

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

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему «**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ КАТІОНІВ ЦИНКУ В РІДКІЙ  
ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ СОРБЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ**»

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу,  
групи 118Б2А  
напряму підготовки 226 «Охорона здоров'я»  
освітня програма «Фармація»  
Бондалєтова Яна Андріївна

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

Рецензентка: к.ф.н., доцентка  
Козіко Наталія Олександрівна

**Київ – 2024**

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5-6
Основна частина. Розділ 1. Цинк, методи визначення.	7-14
1.1. Застосування сполук цинку в медицині та фармації.	7-8
1.2. Фізико-хімічні властивості цинку та його сполук	8-10
1.3. Механізм дії та метаболізм катіонів цинку.	10-11
1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування цинку.	11
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення катіонів цинку.	12-13
1.6. Сорбційно-фотометричний метод.	13-14
Розділ 2. Експериментальна частина	15-20
2.1. Матеріали та методи.	15
2.1.1. Мета дослідження.	15
2.1.2. Об'єкти дослідження.	15-16
2.1.3. Посуд та обладнання.	16
2.1.4. Реактиви.	16-17
2.2. Приготування розчинів.	17
2.2.1. Приготування стандартного розчину.	17-18
2.3. Методика комплексонометричного визначення концентрації стандартного розчину.	18
2.4. Методика вивчення залежності сорбції катіонів цинку від кислотності середовища.	18-19
2.5. Методика спектрофотометричного визначення катіонів цинку з сульфарсазеном.	19
2.6. Методика альтернативного кількісного сорбційно-фотометричного визначення цинк сульфату у рідких лікарських формах.	19-20

Розділ 3. Результати та обговорення.	21-22
3.1. Критерії вибору твердофазного екстрагенту	
3.2. Результати комплексонометричного визначення концентрації стандартного розчину.	22
3.3. Визначення оптимального значення рН катіонів цинку на ХМК - SRN--SiO <sub>2</sub> .	22-24
3.4. Побудова градууювального графіка.	24-25
3.4.1. Статистична оцінка параметрів лінійної залежності.	25-27
3.5. Кількісне визначення катіонів цинку у рідких лікарських формах	27-30
3.5.1. Правильність методики.	30-31
3.5.2. Оцінка специфічності методики.	31
3.5.3. Перевірка робастності методики	31-34
Висновки.	35
Список використаних джерел.	36-38
Додатки.	39-46
Анотація (Summary).	47-48

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ДФУ - державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

РЛФ – рідка лікарська форма

ЛЗ – лікарській засіб

ХМК – хімічно-модифікований кремнезем

ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub> - кремнезем з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну

НМУ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

GLP- належна лабораторна практика

г – грам

мл – мілілітр

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

## ВСТУП

Роль біометалів у різноманітних процесах живих організмів є надзвичайно важливою. Несбалансована присутність мікроелементів у організмі людини призводить до розладу біохімічних реакцій, що веде за собою погане самопочуття людини і, нажаль, наслідком цього можуть бути серйозні захворювання. Одним з найважливіших мікроелементів є катіон Цинку [1]. Статистично доведено, що понад 20% населення планети страждають від дефіциту цього мікроелементу і нестача його призводить до порушення роботи внутрішніх органів, послаблення імунітету, нервових стресів і, відповідно, наслідків цього, погіршення самопочуття та зовнішнього вигляду людини [2]. Але надлишок цього мікроелементу в організмі негайно призведе до небажаних наслідків, які проявляються у вигляді «симптомів грипу» та порушенням роботи шлунково-кишкового тракту, тому кількісно концентрацію цинку у лікарських засобах та дієтичних добавках необхідно постійно контролювати гібридними чи комбінованими методами [3]. Як правило, кількісне визначення катіонів Цинку в об'єктах дослідження вимагає його відокремлення від схожих за властивостями мікроелементів.

**Актуальність теми:** Оскільки катіон Цинку проявляє високу комплексоутворюючу здатність до аналітичних реагентів, що містять Сульфур та Нітроген, представляло інтерес дослідити можливість застосування твердофазних екстрагентів (хімічно модифікованих кремнеземів з закріпленими донорними центрами S- та N-, ХМК), для концентрування катіонів Цинку з рідких лікарських форм та наступним їх кількісним визначенням фотометрично.

**Мета:** розробити та апробувати альтернативну методику кількісного сорбційно-фотометричного визначення катіонів цинку у рідких лікарських формах.

### **Завдання:**

1. На основі бібліосемантичного аналізу дослідити методи ідентифікації та визначення катіонів Цинку, обрати потенційний твердофазний екстрагент для вилучення цинку з рідких лікарських форм.
2. Дослідити сорбційно/десорбційні процеси вилучення катіонів Цинку з рідкої лікарської форми на поверхні твердофазного екстрагенту і розробити сорбційно-фотометричну методику його кількісного визначення.
3. Провести часткову валідацію запропонованої методики

**Методи дослідження:** бібліосемантичний, титриметричний, сорбційний, фотометричний.

**Новизна та значення одержаних результатів:** показано, що для вилучення іонів Цинку з рідких лікарських форм специфічним твердофазним екстрагентом при рН 6-8 є кремнезем з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну (SRN--SiO<sub>2</sub>). Розроблено та апробовано нову сорбційно-фотометричну методику кількісного визначення катіонів цинку у рідкій лікарській формі. Показано, що за специфічністю, лінійністю, правильністю, робастністю запропонована відповідає критеріям прийнятності ДФУ.

**Апробація результатів дослідження:** Результати 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 8).

### **Структура роботи:**

У роботі представлено: Таблиць -8,  
Рисунків – 4, Додатків – 8,  
загальний обсяг 48 сторінок

# ОСНОВНА ЧАСТИНА

## Розділ 1. Цинк, методи визначення.

### 1.1 Застосування сполук цинку в медицині та фармації

Порядковий номер елемента Цинк у таблиці Менделєєва 30, Цинк відноситься до d-елементів, за фізико-хімічними властивостями є металом, мікроелемент, приймає участь у біохімічних процесах клітинного метаболізму людини (Рис.1.)[4]:

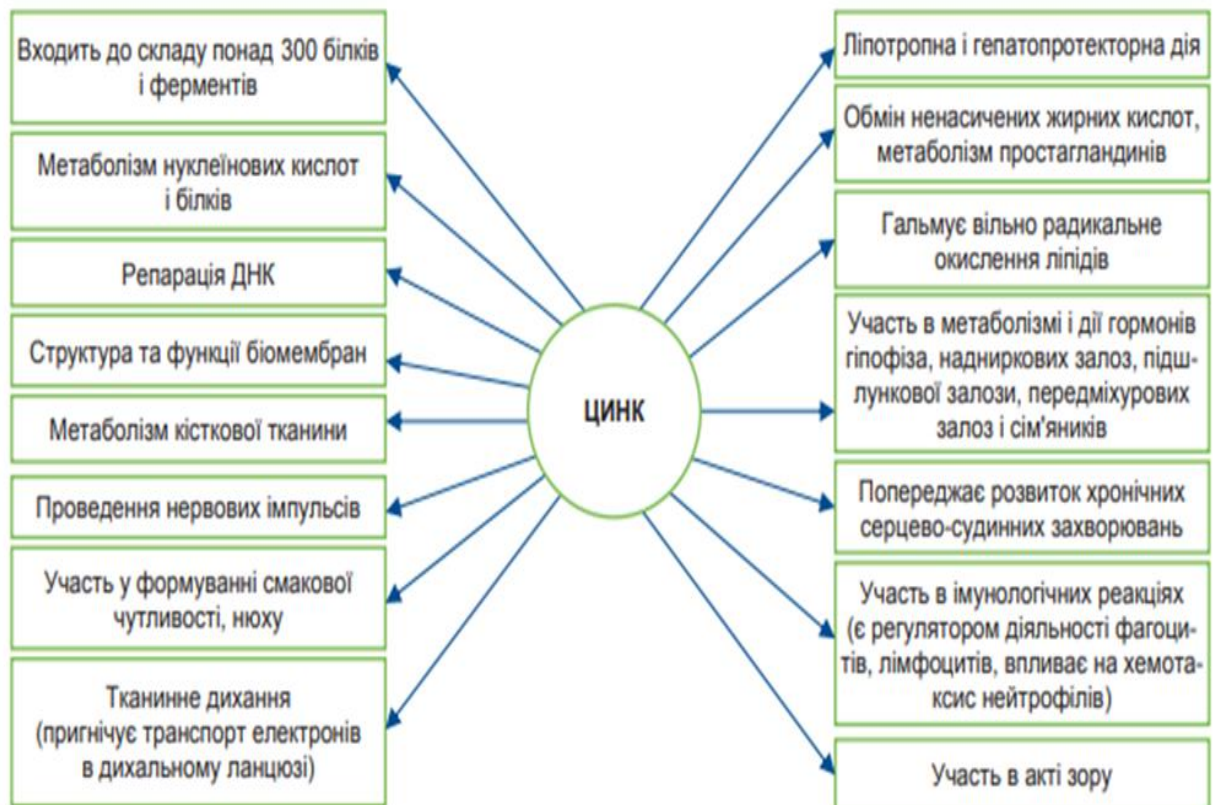


Рис.1. Участь катіонів Цинку у процесах клітинного метаболізму людини.

Встановлено, що мінімальна добова потреба цинку у чоловіків становить 11 мг, у жінок – 10 мг.

