,1 М, готували зі стандарт -титрів (фіксаналів).

4. Розчин NaOH , 0,1 М, готували зі стандарт -титрів (фіксаналів).

5. Розчини 4-аміноантипірину (Швейцарія) (2 %), 2% $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, KBF_4 (0.01 моль/л), NaNO_2 (6 і 0.25 моль/л), Na_2CO_3 (20 %) готували розчиненням наважки відповідного препарату у дистильованій воді.

6. Розчин NH_4OH , 2 М, готували розведенням концентрованого NH_4OH .

7. Хімічно-модифікований кремнезем $\text{SiO}_2\text{-DphAs}$. Концентрація закріплених реагентів $C_L = 59$ мкмоль/г.

2.2. Методики, які були використані у дослідженні.

2.2.1 Запис спектру електронного відбиття зразків.

Електронні спектри дифузного відбиття (ЕСДВ) зразків ТЕ, що містить на поверхні з'єднання резорцину із діазосіллю реєстрували на «Densitometer CS-9301 PC» (Shimadzu) у інтервалі 200-650 нм. Умови

детектування: спосіб вимірювання – відбиття (Al_2O_3), розмір променя – 1×1 мм, режим сканування – лінійний, маса ТЕ – 0.05-0.1 г.

2.2.2. Методики дослідження процесу твердофазної екстракції.

Сорбційно-десорбційні процеси досліджували шляхом контакту сорбенту $\text{SiO}_2\text{-DPhAs}$ з розчином зразків у залежності від кислотності середовища та часу контакту фаз у статичному режимі.

Вплив кислотності розчину на сорбційний процес резорцину з розчину встановлювали у статичних умовах шляхом контакту $\text{SiO}_2\text{-DphAs}$ масою 0,05 г з речинами, що містять $1,0 \cdot 10^{-4}$ М резорцину з різним значенням рН, загальним об'ємом 25 мл. Значення рН розчину створювали стандартними буферними розчинами, $V_{\text{б.р.}} = 5$ мл. Отримані суспензії перемішували впродовж 2-3 хв на магнітних мішалках. Тверду фазу відділяли від розчинів фільтруванням.

Контроль розподілу вмісту резорцину між ТЕ та розчином проводили шляхом аналізу рідкої фази після сорбції спектрофотометрично (методика описана нижче) чи на поверхні ТЕ виміром сигналу в ЕСДВ.

Ступінь вилучення резорцину на $\text{SiO}_2\text{-DphAs}$ визначали за зменшенням концентрації резорцину у розчині після процесу сорбції у порівнянні з вихідною концентрацією $1,0 \cdot 10^{-4}$ М.

Вплив тривалості контакту ТЕ-розчин резорцину на ступінь вилучення резорцину з розчину вивчали за таких умов: $m(\text{SiO}_2\text{-DphAs}) = 0,1$ г, $c(\text{резорцину}) = 1,0 \cdot 10^{-4}$ М, $\text{pH} = 6,86$ за методикою наведеною вище.

Концентрацію резорцину у розчинах зразків до сорбції, після контакту з $\text{SiO}_2\text{-DPhAs}$ та після проходження через колонку визначали спектрофотометрично за реакцією з 4-аміноантипірином за нижченаведеною методикою (п.2.2.3).

2.2.3. Методика контролю ступеня вилучення резорцину з розчину.

Вміст резорцину у розчині визначали за кольоровою реакцією з 4-аміноантипірином (4-ААП) спектрофотометрично при довжині хвилі $\lambda=490$ нм, $\ell=0,5$ см (Додаток 1).

2.2.4. Методика сорбційно- колориметричного визначення резорцину.

Принцип методу базується на вилученні резорцину з розчину зразку на поверхні $\text{SiO}_2\text{-DPhAs}$ з утворенням інтенсивно забарвленої діазосполуки на поверхні сорбенту, інтенсивність якої реєструють за допомогою спектроскопії дифузного відбиття.

Заважаючі речовини. Присутні компоненти у зразках препаратів не перешкоджають визначенню резорцину, бо не реагують з $\text{SiO}_2\text{-DPhAs}$.

Зразок 1. Молярна концентрація резорцину у зразку 1 становить $1,8 \cdot 10^{-4}$ М. 1 мл розчину зразка за допомогою піпетки переносять у колбу на 100 мл, додають до rischi дистильовану воду та ретельно перемішують. Концентрація резорцину після розведення $1,8 \cdot 10^{-6}$ М. Аліквотну частину цього розчину об'ємом 5 мл поміщають у мірну колбу на 25 мл (концентрація резорцину становить $7,2 \cdot 10^{-6}$ М) і додають 5 мл боратного буферного розчину з рН=8. До позначки доводять дистильованою водою і перемішують. Приготовлений розчин переносять у контактну колбу на 50 мл, у якій міститься 0,05 г $\text{SiO}_2\text{-DPhAs}$. Отриману суспензію перемішують впродовж 2 хв на магнітній мішалці. Потім відокремлюють тверду фазу фільтруванням, промивають водою та висушують на повітрі. Після висушування записують електронні спектри дифузного відбиття при 448 нм з використанням значення функції Кубелки-Мунка. Паралельно проводять через процедуру аналізу холостий дослід.