Цинк утворює з білками стійкі комплексні сполуки альбумінати, які можуть бути у розчинному стані і проявляти в'язучу і припікаючу дії, а у випадку їх нерозчинності, мають здатність утворювати захисну плівку і тим самим сприяти загоюванню ран. Завдяки такій взаємодії деякі сполуки цинку знаходять застосування у медицині.

У лікарських засобах знайшли застосування такі сполуки цинку як Цинк оксид (Zinci oxydum) (ДФУ)  $ZnO$ , Цинк сульфат гептагідрат (Zinci sulfas heptahydricus) (ДФУ)  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ , Цинк стеариновокислий  $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Zn$ .

Цинк оксид застосовується для приготування присипок, мазей, паст, які є ефективними дерматологічними засобами, що проявляють в'язучий, підсушуючий і дезінфікуючий ефект.

Також існують препарати цинк оксиду у вигляді твердих лікарських форм. Такі засоби використовують при лікуванні гніздового облісіння у дітей.

Цинк сульфат використовується у рідких лікарських формах, як правило, це є очні краплі. Вміст цинк сульфату у очних краплях становить 0,1; 0,25; 0,5%. Діюча речовина цинк сульфат проявляє антисептичні, в'язучі властивості при лікуванні кон'юнктивітів. Розчини цинк сульфату з масовою часткою 0,1-0,5% знаходять застосування як антисептик для полоскання горла та спринцюванні.

Також відомі випадки використання лікарських засобів цинк сульфату при отруєннях з метою викликати блювотний рефлекс.

## **1.2. Фізико-хімічні властивості цинку та його сполук**

Цинк (Zn, Zink) має конфігурацію зовнішнього валентного рівня  $3d^{10}4s^2$ , молекулярна маса 65,37 г/моль. Елемент є поширеним у природі, це блакитно-сріблястий блискучий метал,  $T_{пл} = 419,5$  °С. Цинк є активним амфотерним елементом, взаємодіє з кислотами та розчиняється у лугах,



сильний відновник, катіони цинку здатні до комплексоутворення[4]. Цинк проявляє підвищену спорідненість до аналітичних лігандів, що містять у своєму складі донорні атоми нітрогену та сульфуру. У результаті утворюються досить стійкі комплексні сполуки. Цю властивість цинку застосовують для селективного визначення чи відокремлення катіонів цинку від супутніх елементів.

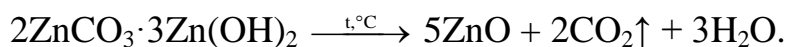
Цинк оксид, який широко застосовується у фармації як діюча речовина, не розчиняється у воді та спирті. Добре розчинний у розведених кислотах. Являє собою білий аморфний порошок (може мати жовтуватий відтінок), який зберігають у закупореній тарі.

Для потреб фармацевтичної промисловості добувають ZnO такими основними методами:

Розкладом цинк карбонату при підвищеній температурі:



Чи розкладом суміші свіжоосаджених цинк карбонату і цинк гідроксиду



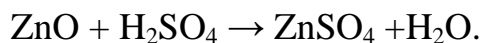
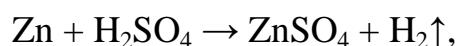
Таку суміш отримують при взаємодії цинк сульфату з натрій карбонатом у водному розчині при кип'ятінні за реакцією:



Ще одна важлива сполука цинку - цинк сульфат гептагідрат (Zinci sulfas heptahydricus)  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Добре розчинна сполука у воді, але не розчиняється у спирті. Це йонна кристалічна сполука, білий порошок чи безбарвні прозорі кристали. У розчинах проявляє властивості солей утворених слабкою основою та сильною кислотою. Тому гідролізує і середовище у розчині цинк сульфату кисле.

Може вступати хімічну взаємодію як зі сполуками неорганічного походження, так і з органічними речовинами.

Добування солі цинк сульфату базується на взаємодії простої речовини цинк чи цинк оксиду із сульфатною кислотою. Такі взаємодії можна описати наступними хімічними реакціями.



Під час випарювання водного розчину цинк сульфат кристалізується з утворенням цинк сульфат гептагідрату.

Слід зазначити, що цинк і його сполуки такі, як, наприклад, цинк оксид, проявляють амфотерні властивості,

### **1.3. Механізм дії та метаболізм катіонів цинку.**

Цинк є незамінним мікроелементом, в організм людини попадає з їжею тваринного та рослинного походження. Біологічна роль елемента пов'язана з діяльністю залоз внутрішньої секреції. Цинк входить до складу лікарських засобів оскільки має протимікробний, протизапальний, антисептичний, протипухлинний та антивірусний ефект. Синергетик вітамінів [5].

Цинк не виявляє оксидантних властивостей на відміну від інших металічних елементів, що зумовлює його відносну безпеку і покращення його засвоєння клітинами. Наявність цинку у різноманітних біологічних тканинах завдячує його хімічній здатності до комплексоутворення.

Біометал цинк проявляє метаболічну активність, є складовою частиною таких ферментів, як ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота)-полімераза, РНК (рибонуклеїнова кислота)-полімераза, піруваткарбоксилаза, супероксиддисмутаза карбоксипептидаза А і В, алкогольдегідрогеназа, тощо.

В організмі людини загалом міститься близько 1,3–2,3 г цинку:

- ✓ у м'язах — 240 мг/кг,
- ✓ кістках — 75–170 мг/кг
- ✓ нігтях — 73–304 мг/кг
- ✓ у сироватці крові становить 0,7–1,2 мг/л

Шлях надходження цинку до організму — аліментарний. Цинк всмоктується переважно у тонкому кишечнику. Надмірна концентрація в біологічних об'єктах важких металів, наприклад, заліза, міді, тощо пригнічує процес всмоктування цинку. Небезпечним конкурентом цинку є наявність катіонів кадмію, останній заміщує цинк у реакціях перебігу біохімічних процесів

#### **1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування цинку.**

Передозування супроводжується проявами інтоксикації.

Цинк вважають кофактором майже 300 ферментів, більша частина яких синтезується в органах шлунково-кишкового тракту [6-12].

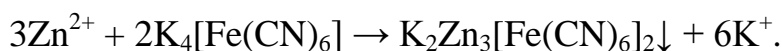
Цинк контролює швидкість розпаду пошкоджених тканин, тому є незамінним при загоєнні ран, прискорює синтез колагену у шкірі та кісткових тканинах, гальмує запальні процеси. Роль Цинку у репродуктивних функціях чоловіків та жінок є величезною оскільки від концентрації елемента залежить синтез тестостерону та естрогену. Дефіцит Цинку призводить до передчасних пологів та вадив розвитку дитини у вагітних жінок. Елемент стимулює покращення роботи імунної системи завдяки активації лейкоцитів та антитіл.

Відмічені високі противірусні властивості Цинку у період боротьби з пандемією Covid-19 оскільки елемент пригнічує процес реплікації вірусів. Елемент Цинк є незамінним у офтальмологічній практиці оскільки для якості зору необхідним є вітамін А, для його засвоєння потрібен Цинк. Крім того, Цинк знижує імовірність розвитку вікової дегенерації сітківки ока. Відмічається антагонізм катіонів Купруму та Цинку [6-12].

## 1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення катіонів цинку.

*Ідентифікація [13-14] (Додаток 1,2):*

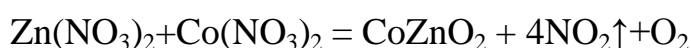
- Атомно-адсорбційної спектроскопією при довжині хвилі 213,9 нм;
- Згідно ДФУ проводять з калій фероціанідом в присутності хлоридної кислоти:



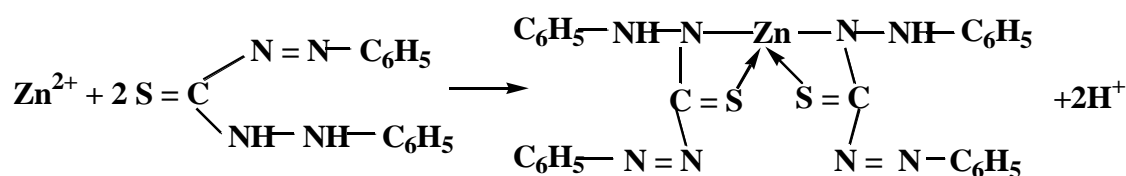
В результаті реакції утворюється білий осад калій, цинк гексаціаноферат, який нерозчинний в розведених мінеральних кислотах, але розчинний в лугах.

Проведенню даної фармакопейної реакції заважають йони феруму (III). Тому їх маскують чи відокремлюють застосуванням відповідних реагентів.

- Суха реакція утворення зеленого попелу (зелень Рінмана):  
Після спалювання фільтрувального паперу, змоченого розчином солі цинку і розчином нітрату кобальту, утворюється попіл, забарвлений у зелений колір:

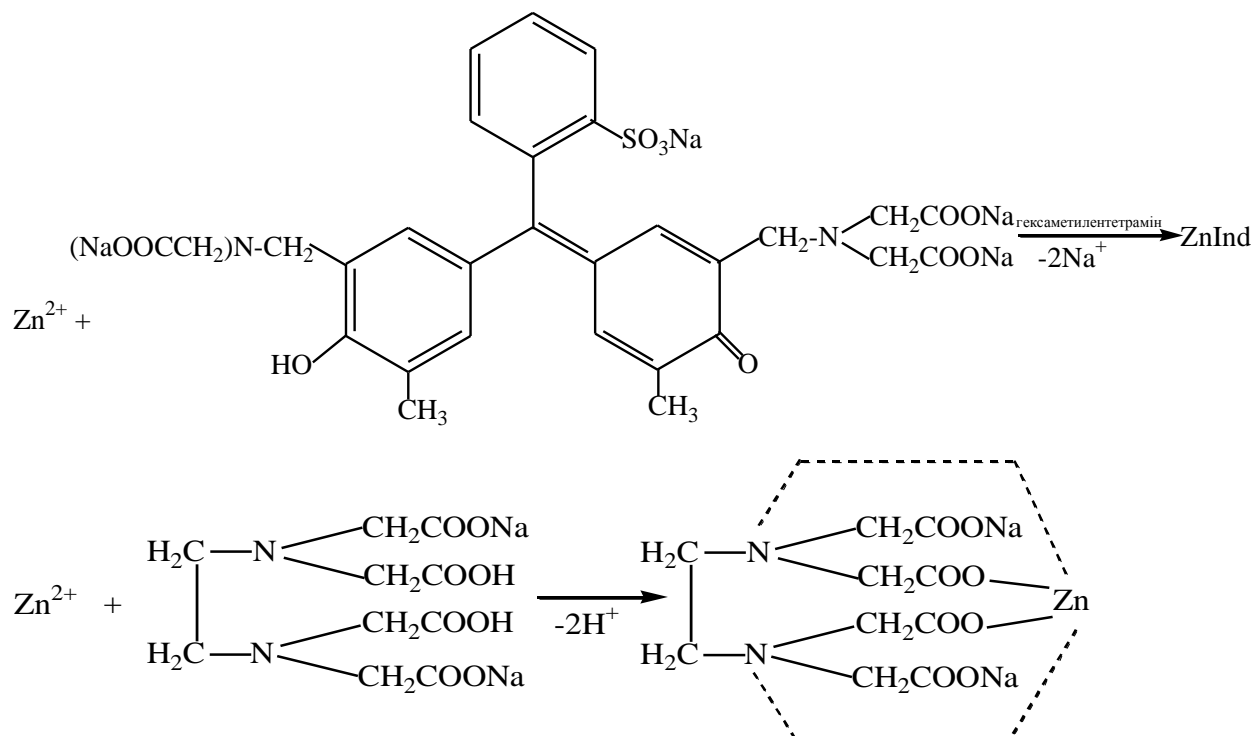


- Дифенілкарбазон утворює з катіонами Цинку в органічному розчиннику внутрішньокмплєксну сполуку яскраво-червоного кольору:



*Кількісне визначення [13-14] (Додаток 1,2):*

Визначають комплексонометрично з індикатором ксиленоловим жовтогарячим:



Титрують натрій едетатом до переходу фіолетово-рожевого забарвлення у жовте:



### 1.6. Сорбційно-фотометричний метод.

Хімічно-модифіковані кремнеземи (ХМК) є твердофазними реагентами для вилучення та концентрування іонів, молекул, функціональних груп тощо за рахунок твердофазної екстракції[15]. Станом на сьогодні синтез ХМК та вивчення їх сорбційних властивостей є найбільш перспективним напрямком

сучасного розвитку аналітичної хімії. Нажаль, сорбційно-фотометричний метод не часто використовується при ідентифікації та кількісному визначенні різноманітних діючих речовин, які входять до складу ЛЗ. Між тим завдяки екологічності, точності та низької собівартості метод є перспективним, у першу чергу, при визначенні мікро- та макро-елементів [15]. Сорбційно-фотометричний метод ступенево можна описати так:

- А) Аналіт ( іони, молекули, функціональні групи ) переводять у розчинну сполук чи комплексну сполуку або іонний асоціат;
- Б) Проводять процес сорбції аналіту;
- В) Десорбують аналіт різноманітними хімічними реагентами;
- Г) Проводять фотометричне визначення.

## **Розділ 2. Експериментальна частина.**

Випускна кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

### **2.1. Матеріали та методи.**

#### **2.1.1. Мета дослідження.**

Метою дослідження випускної кваліфікаційної роботи було розробити та апробувати сорбційно-фотометричну методику кількісного визначення катіонів цинку у рідких лікарських формах.

#### **2.1.2. Об'єкти дослідження.**

Об'єктами дослідження були обрані очні краплі, які містять цинк сульфат (Рис. 2),[16].

*Зразок 1.* Циборат. Діючою речовиною є цинк сульфат, 1 мл містить 2,5 мг солі ( $1,5 \cdot 10^{-2}$  М).

Допоміжні речовини: кислота борна, вода.

*Зразок 2.* Циделон (Cidelon). Діючою речовиною є цинк сульфат, 1 мл містить 2,5 мг солі.

Допоміжні речовини: декаметоксин, натрію хлорид, метилцелюлоза, вода.

Рідкі лікарські форми використовуються в офтальмології та реалізуються аптечними мережами, склад діючої речовини та допоміжних речовин зазначено в інструкціях для медичного застосування:



Рис.2. Об'єкти дослідження[16].

### 2.1.3. Посуд та обладнання.

1. Ваги лабораторні Radwag AS-220 R2 (Додаток 3).
2. Спектрофотометр Jenway 6305 (Додаток 4).
3. рН – метр (Додаток 5).
4. Мірний посуд класу А (Додаток 6).
5. Фотометр КФК-3 (Додаток 7)

### 2.1.4. Реактиви.

1. Кислота хлоридна 0,1 М (фіксанал)
2. Кислота хлоридна х.ч., густина 1,19 г/мл
3. Сульфарсазен, 0,02%.
4. Амонійний буферний розчин, рН = 8,9.
5. ХМК з модифікованими групами пропілтіоетиламіну (SiO<sub>2</sub>-SRN-) з концентрацією прищеплених груп C<sub>L</sub> = 0,62 ммоль/г.
6. Цинк сульфат ч.д.а.



7. Натрій едетат, 0,1 М.
8. Ксиленоловий оранжевий, 0.03%
9. Етанова кислота, 1 моль/л
10. Концентрований розчин амоніаку
11. Розчин амоніаку , 1:1
12. Гексаетилентетраамін (уротропін), х.ч.

## 2.2. Приготування розчинів

*Розчин кислоти хлоридної 0,1 М* готують зі стандарт-титру;

*Розчин кислоти хлоридної 0,1 М* готують зі реактиву Кислота хлоридна х.ч., густина 1,185 г/мл: 8,3 мл реактиву переносять у мірну колбу на 1000мл, доводять до позначки дистильованою водою, перемішують.

*Розчин натрій едетату 0,01 моль/л* готують зі стандарт-титру 0,1 моль/л шляхом розведення ;

*Сульфарсазен, 0,02%*. Зважують 0,1 г сухої речовини сульфарсазен, переносять у мірну колбу на 500 мл, додають 5 крапель розчину амоніаку (1:1), воду очищену до позначки та перемішують;

*Амонійний буферний розчин з рН = 8,9*. Готують змішуванням у мірній колбі на 1л 67 мл розчину 1 моль/л етанової кислоти та 15,6 мл концентрованого розчину амоніаку і додають воду очищену до 1 л.

*Ксиленоловий оранжевий, 0.03%*; 0,03 г реактиву розтирають у ступці з 99,97 г нарій хлориду.

### 2.2.1. Приготування стандартного розчину.

Стандартний розчин цинку сульфату концентрації 0,01 М готують розчиненням точної наважки цинк сульфату у дистильованій воді. Для цього на аналітичних терезах зважують наважку 0,3270 г солі, кількісно переносять у мірну колбу ємністю 1л, додають воду очищену до позначки та ретельно

перемішують. Точну концентрацію цинк сульфату у стандартному розчині визначають комплексометрично ( п. 1.5.) [16-17].

Розчини меншої концентрації готують розведенням аліквотної частки дистильованою водою стандартними методиками.

### **2.3. Методика комплексометричного визначення концентрації стандартного розчину**

Аліквотну частину об'ємом 10 мл солі цинку (розчин готують згідно п.2.2.1.) переносять у колбу для титрування, додають 30-50мг приготованої суміші ксиленолового оранжевого, уротропін до фіолетово-рожевого забарвлення розчину. Додатково у розчин додають 2 г уротропіну та проводять титрування 0,01 моль/л натрій едетату. У точці кінця титрування ксиленоловий оранжевий змінює забарлення з фіолетово-рожевого на жовте. Процедуру титрування повторюють 5 разів.

1 мл титранта 0,01 моль/л ЕДТА відповідає 0,654 мг  $Zn^{2+}$ .

Концентрацію цинку у стандартному розчині визначають за рівнянням (1):

$$C(Zn^{2+}) = \frac{C(EDTA) \cdot V(EDTA)}{V(Zn^{2+})}, \text{ (моль/л)} \quad (1)$$

Де  $C(EDTA)$  – концентрація розчину титранту, моль/л

$V(EDTA)$  - об'єм розчину титранту, який затратили на титрування, мл

$V(Zn^{2+})$  - об'єм аліквоти розчину цинк сульфату, мл.

### **2.4. Методика дослідження залежності процесу сорбції катіонів цинку від кислотності середовища**

Вивчення залежності сорбції катіонів цинку від кислотності середовища проводять у статичних умовах при однаковій наважці ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub> (маса наважки 0,1г). Для цього у 5 контактних колб (хімічні стакани) переносять наважку ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub> масою 0,1г, додають до 25 мл

розчину цинк сульфату з концентрацією  $1,028 \cdot 10^{-4}$  моль/л і створюють певне значення рН (від 1 до 8). Розчин, концентрація якого  $1,028 \cdot 10^{-4}$  моль/л, готують розведенням стандартного розчину загальновідомими методиками.