Зразок 2. Молярна концентрація резорцину у зразку 2 становить $9,18 \cdot 10^{-6}$ М. До 5 мл цього розчину додають 5 мл боратного буферного розчину з рН=8. До позначки доводять дистильованою водою і перемішують. Приготовлений розчин переносять у контактну колбу на 50 мл, у якій

міститься 0,05 г SiO₂-DPhAs. Отриману суспензію перемішують впродовж 2 хв на магнітній мішалці. Потім відокремлюють тверду фазу фільтруванням, промивають водою та висушують на повітрі. Після висушування записують електронні спектри дифузного відбиття при 448 нм з використанням значення функції Кубелки-Мунка. Паралельно проводять через процедуру аналізу холостий дослід.

Концентрацію резорцину встановлюють за градувальним графіком.

2.2.5. Побудова градувального графіка.

За допомогою піпетки 0, 1,0; 2,0; 4,0; 8,0; 10,0 мл стандартного розчину, що містить $1 \cdot 10^{-4}$ М резорцину переносили у мірну колбу на 25 мл, додавали 0,5 мл 2% розчину 4-ААП, 2 мл 2М амоній гідроксиду, перемішували. Потім додавали 2 мл 2% K₃[Fe(CN)₆], перемішували, додавали воду до позначки. Після перемішування вимірювали оптичну густину розчину за умов: $\lambda=490$ нм, $\ell=0,5$ см. Концентрацію резорцину визначали за градувальним графіком з урахуванням коефіцієнту розведення. Нижчеазначено концентрацію резорцину у розведених стандартних розчинах:

№	V, ml	Концентрація резорцину, $\cdot 10^{-4}$ М
1	0	0
2	1,0	0,04
3	2,0	0,08
4	4,0	0,16
5	8,0	0,32
6	10,0	0,4

РОЗДІЛ 3. Результати та їх обговорення.

3.1. Оптимальні умови вилучення резорцину на поверхні SiO₂-DPhAs.

Результати вивчення впливу рН на ступінь сорбції резорцину на SiO₂-DPhAs показують, що сорбція резорцину спостерігається у слабко кислому середовищі і досягає максимальних значень при рН ≥ 8 (Рис.4):

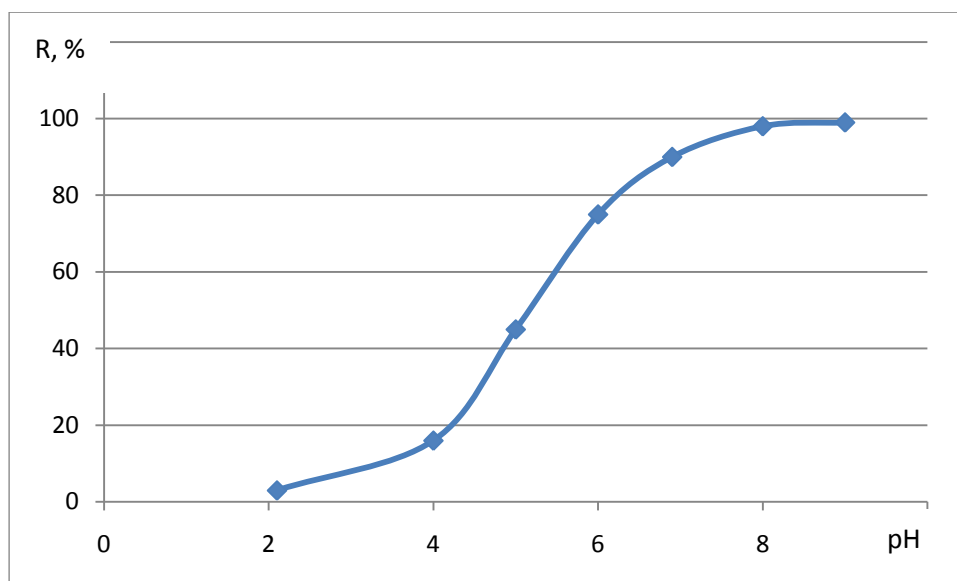


Рис. 4. Залежність ступеня вилучення резорцину від рН розчинів, $m = 0.05\text{г}$, $V = 25\text{мл}$, $C(\text{резорцину}) = 1 \cdot 10^{-4}\text{ моль/л}$, $\tau = 2\text{ хв}$.

За експериментальними даними дослідження впливу тривалості взаємодії фаз резорцин/SiO₂-DPhAs встановлено, що для проходження реакції достатньо 2хв контакту розчину резорцину з сорбентом.

Кількісно десорбувати резорцин з поверхні сорбенту не вдається. Але яскраве забарвлення твердої фази від жовтого до жовтогарячого може бути використане, як аналітичний сигнал для визначення резорцину, а отже і є передумовою для розробки методики сорбційно-колориметричного визначення.

3.2. Електронні спектри дифузного відбиття SiO₂-DphAs з резорцином.

Спектри дифузного відбиття SiO₂-DphAs та азосполуки у результаті його взаємодії з резорцину вказують на відсутність смуг поглинання у видимій області спектру самого сорбенту та наявність інтенсивної смуги поглинання з максимумом при 448 нм для азопродукту сорбента з резорцином (Рис.5):

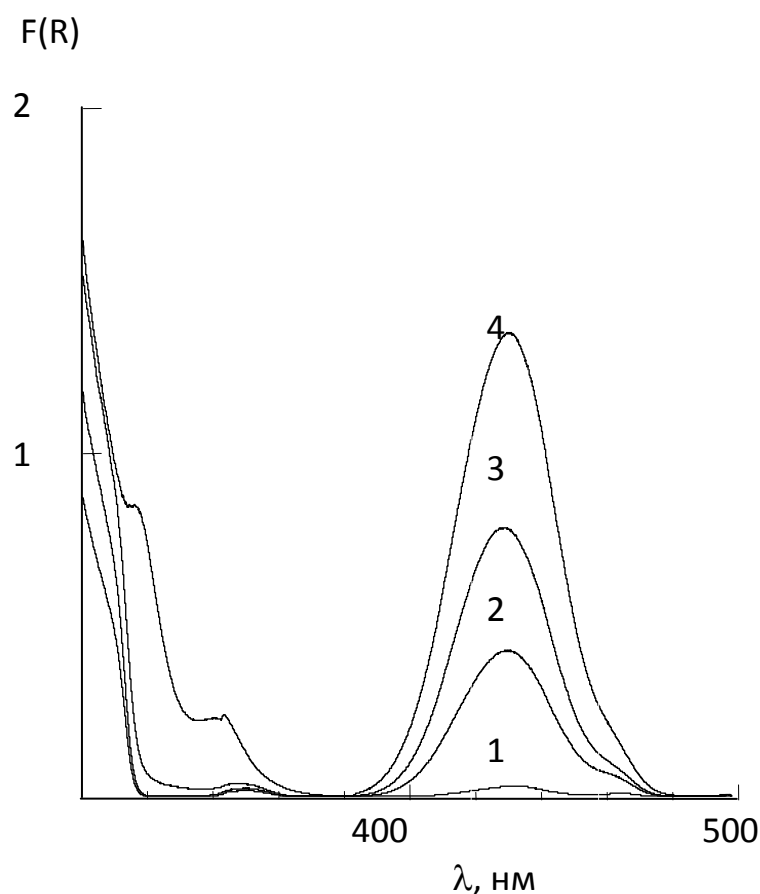


Рис. 5. Електронні спектри дифузного відбиття SiO₂-DphAs /резорцин у функції Кубелки-Мунка при рН = 4,01(1), 6,86 (2), 8,0 (3), 9,18 (4). С (резорцину) = $1 \cdot 10^{-4}$ М, $m_c = 0.1$ г, $V = 10$ мл, $\lambda_{\max} = 448$ нм.

В ЕСДВ твердофазного екстрагента з резорцином положення та інтенсивність смуги поглинання 448 нм корелює з характерним поглинанням відповідної азосполуки у розчині. Тобто, це і є підтвердження взаємодії резорцину з SiO₂-DphAs за реакцією азосполучення.

Оскільки, процес сорбції резорцину на ХМК є незворотнім і, беручи до уваги факт, що сорбція супроводжується зміною кольору сорбенту, доцільно було вивчити можливість кількісного визначення резорцину у вигляді азобарвника на поверхні сорбенту.

3.3. Аналіз лінійності методики та її статистична оцінка.

Величину залишкової дисперсії розраховували за загальновідомою

$$\text{формулою [21-22]: } s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - a \cdot \sum_{i=1}^n y_i - b \cdot \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i}{v}$$

$$s_0^2 = 0,000124$$

Константи у лінійній залежності розраховували за рівняннями [21-22]:

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2},$$

$$s_b^2 = 0.000962$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2.$$

$$s_a^2 = 4.746 \cdot 10^{-5}$$

Стандартні відхилення s_b і s_a і величини Δ_b і Δ_a (напівширини довірчих інтервалів), необхідні для оцінки довірчих інтервалів констант, розраховують за рівняннями [21-22]:

$$s_b = \sqrt{s_b^2},$$

$$s_b = 0,0310$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2},$$

$$s_a = 0,00689$$

$$\Delta_b = t(P, v) \cdot s_b, v = n - 2,$$

$$t(0.95, 4) = 2,7764$$

$$\Delta_b = 0,086119 \approx 0,0861$$

$$\Delta_a = t(P, v) \cdot s_a, v = n - 2.$$

$$\Delta_a = 0,019128 \approx 0,0191$$

Відповідно, довірчі інтервали для констант a і b розраховували за рівняннями[21-22]:

$$a \pm s_a \cdot t(P, v),$$

$$b \pm s_b \cdot t(P, v),$$

Тоді рівняння лінійності приймає вигляд $y = 2,0701x + 0,0116$ з довірчими інтервалами для коефіцієнта a : $0,0116 \pm 0,0191$ та для коефіцієнта b : $2,0701 \pm 0,0861$ (Рис.6):