Суспензію перемішують впродовж 20 хвилин. Потім сорбенти відділяють від розчинів шляхом фільтрування.

Десорбцію катіонів цинку проводять в статичному режимі. З цією метою до ХМК, на поверхні якого відбулася твердофазна екстракція за рахунок утворення комплексної сполуки цинку, додають розчин хлоридної кислоти з концентрацією 0,1 моль/л об'ємом 10 мл та перемішують 10-15 хв. Розчин відокремлюють від твердої фази фільтруванням, відбирають аліквоту 5мл елюату та визначають вміст металу у розчині так, як описано у п. 2.5.

## **2.5. Методика спектрофотометричного визначення катіонів цинку з сульфарсазеном**

У мірну колбу на 25 мл переносять 5 мл відміряного піпеткою розчину елюату, який містить катіони цинку, додають 3 мл 0,02 % розчину сульфарсазену, 3 мл буферного розчину з рН 8,9, доводять водою до позначки та перемішують. Спектрофотометричні виміри оптичної густини розчину проводять при  $\lambda=510$  нм,  $l=1,0$  см. Паралельно готують розчин порівняння - розчин з вищезазначеними складовими, але без солі цинку [17].

## **2.6. Методика альтернативного кількісного сорбційно-фотометричного визначення цинк сульфату у рідких лікарських формах.**

1 мл РЛФ (концентрація цинк сульфату у кожному зразку згідно інструкції для медичного застосування складає  $1,5 \cdot 10^{-2}$  моль/л) переносять у мірну колбу на 100 мл, додають воду до позначки, перемішують. 5 мл приготовленого розчину зразка переносять у мірну колбу на 25 мл, створюють рН середовища 6,0, доводять до позначки дистильованою водою і

перемішують. Розчин додають до 0,1 г наважки ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub> і струшують 20 хвилин за допомогою механічного струшувача. Наступним кроком відокремлюють тверду фазу шляхом фільтрування. Адсорбент на фільтрі промивають водою очищеною (20-30 мл). Після висушування твердої фази на повітрі, адсорбент переносять у хімічний стакан, і проводять десорбцію катіонів цинку так, як зазначено у п. 2.4. Відбирають аліквотну частину 5 мл елюату і проводять спектрофотометричне визначення катіонів цинку за реакцією з сульфарсазеном (п.2.5.). Концентрацію катіонів цинку у зразку обчислюють базуючись на даних градууювального графіка (п.3.4.).

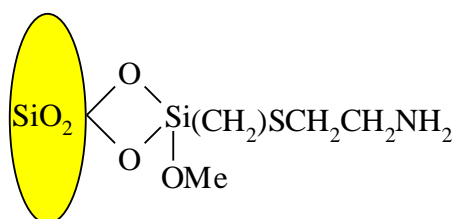
### Розділ 3. Результати та їх обговорення.

#### 3.1. Критерії вибору твердофазного екстрагенту

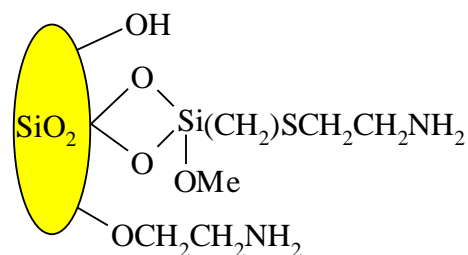
В результаті проведеного бібліосемантичного аналізу було з'ясовано, що в аналітичній практиці мають місце експерименти, які пов'язані із концентруванням катіонів металів хімічно модифікованими кремнеземами.

Закріплені ліганди завдяки наявності комплексоутворюючої групи – SRN= проявляють підвищену спорідненість до м'яких кислот [18]. Тому можна очікувати, що іони цинку будуть вступати у взаємодію з іммобілізованими лігандами на твердому носії за рахунок реакції комплексоутворення і, таким чином, їх можна селективно вилучати з розчинів лікарських засобів.

ХМК, що містять на поверхні ковалентно закріплені групи пропілтіоетиламіну прищеплені на поверхні методом гомогенного (в одну стадію) SRN- –SiO<sub>2</sub>(гом) або гетерогенного синтезу (складання на поверхні) SRN- –SiO<sub>2</sub> (гет) [18]:



SiO<sub>2</sub> - NS<sub>(гом)</sub>



SiO<sub>2</sub> - NS<sub>(гет)</sub>

Отже, завдяки наявності комплексоутворюючої групи пропілтіоетиламіну SRN- –SiO<sub>2</sub> є перспективним матеріалами для селективного вилучення катіонів цинку.

У нашому дослідженні ми використовували ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub>, який був синтезований гетерогенною збіркою, концентрація закріплених лігандів на поверхні 0,62 ммоль/г.

### 3.2 Результати комплексометричного визначення концентрації стандартного розчину цинк сульфату

Результати проведеного комплексометричного титрування стандартного розчину (п.2.3.2.) за методикою (п. 2.3) наведено у Таблиця 1. Розрахунки точної концентрації стандартного розчину цинк сульфату проводили за рівнянням (1).

Таблиця 1. Результати комплексометричного титрування стандартного розчину: об'єм аліквоти стандартного розчину 10мл, с(ЕДТА)=0,0100 моль/л.

№	V (ЕДТА), мл	C <sub>i</sub> (Zn <sup>2+</sup> ), моль/л · 10 <sup>-2</sup>	C(Zn <sup>2+</sup> ), моль/л · 10 <sup>-2</sup>
1	10,23	1,023	1,028
2	10,29	1,029	
3	10,33	1,033	
4	10,29	1,029	
5	10,26	1,026	

Таким чином, концентрація стандартного розчину дорівнює 1,028·10<sup>-2</sup> моль/л.

### 3.3. Визначення оптимального значення рН катіонів цинку на ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub>

З метою опрацювання сорбційно-фотометричної методики кількісного визначення катіонів цинку з РЛФ треба було провести низку експериментів, а саме:

А) Визначити оптимальне значення рН сорбції катіонів цинку на ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub>;

Б) Для подальших фотометричних визначень з'ясувати параметри лінійності.

Залежність сорбції катіонів цинку на поверхні SRN--SiO<sub>2</sub> вивчали згідно методики, яка описана у п.2.3. Результати залежності величини сорбції % від рН представлено на Рис.3:

Результати вивчення впливу рН розчину на процес вилучення іонів Цинку (Рис.3) свідчать, що іони цинку вилучаються на SRN--SiO<sub>2</sub> з нейтральних та слаболужних водних розчинів, як і випадку створення іонної сили розчину електролітом – NaNO<sub>3</sub>

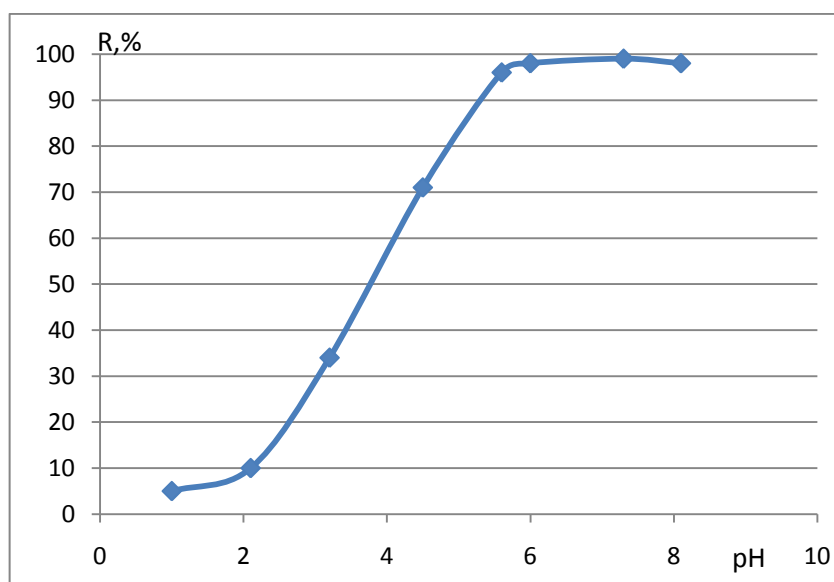


Рис. 3. Залежність ступеня вилучення іонів Цинку  $\Gamma, \%$  від рН розчину на SRN--SiO<sub>2</sub>:  $C_{Zn} = 1,028 \cdot 10^{-4}$  моль/;  $\tau = 10 - 15$  хв,  $m_c = 0.1$  г.

Із збільшенням рН сорбція катіонів цинку на поверхні ХМК - SRN--SiO<sub>2</sub> зростає та при рН = 6,0 досягає 100 %.

Результати дослідження залежності ступеня десорбції від об'єму елюенту свідчать про можливість кількісної десорбції іонів цинку з фази адсорбента 10 мл розчину хлоридної кислоти 0,1 М.

Таким чином, оптимальні умови процесу сорбції/десорбції іонів цинку з розчину цинк сульфату на SRN--SiO<sub>2</sub> є такими: m<sub>c</sub> = 0,1 г; рН = 6 - 8; V<sub>ел.</sub> = 5 мл, елюент 0,1 моль/л НСІ.