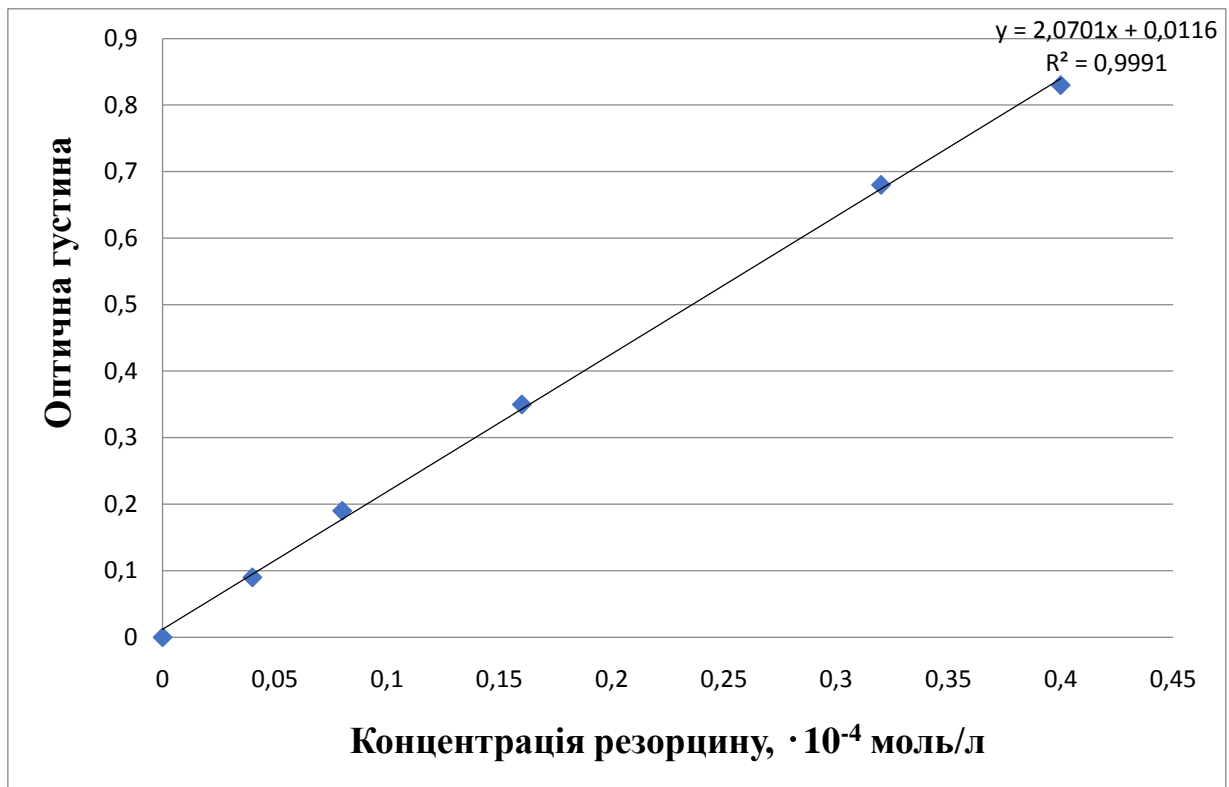


Рис. 6. Градувальний графік.

Визначені статистичні характеристики відповідають вимогам ДФУ, тому методика можна вважати лінійною[21-22].

3.4. Результати визначення вмісту резорцину у рідкій лікарській формі.

Результати визначення вмісту резорцину у рідких лікарських формах запропонованою методикою сорбційно- колориметричного визначення наведено у Таблиці 1. Для того, щоб оцінити робасність методики, досліджування повторювали у різні дні.

Таблиця 1. Результати визначення вмісту резорцину у рідких лікарських формах сорбційно-колориметричним методом.

№ досліду	Зразок 1, концентрація резорцину $7,20 \cdot 10^{-6}$ М		Зразок 2, концентрація резорцину $9,18 \cdot 10^{-6}$ М	
	Вміст знайденої діючої речовини, $\cdot 10^{-6}$,М			
	День 1	День 2	День 1	День 2
1	7,21	7,20	9,20	9,18
2	7,23	7,25	9,19	9,19
3	7,24	7,19	9,16	9,20
4	7,19	7,22	9,17	9,17
Зразок 1				
	День 1		День 2	
Обсяг виборки	$7,22 \cdot 10^{-6}$		$7,22 \cdot 10^{-6}$	
Дисперсія	$s^2 = 4,92 \cdot 10^{-16}$		$s^2 = 7,00 \cdot 10^{-16}$	
Відносна	$\bar{\epsilon}$ (день 1) = 0,49%		$\bar{\epsilon}$ (день 2) = 0,58%	

похибка середнього значення		
Зразок 2		
	День 1	День 2
Обсяг виборки	$9,18 \cdot 10^{-6}$	$9,19 \cdot 10^{-6}$
Дисперсія	$s^2 = 3,33 \cdot 10^{-16}$	$s^2 = 1,67 \cdot 10^{-16}$
Відносна похибка середнього значення	$\bar{\varepsilon}$ (день 1) = 0,32%	$\bar{\varepsilon}$ (день 2) = 0,22%

Внутрішньо лабораторна точність для зразків 1 та 2:

	Зразок 1	Зразок 2
Об'єднане середнє	$7,22 \cdot 10^{-6}$	$9,18 \cdot 10^{-6}$
Відносне стандартне відхилення (%)	0,314	0,18
Коефіцієнт Стьюдента (95%, 7)	2,3646	2,3646
Відносний довірчий інтервал (%)	0,74	0,44

3.5. Перевірка правильності методики.