### 3.4. Побудова градуювального графіка

Для побудови градуювального графіка готують серію стандартних розчинів із стандартного розчину цинк сульфату, концентрація якого  $1,028 \cdot 10^{-4}$  моль/л (п.3.2.). З цією метою у мірну колбу на 25 мл переносять, відповідно, 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 мл стандартного розчину концентрації  $1,028 \cdot 10^{-4}$  моль/л, додають 3 мл 0,02% розчину сульфарсазену, 3 мл амонійного буферного розчину з рН 8,9 і доводять розчин водою до риски. Розчини ретельно перемішують і проводять спектрофотометричне визначення густини поглинання розчинів забарвленої комплексної сполуки цинку з сульфарсазеном при  $\lambda=510$  нм,  $\ell =1,0$  см. Розчином порівняння є розчин з вищезазначеними складовими, але без солі цинку. Результати представлено у Таблиці 2 та на Рис.4.

Таблиця 2. Оптична густина стандартних розчинів, приготованих згідно п. 3.4.

№ розчину	V, мл стандартного розчину	$C \cdot 10^{-6}$ , моль/л стандартного розчину	A
1	0,5	2,1	0,07
2	1,0	4,1	0,13
3	2,0	8,2	0,25
4	4,0	16,5	0,51
5	8,0	33,0	0,98



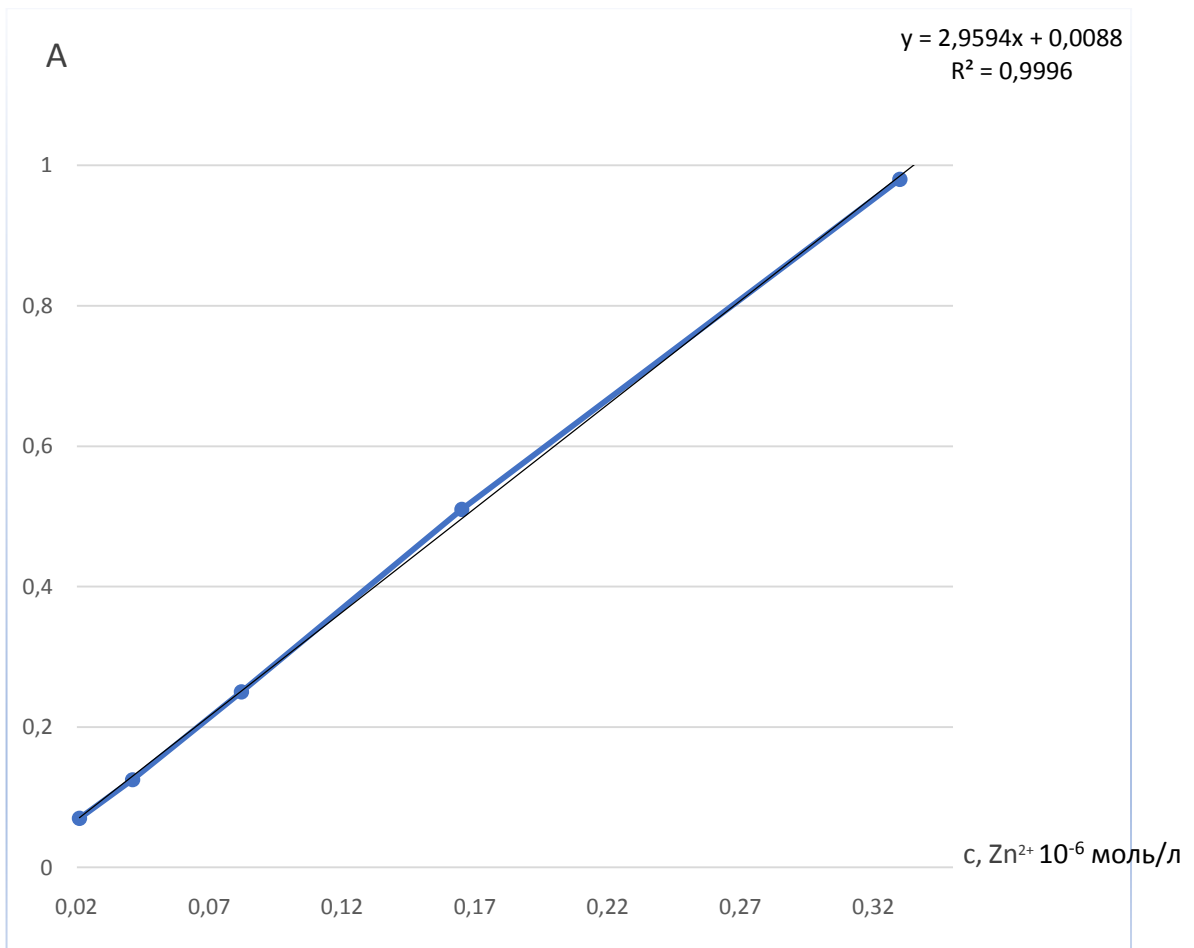


Рис.4. Градуировальний графік визначення вмісту цинку у вигляді його комплексної сполуки з сульфарсазеном.  $C_0 (\text{ZnSO}_4) = 1,028 \cdot 10^{-4}$  моль/л  
 $\ell = 1$  см,  $\lambda = 510$  нм, pH=8,9.

### 3.4.1. Статистична оцінка параметрів лінійної залежності

Параметри лінійної залежності оцінювали відповідно до [19-21].

Якщо одержані значення коефіцієнтів  $a$  і  $b$  використовувати для обчислення значень  $y$  за заданими значеннями аргументу  $x$  згідно з залежністю  $y = b \cdot x + a$ , то обчислені значення  $y$  позначають через  $y_1, y_2, \dots, y_n$ . Розкид значень  $y_i$  відносно значень  $y_i$  характеризує величина залишкової дисперсії  $s_0^2$ , яку розраховують за рівнянням:

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - a \cdot \sum_{i=1}^n y_i - b \cdot \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i}{v}, \quad v = n - 2.$$

$$s_0^2 = 7,50 \cdot 10^{-5}$$

Для того щоб рівняння  $y = b \cdot x + a$  адекватно описувало експериментальні дані, необхідно, щоб залишкова дисперсія  $s_0^2$  не відрізнялася значущо за критерієм Фішера від дисперсії відтворюваності (збіжності) величин  $y_i$ . Остання може бути знайдена експериментально або прогнозована з паспортних даних обладнання.

Дисперсії констант у лінійній залежності  $a$  і  $b$  розраховують за рівняннями:

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

$$s_b^2 = 0.001185$$

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

$$s_a^2 = 3,434 \cdot 10^{-5}$$

Стандартні відхилення  $s_b$  і  $s_a$  і величини  $\Delta_b$  і  $\Delta_a$  (напівширини довірчих інтервалів), необхідні для оцінки довірчих інтервалів констант, розраховують за рівняннями:

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

$$s_b = 0,0344$$

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

$$s_a = 0,00586$$

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

$$t(0.95, 3) = 3,1824$$

$$\Delta_b = 0,1095$$

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

$$\Delta_a = 0,01865$$

Відповідно, довірчі інтервали для констант  $a$  і  $b$  розраховують за рівняннями:

$$\begin{aligned} a \pm s_a \cdot t(P, v), \\ b \pm s_b \cdot t(P, v), \end{aligned}$$

Рівняння лінійної регресії:  $y = 2,9594x + 0,0088$  ( $y = bx+a$ )

Довірчий інтервал для коефіцієнта  $b$ :  $2,9594 \pm 0,1095$

Довірчий інтервал для коефіцієнта  $a$ :  $0,0088 \pm 0,01865$

### **3.5. Кількісне визначення катіонів цинку у рідких лікарських формах**

*Принцип методу.* Концентрування іонів Zn(II) здійснюють методом твердофазної екстракції на кремнеземі, модифікованому групами пропілтіоетиламіну завдяки проходженню реакції комплексоутворення. Комплексну сполуку цинку з пропілтіоетиламіном у фазі сорбенту руйнують шляхом додавання до твердої фази розчину елюенту. Вміст іонів цинку у елюаті аналізують спектрофотометричним методом за реакцією з сульфарсазеном.

*Заважаючі речовини.* В оптимальних умовах вилучення (рН = 6-8) борна кислота (зразок 1), декаметоксин, метилцелюлоза (зразок 2) не впливають на ступінь вилучення цинку. Таким чином, можна провести відокремлення і одночасно концентрування металів Zn на фоні макрокомпонентів приготованих зразків.

Результати визначення іонів металів  $Zn^{2+}$  (у прерахунку на цинк сульфат, мг/мл) у зразках наведено у таблиці 3. Процес сорбція/десорбція катіонів цинку з наступним спектофотометричним визначенням металу проводили у 5 паралельних вимірах.

Таблиця 3. Результати сорбційно-фотометричного визначення іонів цинку в зразках 1 та 2.  $m_c = 0,1$  г; рН = 6;  $V_{ел.} = 5$  мл, елюент 0,1М НСІ; n = 5

N п/п	Зразок 1,		Зразок 2,	
	моль/л, $\cdot 10^{-2}$	мг/мл	моль/л, $\cdot 10^{-2}$	мг/мл
1	1,47	2,37	1,46	2,36
2	1,48	2,39	1,49	2,41
3	1,52	2,45	1,52	2,45
4	1,51	2,44	1,51	2,44
5	1,51	2,44	1,51	2,44

Правильність методики перевірена методом “введено-знайдено” (Таблиця 4). Дані таблиць свідчать про достатню точність і відтворюваність запропонованої методики

*Таблиця 4*

Результати сорбційно-фотометричного визначення іонів цинку в зразках лікарської форми очні краплі запропонованим методом та методом добавок:  $m_c = 0,1$  г; рН = 6;  $V_{ел.} = 5$  мл, елюент 0,1М НСІ; n = 3

Метал	V проби, см <sup>3</sup>	Введено, цинк сульфату мг/мл	Знайдено, мг/мл	Знайдено запропонованим методом, мг/мл	Sr
Зразок 1	25	1,00	3,47±0,04	2,44±0,032	0,002
Зразок 2	25	1,00	3,56±0,03	2,51±0,031	0,002

Концентрація діючої речовини у зразках  $1,548 \cdot 10^{-2}$  моль/л (2.5 мг/мл).

Враховуючи вищезазначене, визначали статистичні параметри кількісного визначення:

- Середнє значення:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n},$$

де  $n$  – обсяг вибірки.

$$\bar{x} \text{ (зразок 1)} = 0.01498$$

$$\bar{x} \text{ (зразок 2)} = 0.01498$$

- RSD – відносне стандартне відхилення у відсотках:

$$RSD = s_r \cdot 100\%,$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}, \text{ s – стандартне відхилення}$$

$$s \text{ (зразок 1)} = 0,000217$$

$$s \text{ (зразок 2)} = 0,000239$$

$$s_r \text{ (зразок 1)} = 0,0145$$

$$s_r \text{ (зразок 2)} = 0,0159$$

$$RSD \text{ (зразок 1)} = 1,45\%$$

$$RSD \text{ (зразок 2)} = 1,59\%$$

- Дисперсія:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{v},$$

або

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{v},$$

де  $v$  – число ступенів свободи,  $n$  – обсяг вибірки,  $\bar{x}$  – середнє значення,  $x_i$  – усі значення вибірки.

$$s^2 \text{ (зразок 1)} = 4.7 \cdot 10^{-8}$$

$$s^2 \text{ (зразок 2)} = 5.7 \cdot 10^{-8}$$

- Довірчий інтервал:

$$\bar{x} \pm t_{P,v} \frac{s}{\sqrt{n}} = \bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}},$$

де  $\bar{x}$  – середнє значення вибірки,  $s$  – стандартне відхилення,  $n$  – обсяг вибірки,  $t_{P,v}$  – коефіцієнт Стюдента або  $t$ -критерій,  $\Delta_{\bar{x}}$  – напівширина довірчого інтервалу; коефіцієнт Стюдента при  $P=0,95$  та числі ступенів свободи 4 – 2,7764.

### 3.5.1. Правильність методики.

У даному випадку за допомогою довірчого інтервалу можна оцінити правильність отриманих результатів:

$$\Delta_{\bar{x}} \text{ (зразок 1)} = 0,000269$$

Для Зразку 1 довірчий інтервал приймає вигляд:

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 0,01498 \pm 0,000269$$

Іншими словами довірчий інтервал для зразку 1 перебуває у межах від 0,01471 до 0,01525.

Концентрація діючої речовини у зразках  $1,5 \cdot 10^{-2} \text{M}$ , тобто 0,015.

Концентрація стандартного фармакопейного потрапляє у знайдений довірчий інтервал, отримані результати можна вважати правильними, використаний метод не містить систематичної помилки[19-21].

Для Зразку 2 довірчий інтервал приймає вигляд:

$$\Delta_{\bar{x}} \text{ (зразок 2)} = 0,000296$$

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 0,01498 \pm 0,000296$$

Довірчий інтервал для Зразку 2 перебуває у межах від 0,01468 до 0,01528.

Концентрація діючої речовини у зразках  $1,5 \cdot 10^{-2}$  моль/л, тобто 0,015.

Концентрація стандартного фармакопейного потрапляє у знайдений довірчий інтервал, отримані результати можна вважати правильними, використаний метод не містить систематичної помилки. Відносна похибка середнього значення відповідає вимогам ДФУ і, відповідно, має значення:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

$$\bar{\varepsilon} (\text{Зразок 1}) = 1,80\%$$

$$\bar{\varepsilon} (\text{Зразок 2}) = 1,98\%$$

### **3.5.2. Оцінка специфічності методики.**

Альтернативна методика сорбційно-фотометричного визначення катіонів цинку була апробована безпосередньо на РЛФ. При оптимальних умовах твердофазної екстракції (рН = 6,0) допоміжні речовини не заважають визначенню катіонів металу. Таким чином, можна провести відокремлення і одночасно концентрування катіонів цинку на фоні макрокомпонентів приготованих зразків.

Вищезазначені результати свідчать про достатню точність і відтворюваність запропонованої методики [20-21].

### **3.5.3. Перевірка робастності методики.**

Результати сорбційно-фотометричного визначення вмісту цинк сульфату у зразках при детектування оптичної густини на різних приладах 1- Спектрофотометр Jenway 6305 (Додаток 4); 2- Фотометр КФК-3 (Додаток 7) та при використанні елюента – 0,1 моль/л розчину хлоридної кислоти , приготовленого з 1 - із фіксаналу (Елюент 1), 2- з реактиву хлоридна кислота, х.ч. густина 1,19 г/мл (Елюент 2) представлено у Таблицях 5-8.

Отримані результати свідчать про відсутність значних систематичних помилок.

Таблиця 3 Кількісне визначення цинку у зразку 1; детектор оптичної густини 1- Спектрофотометр Jenway 6305; 2- Фотометр КФК-3;  $m_c = 0,1$  г; рН = 6;  $V_{ел.} = 5$  мл, елюент 0,1М НСl; n = 5

	1	2	Критерій (різниця значень, %)
	Вміст діючої речовини цинк сульфат, мл/мл		
1	2,46	2,49	Не більше 2,0
2	2,39	2,44	Не більше 2,0
3	2,36	2,42	Не більше 2,0
4	2,39	2,40	Не більше 2,0
5	2,48	2,41	Не більше 2,0

Таблиця 6 Кількісне визначення цинку у зразку 2: детектор оптичної густини 1- Спектрофотометр Jenway 6305; 2- Фотометр КФК-3;  $m_c = 0,1$  г; рН = 6;  $V_{ел.} = 5$  мл, елюент 0,1М НСl; n = 5

	1	2	Критерій (різниця значень, %)
	Вміст діючої речовини цинк сульфат, мл/мл		
1	2,45	2,44	Не більше 2,0
2	2,45	2,48	Не більше 2,0
3	2,48	2,46	Не більше 2,0
4	2,46	2,43	Не більше 2,0
5	2,44	2,38	Не більше 2,0



Таблиця 7 Кількісне визначення цинку у зразку 1:  $m_c = 0,1$  г;  $pH = 6$ ;  $V_{ел.} = 5$  мл, елюент 0,1М НСІ: Елюент 1 -приготовлений із фіксаналу, Елюент 2 - з реактиву хлоридна кислота, х.ч. густина 1,19 г/мл;  $n = 5$ ;

	Елюент 1	Елюент 2	Критерій (різниця значень, %)
	Вміст діючої речовини цинк сульфат, мл/мл		
1	2,47	2,43	Не більше 2,0
2	2,42	2,49	Не більше 2,0
3	2,45	2,48	Не більше 2,0
4	2,46	2,45	Не більше 2,0
5	2,42	2,44	Не більше 2,0

Таблиця 8. Кількісне визначення цинку у зразку 2:  $m_c = 0,1$  г;  $pH = 6$ ;  $V_{ел.} = 5$  мл, елюент 0,1М НСІ: Елюент 1 -приготовлений із фіксаналу, Елюент 2 - з реактиву хлоридна кислота, х.ч. густина 1,19 г/мл;  $n = 5$ ;

№ п/п	Елюент 1	Елюент 2	Критерій (різниця значень, %)
	Вміст діючої речовини цинк сульфат, мл/мл		
1	2,42	2,44	Не більше 2,0
2	2,50	2,48	Не більше 2,0
3	2,44	2,45	Не більше 2,0
4	2,46	2,45	Не більше 2,0
5	2,49	2,46	Не більше 2,0

Отримані результати корелюють із регламентованим вмістом цинк сульфату у зразках 1, 2 рідких лікарських формах «Очні краплі» Циборат, Циделон. Порівняння експериментальних даних щодо концентрації цинк сульфату в

модельних зразках лікарських препаратів свідчить про достатню точність запропонованого методу.

## ВИСНОВКИ

1. На основі бібліосемантичного аналізу охарактеризовано медико-фармацевтичні аспекти застосування цинк-вмісних лікарських засобів, визначено основні методи визначення мікрокількостей цинку та обрано твердофазний екстрагент для вилучення катіонів Цинку з рідких лікарських форм.
2. Встановлено, що оптимальним значенням середовища для вилучення катіонів цинку з розчинів рідких лікарських форм є рН=6-8. Розроблено та апробовано сорбційно-фотометричну методику кількісного визначення катіонів цинку у рідкій лікарській формі.
3. Валідаційні характеристики розробленої методики за специфічністю, лінійністю, правильністю, робастністю відповідають критеріям прийнятності ДФУ

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://nutrix.ua/zinc/>
2. Марушко Ю.В., Асонов А.О. (2011) Роль дефіциту цинку у клінічній практиці (огляд літератури, особисті дані та міркування). Новая медицина тисячелетия, 3: 2–9. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-40515-cink-i-nanocink-vlastivosti-zastosuvannya-u-klinichnij-praktici](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-40515-cink-i-nanocink-vlastivosti-zastosuvannya-u-klinichnij-praktici)).
3. Prasad A.S. (2008) Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. Mol. Med., 14(5–6): 353–357. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-40515-cink-i-nanocink-vlastivosti-zastosuvannya-u-klinichnij-praktici](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-40515-cink-i-nanocink-vlastivosti-zastosuvannya-u-klinichnij-praktici)).
4. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/140/cink>.
5. От субстанции к лекарству / Под ред. В.П. Черных. — Х., 2005.
6. 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 Кюн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
7. 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.
8. 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. Запорізький державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
9. 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.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
- 10.Довідник еквівалентності лікарських засобів Rxindex Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
  - 11.Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
  - 12.[www.pharma-center.com.ua](http://www.pharma-center.com.ua).веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL.
  - 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.Зайцев, В.М. Хімічно модифіковані кремнеземи: Навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей / В.М. Зайцев; КНУТШ - Київ: Київський університет, 2005. - 171с.
  - 16.<https://compendium.com.ua>.
  - 17.Шварценбах Г., Флашка Т. Комплексонометрическое титрование.- М.:Химия, 1970.-360с.
  - 18.ГМ Зайцева, ОП Коноплицька, ВА Халаф, ВМ Зайцев. Сорбційно-атомно-абсорбційне визначення Cu (II), Cd (II), Zn (II), та Pb (II) у питній воді за допомогою кремнезему, модифікованого пропілтіоетиламіном. Укр. хим. журн.–2006.–72, 108-113.
  - 19.Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
  - 20.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.