Правильність методики перевірено методом «введено-знайдено» (Таблиця 1). У результаті дослідження було з'ясовано, що отримані

результати корелюють із регламентованим вмістом резорцину у рідких лікарських формах.

3.6. Порівняльний аналіз методик кількісного визначення резорцину.

Спираючись на нормативні статті ДФУ (Додаток 1) та Європейської фармакопееї (Додаток 2) можна стверджувати, що кількісно резорцин у субстанції визначають об'ємним методом (зворотною броматометрією). На нашу думку, об'ємні методи кількісного визначення резорцину мають певні недоліки, а саме:

- Достатньо високі значення системних помилок (до 10%);
- Нерідко порушення стехіометричності реакції;
- Стандартизація титрантів та використання у роботі індикатора;
- Низька чутливість методу (неможливо працювати з розведеними розчинами).

Запропонована методика сорбційно-колориметричного визначення є сучасною, екологічною та високочутливою. Сорбційно-колориметричний метод вважається перспективним оскільки собівартість його невелика і похибка невисока.

ВИСНОВКИ.

1. На основі проведеного бібліосемантичного аналізу визначено області застосування резорцину, його концентраційні межі для приготування рідких лікарських форм, охарактеризовано сучасні фізико-хімічні методи визначення мікрокількостей резорцину, обрано твердофазний екстрагент.
2. Визначено оптимальні характеристики вилучення резорцину на кремнеземі з іммобілізованою 3-діазофеніларсоною кислотою ($\text{SiO}_2\text{-DphAs}$), запропоновано та апробовано сорбційно-колориметричну методику визначення резорцину у фазі твердо фазного екстрагенту..
3. Запропонована методика сорбційно-колориметричного кількісного визначення резорцину валідована за специфічністю, лінійністю, робастністю та правильністю, які відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ

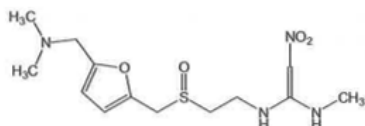
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.

1. <https://uk.wikipedia.org/wiki/Резорцин>.
2. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
3. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
4. Ширококов В. П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закл. / Видання 3-є, перероблене і доповнене / [Ширококов В.П. Климнюк С.І., Понятовський В.А. та ін.]. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 920 с.
5. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак К'юн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.- К.ВСВ "Медицина", 2021-588 с.
6. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
7. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В., Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
8. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.Островська Т.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
9. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rx index Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.

10. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
11. www.pharma-center.com.ua. веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL
12. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. в 3 т. Т.1. 1128 с.
14. European Pharmacopoeia. 8.0.– P. 3003.
15. [Szele I. Azo coupling reactions structures and mechanisms / I. Szele H. Zollinger // Top. Curr. Chem. – 1983. – Vol. 112. – P. 1–60.
16. Лучкевич Є.Р. Особливості механізму реакції діазотування ароматичних амінів (огляд) / Є.Р. Лучкевич, М.Г. Мокляк // Вісник Прикарп. ун-ту ім. В.Стефаника. Сер. Хімія. – 2009. – Вип. VII. – С. 4 – 23.
17. В.Н. Зайцев, В.А. Халаф, Г.М. Зайцева. Твердофазний екстрагент на основі кремнезему, модифікованого сіллю арилдіазонію, для вилучення фенолу. Укр. Хим. Журн. 2006. Т. 72, № 2.-с. 105-109.
18. V. Zaitsev, V. Khalaf, G. Zaitseva. Organosilica composite for preconcentration of phenolic compounds from aqueous solutions. Anal Bioanal Chem (2008) 391:1335–1342.
19. Халаф В.А., Зайцев В.М., Зайцева Г.М. Методи концентрування та визначення фенольних сполук (Огляд)// Методы и объекты химического анализа, -2008, -Т3, -№1.- С. 4-21.
20. Zaitsev V.N., Khalaf V.A., Zaitseva G.M. Organosilica composite for preconcentration of phenolic compounds from aqueous solutions // Analytical and Bioanalytical Chemistry, -2008, -391 (4). P.1335-1342.
21. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна

Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.

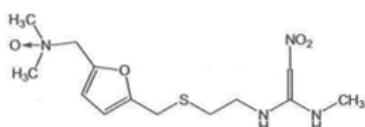
22. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.



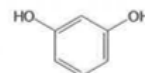
РЕЗОРЦИН

Resorcinolum

С. *N*-[2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфініл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін,



RESORCINOL

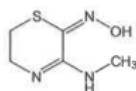


$C_6H_6O_2$
[108-46-3]

М.м. 110.1

Резорцин містить не менше 98.5% і не більше 101.0% бензол-1,3-діолу, у перерахунку на суху речовину.