21.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.

## ДОДАТКИ

### Додаток 1. Витяг з ДФУ.

#### Цинку сульфат гептагідрат

*Полум'я:* повітряно-ацетиленове.

**Втрата в масі при прожарюванні.** Не більше 1.0 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції при прожарюванні до постійної маси при температурі  $(500 \pm 50) ^\circ\text{C}$ .

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у 10 мл *оцтової кислоти розведеної Р* і проводять комплексометричне титрування цинку (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину натрію едтату відповідає 8.14 мг  $\text{ZnO}$ .

#### ЦИНКУ СУЛЬФАТ ГЕПТАГІДРАТ

Zinci sulfas heptahydricus

#### ZINC SULFATE HEPTAHYDRATE

$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$   
[7446-20-0]

М.м. 287.5

*Вміст:* не менше 99.0 % і не більше 104.0 %.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Вивітрюється на повітрі.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді Р, практично не розчинний у етанолі (96 %) Р.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Розчин S, приготований як зазначено в розділі «Випробування», дає реакції на сульфати (2.3.1).

**В.** Розчин S дає реакцію на цинк (2.3.1).

**С.** Субстанція має витримувати вимоги, зазначені в розділі «Кількісне визначення».

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 2.5 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50 мл.

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

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Розчин S має бути безбарвним.

**pH (2.2.3).** Від 4.4 до 5.6. Вимірюють pH розчину S.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.03 % (300 ppm).

3.3 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 15 мл.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.01 % (100 ppm)

2 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 10 мл. У випробуванні використовують 0.5 мл тiogліколевої кислоти Р.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 5 мл *оцтової кислоти розведеної Р* і проводять комплексометричне титрування цинку (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину натрію едтату відповідає 28.75 мг  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

#### ЗБЕРІГАННЯ

У неметалевому, повітронепроникному контейнері.

N

**Алюміній і мідь.** 1 г субстанції розчиняють у 10 мл води Р, додають 10 мл *аміаку розчину концентрованого Р* і витримують протягом 30 хв; одержаний розчин має залишатися прозорим і безбарвним.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0001 % (1 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Важкі метали.** До 10 мл розчину, одержаного у випробуванні «Алюміній і мідь», додають *натрію сульфід розчин Р*; має утворюватися осад білого кольору.

**Магній і кальцій.** До 10 мл розчину, одержаного у випробуванні «Алюміній і мідь», додають розчин 50 г/л *динатрію гідрофосфату Р*; розчин має залишатися прозорим і безбарвним.

**Нітрати.** 0.25 г субстанції розчиняють у 5 мл *сірчаної кислоти розведеної Р*. До розчину обережно, по стінці пробірки, додають розчин 5 г/л *дифеніламіну Р* у суміші вода Р – *сірчана кислота концентрована Р* (1:5); на межі шарів не має з'явитися блакитне кільце.

## Додаток 2. Витяг з Європейської фармакопеї.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

Zinc sulfate monohydrate

**Cadmium:** maximum 5 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method II).

*Test solution.* Dilute 20.0 mL of solution S to 50.0 mL with a 3.5 per cent V/V solution of cadmium- and lead-free nitric acid R.

*Reference solutions.* Prepare the reference solutions using cadmium standard solution (0.1 per cent Cd) R and diluting with a 3.5 per cent V/V solution of cadmium- and lead-free nitric acid R.

*Source:* cadmium hollow-cathode lamp.

*Wavelength:* 228.8 nm.

*Atomisation device:* air-acetylene or an air-propane flame.

**Lead:** maximum 25 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method II).

*Test solution.* Solution S.

*Reference solutions.* Prepare the reference solutions using lead standard solution (0.1 per cent Pb) R and diluting with a 3.5 per cent V/V solution of cadmium- and lead-free nitric acid R.

*Source:* lead hollow-cathode lamp.

*Wavelength:* 283.3 nm. Depending on the apparatus the line at 217.0 nm may be used.

*Atomisation device:* air-acetylene flame.

ASSAY

To 1.000 g add 50 mL of dilute acetic acid R and boil for at least 10 min or until the layer of fatty acids is clear, adding more water R as necessary to maintain the original volume. Cool and filter. Wash the filter and the flask with water R until the washings are no longer acid to blue litmus paper R. Combine the filtrate and washings. Carry out the complexometric titration of zinc (2.5.11).

1 mL of 0.1 M sodium edetate is equivalent to 6.54 mg of Zn.

01/2008:0111  
corrected 6.0

### ZINC SULFATE HEPTAHYDRATE

Zinci sulfas heptahydricus

ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O  
[7446-20-0]

M<sub>r</sub> 287.5

DEFINITION

*Content:* 99.0 per cent to 104.0 per cent.

CHARACTERS

*Appearance:* white or almost white, crystalline powder or colourless, transparent crystals, efflorescent.

*Solubility:* very soluble in water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Solution S (see Tests) gives the reactions of sulfates (2.3.1).

B. Solution S gives the reaction of zinc (2.3.1).

C. It complies with the limits of the assay.

TESTS

**Solution S.** Dissolve 2.5 g in carbon dioxide-free water R and dilute to 50 mL with the same solvent.

**Appearance of solution.** Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II).

**pH** (2.2.3): 4.4 to 5.6 for solution S.

**Chlorides** (2.4.4): maximum 300 ppm.

Dilute 3.3 mL of solution S to 15 mL with water R.

**Iron** (2.4.9): maximum 100 ppm.

Dilute 2 mL of solution S to 10 mL with water R. Use in this test 0.5 mL of thioglycollic acid R.

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 5 mL of dilute acetic acid R. Carry out the complexometric titration of zinc (2.5.11).

1 mL of 0.1 M sodium edetate is equivalent to 28.75 mg of ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O.

STORAGE

In a non-metallic, airtight container.

01/2008:1683  
corrected 6.0

### ZINC SULFATE HEXAHYDRATE

Zinci sulfas hexahydricus

ZnSO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O  
[13986-24-8]

M<sub>r</sub> 269.5

DEFINITION

*Content:* 99.0 per cent to 104.0 per cent.

CHARACTERS

*Appearance:* white or almost white, crystalline powder or colourless transparent crystals, efflorescent.

*Solubility:* very soluble in water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Solution S (see Tests) gives the reactions of sulfates (2.3.1).

B. Solution S gives the reaction of zinc (2.3.1).

C. It complies with the limits of the assay.

TESTS

**Solution S.** Dissolve 2.5 g in carbon dioxide-free water R and dilute to 50 mL with the same solvent.

**Appearance of solution.** Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II).

**pH** (2.2.3): 4.4 to 5.6 for solution S.

**Chlorides** (2.4.4): maximum 300 ppm.

Dilute 3.3 mL of solution S to 15 mL with water R.

**Iron** (2.4.9): maximum 100 ppm.

Dilute 2 mL of solution S to 10 mL with water R. Use in this test 0.5 mL of thioglycollic acid R.

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 5 mL of dilute acetic acid R. Carry out the complexometric titration of zinc (2.5.11).

1 mL of 0.1 M sodium edetate is equivalent to 26.95 mg of ZnSO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O.

STORAGE

In a non-metallic, airtight container.

01/2010:2159

### ZINC SULFATE MONOHYDRATE

Zinci sulfas monohydricus

ZnSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O

M<sub>r</sub> 179.5

DEFINITION

*Content:* 99.0 per cent to 101.0 per cent.

CHARACTERS

*Appearance:* white or almost white, crystalline powder, or colourless, transparent crystals.



### 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	$\pm 2$ 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	$\pm 1\%$ Т, $\pm 0,01$ Abs при 1000 поглинання
Роздільна здатність	0,1% Т, 0,001А
Стабільність	1% / год після 20-хвилинного нагрівання
Діапазонк онцентрацій	-300 до 1999
Дозвіл концентрації	1 / 0,1
Одиниці вимірювання	мг/мЗ, 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. рН-метр Metrohm 826 pH mobile.



Діапазон вимірювання	pH 0 ... 14 (-8 ... 22)
Потенціал U	$\pm 1200$ 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.Фотометр КФК-3



Технічні характеристики:

Спектральний діапазон роботи фотометра- 315 до 990 нм

Спектральний інтервал, що виділяється монохроматором фотометра  $\leq 7$  нм,

Межі виміру:

коефіцієнта пропускання  $t$ : 0.1 - 100%

оптичної густини : 0 - 3

Основна абсолютна похибка вимірювання  $t$ , - 0,5%

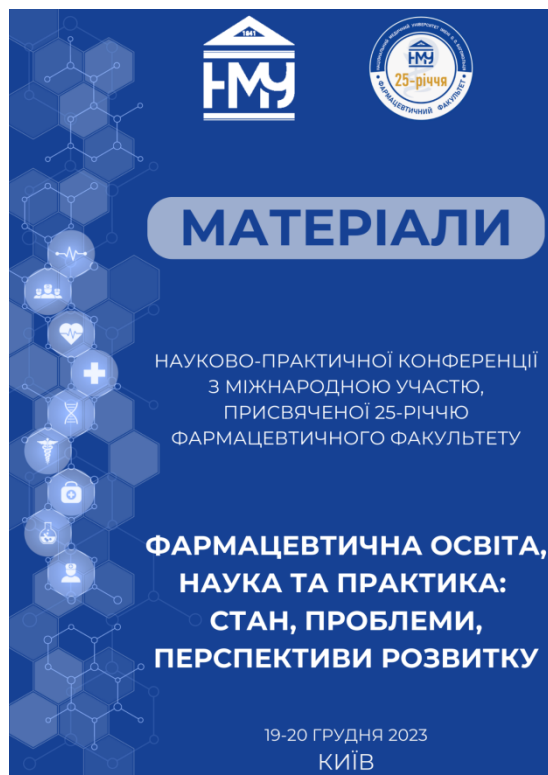
Основна абсолютна похибка встановлення довжини хвилі- 3 нм

Диспергувальний елемент дифракційна решітка увігнута, R: 250 мм

Джерело випромінювання: лампа галогенна КМГ 12-10

Приймач випромінювання: фотодіод ФД 288 Д

Маса, кг, не більше: 15



**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ КАТІОНІВ ЦИНКУ В РІДКІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ СОРБЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ**

Зайцева Г.М., Бондалетова Я.А.

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

**Вступ.** Понад 20 % населення планети страждає на дефіцит катіону цинку, що призводить до порушення роботи внутрішніх органів, послаблення імунітету, нервових стресів тощо. Але й надлишок катіону цинку в організмі викликає небажані наслідки, які можуть проявлятися у вигляді «симптомів грипу», порушенням роботи шлунково-кишкового тракту. Тому контроль за вмістом цинку у лікарських засобах та дієтичних добавках наразі є актуальною задачею. Як правило, кількісні визначення катіонів цинку вимагає його відокремлення від схожих за властивостями мікроелементів. Найбільш перспективними для цих цілей є твердофазні екстрагенти з закріпленими аналітичними сульфур- та нітроген-вмісними лігандами.

**Мета дослідження** полягала у розробці методики сорбційно-фотометричного визначення катіонів цинку у рідких лікарських формах. Об'єктами дослідження обрано лікарську форму «очні краплі», які містять цинк сульфат у кількості 2,5 мг/мл ( $1,5 \cdot 10^{-2}$  моль/л) та кремнезем з іммобілізованим тіостиламіном (SRN-SiO<sub>2</sub>),  $C_{\text{SRN}}=0,62$  ммоль/г.

**Методи дослідження.** Бібліосемантичний, сорбційно-фотометричний. Залежність сорбції катіонів цинку з розчинів цинк сульфату від кислотності середовища, десорбцію цинку розчинними елюентів вивчали у статичному режимі. Концентрацію цинку до і після контакту з твердофазним екстрагентом визначали спектрофотометрично за реакцією з сульфарсазеном.

Стандартний розчин цинк сульфату концентрації 0,01 М готували розчиненням наважки цинк сульфату у дистильованій воді. Точну концентрацію цинк сульфату у стандартному розчині визначали комплексонометрично.

389

**Результати.** Показано, що іони цинку з розчину цинк сульфату кількісно вилучаються на SRN-SiO<sub>2</sub> з нейтральних та слаболужних водних розчинів, оптимальним є рН 5-7. Як елюент запропоновано розчин хлоридної кислоти 0,1 моль/л об'ємом 10 мл. Тривалість контакту розчин цинк сульфату/SRN-SiO<sub>2</sub> – 15хв.

У результаті проведених досліджень визначено оптимальні умови сорбційно/десорбційного процесу, спираючись на які проведено визначення вмісту цинку у зразках рідкої лікарської форми. Принцип методу полягав у концентруванні іонів Zn(II) методом твердофазної екстракції на кремнеземі, модифікованому групами тіостиламіну. Цинк десорбують з фази твердофазного екстрагента шляхом додавання розчину хлоридної кислоти. Вміст іонів цинку у елюаті визначають спектрофотометричним методом за реакцією з сульфарсазеном. В оптимальних умовах вилучення (рН = 5-7) борна кислота (зразок 1), декаметоксин, метилцелюлоза (зразок 2) не впливають на ступінь вилучення цинку. Отже, можна провести відокремлення і одночасне концентрування катіону цинку на фоні макрокомпонентів зразків.

Результати визначення іонів металів Zn<sup>2+</sup> (у перерахунку на цинк сульфат, моль/л) у зразках рідкої лікарської форми та перевірки правильності методики свідчать про достатню точність і відтворюваність: зразок 1 ( $0,01498 \pm 0,00027$ ) моль/л, зразок 2 – ( $0,01498 \pm 0,00030$ ) моль/л. Відносна похибка середнього значення відповідає вимогам ДФУ і складає: зразок 1 = 1,80%, зразок 2 = 1,98%.

**Висновки.** Досліджено сорбційно/десорбційні процеси вилучення катіонів цинку з рідкої лікарської форми на поверхні кремнезему з ковалентно закріпленими групами пропілтіостиламіну. Запропоновано сорбційно-фотометричну методику кількісного визначення катіонів цинку у рідкій лікарській формі. Проведено валідацію методики.

## АНОТАЦІЯ (Summary).

### DETERMINATION OF ZINC CATION CONTENT IN LIQUID MEDICINAL FORM BY SORPTION-PHOTOMETRIC METHOD

Introduction. More than 20% of the world's population suffers from zinc cation deficiency, which leads to malfunction of internal organs, weakening of immunity, nervous stress, etc. But an excess of zinc cations in the body also causes undesirable consequences, which can manifest themselves in the form of "flu symptoms", disturbances in the work of the gastrointestinal tract. Therefore, control of zinc content in medicinal products and dietary supplements is currently an urgent task. As a rule, quantitative determination of zinc cations requires its separation from trace elements with similar properties. The most promising for these purposes are solid-phase extractants with fixed analytical sulfur- and nitrogen-containing ligands.

The purpose of the study was to develop a technique for the sorption-photometric determination of zinc cations in liquid dosage forms. The objects of the study were the medicinal form "eye drops", which contain zinc sulfate in the amount of 2.5 mg/ml ( $1.5 \cdot 10^{-2}$  mol/l) and silica with immobilized thioethylamine (SRN-SiO<sub>2</sub>), C SRN= 0.62 mmol/g.

Research methods: bibliosematic, sorption-photometric. The dependence of the sorption of zinc cations from zinc sulfate solutions on the acidity of the medium, the desorption of zinc by eluent solutions was studied in the static mode. The concentration of zinc before and after contact with the solid-phase extractant was determined spectrophotometrically by reaction with sulfarsazen.

A standard solution of zinc sulfate with a concentration of 0.01 M was prepared by dissolving a weight of zinc sulfate in distilled water. The exact concentration of zinc sulfate in the standard solution was determined complexometrically.

Research results. It is shown that zinc ions from zinc sulfate solution are quantitatively extracted on SRN-SiO<sub>2</sub> from neutral and weakly alkaline aqueous solutions, the optimal pH is 5-7. A 0.1 mol/l hydrochloric acid solution with a

volume of 10 ml is proposed as an eluent. Contact duration zinc sulfate solution/SRN-SiO<sub>2</sub> -15 min.

As a result of the conducted research, the optimal conditions of the sorption/desorption process were determined, based on which the zinc content in the samples of the liquid dosage form was determined. The principle of the method consisted in the concentration of Zn(II) ions by the method of solid-phase extraction on silica modified with thioethylamine groups. Zinc is desorbed from the phase of the solid-phase extraction agent by adding a solution of hydrochloric acid. The content of zinc ions in the eluate is determined by the spectrophotometric method by reaction with sulfarsazen. In optimal extraction conditions (pH = 5-7), boric acid (sample 1), decamethoxine, methylcellulose (sample 2) do not affect the degree of zinc extraction. Therefore, it is possible to separate and simultaneously concentrate the zinc cation against the background of the macrocomponents of the samples.

The results of the determination of Zn<sup>2+</sup> metal ions (in terms of zinc sulfate, mol/l) in samples of the liquid dosage form and verification of the correctness of the methodology indicate sufficient accuracy and reproducibility: sample 1 (0.01498 ± 0.00027) mol/l, sample 2 - (0.01498 ± 0.00030) mol/l. The relative error of the average value meets the requirements of the State Federal Office of Ukraine and is: sample 1 = 1.80%, sample 2 = 1.98%.

Conclusions. The sorption/desorption processes of extraction of zinc cations from a liquid dosage form on the surface of silica with covalently attached propylthioethylamine groups were investigated. A sorption-photometric method of quantitative determination of zinc cations in liquid medicinal form is proposed. The methodology was validated.