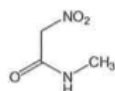
Е. *N*-[2-[[[5-[(диметилоксидаміно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін,



ВЛАСТИВОСТІ

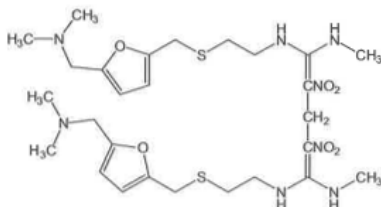
Опис. Кристалічний порошок або кристали безбарвні або блідо-рожевуато-сірого кольору. Червоніють під впливом світла і повітря.

Г. 3-(метиламіно)-5,6-дигідро-2H-1,4-тіазин-2-он-оксим,



Розчинність. Дуже легко розчинний у воді *P* та етанолі (96%) *P*.

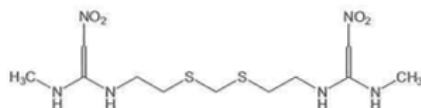
Н. *N*-метил-2-нітроацетамід,



ІДЕНТИФІКАЦІЯ

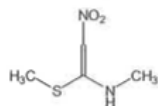
А. Температура плавлення (2.2.14). Від 109 °С до 112 °С.

І. 2,2'-метиленбіс[*N*-[2-[[[5-[(диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін],



В. 0.1 г субстанції розчиняють в 1 мл води *P*, додають 1 мл натрію гідроксиду розчину концентрованого *P* і 0.1 мл хлороформу *P*, нагрівають і охолоджують; з'являється інтенсивне темно-червоне забарвлення, що при додаванні невеликого надлишку хлористоводневої кислоти *P* переходить у блідо-жовте.

Ж. 1,1'-*N*-[метиленбіс(сульфаніл)етил]біс(*N'*-метил-2-нітроетен-1,1-діамін),



С. Ретельно змішують тонко здрібнені порошки близько 10 мг субстанції і близько 10 мг калію гідрофталату *P*. Одержану суміш нагрівають на полум'ї до оранжево-жовтого забарвлення. Потім охолоджують, додають 1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного *P*, 10 мл води *P* і струшують до розчинення. Одержаний розчин виявляє інтенсивну зелену флуоресценцію.

К. *N*-метил-1-метилтіо-2-нітроетенамін.

ВИПРОБУВАННЯ

Розчин S. 2.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл.

Прозорість розчину (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон S₃

Рибофлавін

або R_3 і не має змінюватися при нагріванні у водяній бані протягом 5 хв.

Кислотність або лужність. До 10 мл розчину S додають 0.05 мл бромфенолового синього розчину P2, забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.05 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти або 0.1 М розчину натрію гідроксиду.

Супровідні домішки. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель G P.

Випробовуваний розчин. 0.5 г субстанції розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння. 0.1 мл випробовуваного розчину доводять метанолом P до об'єму 20 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять по 2 мкл кожного розчину. Пластинку поміщують у камеру із сумішшю розчинників етилацетат P - гексан P (40:60). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі протягом 15 хв і проявляють парами йоду.

На хроматограмі випробовуваного розчину будь-яка пляма, крім основної, не має бути інтенсивнішою за пляму на хроматограмі розчину порівняння (0.5 %).

Пірокатехін. До 2 мл розчину S додають 1 мл амонію молібдату розчин P2 і перемішують. Жовте забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого аналогічно до випробовуваного розчину із використанням 2 мл розчину 0.1 г/л пірокатехіну P.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 1.0 %. 1.00 г здрібненої субстанції сушать в ексікаторі протягом 4 год.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.500 г субстанції розчиняють у воді P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 250.0 мл. 25.0 мл одержаного розчину поміщують у колбу із притертою скляною пробкою, додають 1.0 г калію броміду P, 50.0 мл 0.0167 М розчину калію бромату, 15 мл хлороформу P і 15.0 мл хлористоводневої кислоти P1. Колбу закривають, струшують і витримують у темному місці протягом 15 хв, періодично струшуючи. Потім додають 10 мл розчину 100 г/л калію йодиду P, ретельно струшують, витримують протягом 5 хв і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи як індикатор 1 мл крохмалю розчину P.

1 мл 0.0167 М розчину калію бромату відповідає 1.835 мг $C_8H_4O_2$.

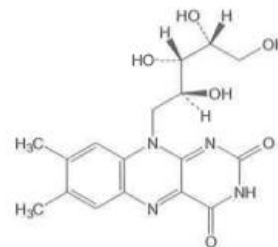
ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

РИБОФЛАВІН

Riboflavinum

RIBOFLAVIN



$C_{17}H_{20}N_4O_6$
[83-88-5]

М.м. 376.4

7,8-Диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагідроксипентил]бензо[g]птеридин-2,4-(3H,10H)-діон.

Дана монографія призначена для контролю якості рибофлавіну, одержанного методом ферментації.

Вміст: не менше 97.0 % і не більше 103.0 %, у перерахунку на суху речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору.

Розчинність. Дуже мало розчинний у воді P, практично не розчинний в етанолі (96 %) P.

Розчини розкладаються під впливом світла, особливо у присутності гідроксидів лужних металів.

Виявляє поліморфізм (5.9).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

A. Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обернення як зазначено в розділі «Випробування».

B. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Pyrocatechol. To 2 mL of solution S add 1 mL of *ammonium molybdate solution R2* and mix. Any yellow colour in the solution is not more intense than that in a standard prepared at the same time in the same manner using 2 mL of a 0.1 g/L solution of *pyrocatechol R*.

Loss on drying (2.2.32). Not more than 1.0 per cent, determined on 1.00 g of powdered substance by drying in a desiccator for 4 h.

Sulfated ash (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.500 g in *water R* and dilute to 250.0 mL with the same solvent. To 25.0 mL of the solution in a ground-glass-stoppered flask add 1.0 g of *potassium bromide R*, 50.0 mL of 0.0167 M *potassium bromate*, 15 mL of *chloroform R* and 15.0 mL of *hydrochloric acid R1*. Stopper the flask, shake and allow to stand in the dark for 15 min, shaking occasionally. Add 10 mL of a 100 g/L solution of *potassium iodide R*, shake thoroughly, allow to stand for 5 min and titrate with 0.1 M *sodium thiosulfate*, using 1 mL of *starch solution R* as indicator.

1 mL of 0.0167 M *potassium bromate* is equivalent to 1.835 mg of $C_8H_{12}N_4O_5$.

STORAGE

Store protected from light.

Specific optical rotation (2.2.7): – 33 to – 37 (dried substance).

Dissolve 0.250 g in *water R* and dilute to 25.0 mL with the same solvent. Determine the specific optical rotation within 10 min of preparing the solution.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 50.0 mg of the substance to be examined in *water for chromatography R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Reference solution (a). In order to produce impurity A *in situ*, mix 5.0 mL of the test solution and 5.0 mL of a 42 g/L solution of *sodium hydroxide R* and allow to stand for 90 min. Neutralise with 5.0 mL of a 103 g/L solution of *hydrochloric acid R* and mix well.

Reference solution (b). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with *water for chromatography R*. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with *water for chromatography R*.

Reference solution (c). Dissolve 50.0 mg of *ribavirin CRS* in *water for chromatography R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Column:

- size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: spherical end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (3 μ m) suitable for use with highly aqueous mobile phases ;
- temperature: 25 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: dissolve 1.0 g of *anhydrous sodium sulfate R* in 950 mL of *water for chromatography R*, add 2.0 mL of a 5 per cent V/V solution of *phosphoric acid R*, adjust to pH 2.8 with a 5 per cent V/V solution of *phosphoric acid R* and dilute to 1000 mL with *water for chromatography R*;
- mobile phase B: *acetonitrile R1*, mobile phase A (5:95 V/V);

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 15	100	0
15 - 25	100 → 0	0 → 100
25 - 35	0	100

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 220 nm.

Injection: 5 μ L of the test solution and reference solutions (a) and (b).

Relative retention with reference to ribavirin (retention time = about 6 min): impurity A = about 0.8.

System suitability: reference solution (a):

- resolution: minimum 4.0 between the peaks due to impurity A and ribavirin.

Limits:

- correction factor: for the calculation of content, multiply the peak area of impurity A by 2.3;
- impurity A: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent);
- total: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent);
- disregard limit: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

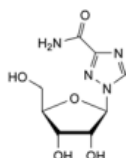
Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.

Dissolve 4.0 g in 20 mL of *water R*, with heating if necessary. 12 mL of the solution complies with test A. Prepare the

07/2011:2109

RIBAVIRIN

Ribavirinum



$C_8H_{12}N_4O_5$
[36791-04-5]

M_r 244.2

DEFINITION

1- β -D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide.

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: freely soluble in water, slightly soluble in ethanol (96 per cent), slightly soluble or very slightly soluble in methylene chloride.

It shows polymorphism (5.9).

IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: *ribavirin CRS*.

If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in *methylene chloride R*, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.

TESTS

pH (2.2.3): 4.0 to 6.5.

Dissolve 0.200 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 10.0 mL with the same solvent.

Додаток 3.

Ваги лабораторні Mettler Toledo XS204, допустиме навантаження становить 220 г, дискретність – 0,1 мг.



Додаток 4.

Спектрофотометр Jenway 6305 (Велика Британія).



Діапазон довжин хвиль	від 198 до 1000 нм
Дозвіл довжини хвилі	1 нм
Точність довжини хвилі	± 2 нм
Спектральна смуга пропускання	8 нм, 6 нм в діапазоні УФ
Коефіцієнт пропускання	від 0 до 199,9%
Поглинання	-0,300 до 1,999А
Точність	± 1% Т, ± 0,01Abs при 1000 поглинання
Роздільна здатність	0,1% Т, 0,001А
Стабільність	1% / год після 20-хвилинного нагрівання
Діапазон концентрацій	-300 до 1999
Дозвіл концентрації	1 / 0,1
Одиниці вимірювання	мг/м3, мг/л, г/л, моль/л, ед.
Потужність	<50 Вт
Розмір (Ш x Д x В)	365 x 272 x 160 мм
Вага	6 кг

Додаток 5.

pH-метр Metrohm 826 pH mobile.



Діапазон вимірювання	pH 0 ... 14 (-8 ... 22)
Потенціал U	± 1200 mV
Температура	-150.0 ... +250.0 ° C (Pt 1000); -5.0 ... + 250 ° C (NTC)
Дозвіл pH	0.001
Дозвіл U	0.1 mV
Дозвіл T	0.1 °C

Додаток 6.

Мірний посуд класу А.



Додаток 7.



СОРБЦІЙНО-КОЛОРИМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ РЕЗОРЦИНУ У РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Зайцева Г.М., Балджи К.Н.

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна

Вступ. Серед кольорових аналітичних реакцій для визначення резорцину важливе місце займають реакції азосполучення. Імобілізація солей діазонію на кремнеземах відкрила шлях для створення твердофазно-колориметричних реагентів. Простим і експресним способом закріплення солі діазонію на поверхні є іонообмінний механізм модифікування.

Мета дослідження. Розробити сорбційно-колориметричну методику кількісного визначення резорцину у рідких лікарських формах. Об'єктами дослідження обрано зразки рідких препаратів, що містять 1 %, 2 % резорцину та кремнезем з імобілізованою 3-діазофеніларсоною кислотою (SiO₂-DPhAs).

Методи дослідження. Спектроскопія дифузного відбиття, спектрофотометрія, хемометрія. Сорбційно-десорбційні процеси досліджували шляхом контакту сорбенту SiO₂-DPhAs з розчином зразків у залежності від кислотності середовища, часу контакту фаз у статичному режимі. Концентрацію резорцину у розчинах зразків до сорбції та після контакту з SiO₂-DPhAs визначали спектрофотометрично за реакцією з 4-аміноантипірином.

Результати. Спектри дифузного відбиття SiO₂-DPhAs та азосполуки у результаті його взаємодії з резорцином вказують на відсутність смуг поглинання у видимій області спектру самого сорбенту та наявність інтенсивної смуги поглинання з максимумом при 448 нм для азопродукту сорбента з резорцином. Інтенсивність поглинання пропорційно зростає при збільшенні концентрації резорцину.

Було встановлено межі кислотності середовища для кількісного вилучення резорцину та показано, що для проходження реакції достатньо 2 хв контакту розчину резорцину з сорбентом. Кількісно десорбувати резорцин з поверхні сорбенту не вдається. Але яскраве забарвлення твердої фази від жовтого до жовтогарячого може бути використане, як аналітичний сигнал для визначення

459

резорцину, а отже і є передумовою для розробки методики сорбційно-колориметричного визначення.

Принцип методу базується на вилученні резорцину з розчину зразку (pH 6.86) на поверхні SiO₂-DPhAs з послідовним забарвленням сорбенту, інтенсивність якого реєструють за допомогою спектроскопії дифузного відбиття. Концентрацію резорцину встановлюють за градувальним графіком. Правильність методики перевірена методом «введено-знайдено». Результати підтверджують достатню точність і відтворюваність.

Висновки. Розроблено сорбційно-колориметричну методику кількісного визначення резорцину у рідких лікарських формах.

АНОТАЦІЯ (Summary).

Introduction. Among the color analytical reactions for the determination of resorcinol, azo coupling reactions occupy an important place. The immobilization of diazonium salts on silicas opened the way for the creation of solid-phase colorimetric reagents. A simple and quick method of fixing a diazonium salt on a surface is the ion exchange modification mechanism.

The purpose of the study: to develop a sorption-colorimetric technique for the quantitative determination of resorcinol in liquid medicinal forms. Samples of liquid preparations containing 1%, 2% resorcinol and silica with immobilized 3-diazophenylarsonic acid ($\text{SiO}_2\text{-DphAs}$) were selected as objects of research.

Research methods. Diffuse reflection spectroscopy, spectrophotometry, chemometry. Sorption-desorption processes were studied by contacting the $\text{SiO}_2\text{-DphAs}$ sorbent with the sample solution, depending on the acidity of the medium, the contact time of the phases in the static mode. The concentration of resorcinol in sample solutions before sorption and after contact with $\text{SiO}_2\text{-DphAs}$ was determined spectrophotometrically by reaction with 4-aminoantipyrine.

Research results. The diffuse reflection spectra of $\text{SiO}_2\text{-DphAs}$ and the azo compound as a result of its interaction with resorcin indicate the absence of absorption bands in the visible region of the spectrum of the sorbent itself and the presence of an intense absorption band with a maximum at 448 nm for the azo product of the sorbent with resorcin. The intensity of absorption increases proportionally with an increase in the concentration of resorcinol.

The acidity limits of the medium for the quantitative extraction of resorcinol were established and it was shown that 2 minutes of contact of the resorcinol solution with the sorbent is enough for the reaction to proceed. It is not possible to quantitatively desorb resorcinol from the surface of the sorbent. But the bright

color of the solid phase from yellow to yellow-hot can be used as an analytical signal for the determination of resorcinol, and therefore is a prerequisite for the development of the technique of sorption-colorometric determination.

The principle of the method is based on the extraction of resorcinol from the sample solution on the surface of SiO_2 -DphAs with subsequent coloring of the sorbent, the intensity of which is recorded using diffuse reflectance spectroscopy. The concentration of resorcinol is set according to the graduation schedule. The correctness of the method was verified by the "entered-found" method. The results confirm sufficient accuracy and reproducibility.

Conclusions. A sorption-colorimetric method of quantitative determination of resorcinol in liquid medicinal forms has been developed.