

# **МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Фармацевтичний факультет

Спеціальність – 226 «Фармація, промислова фармація»

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Допущено до захисту  
Протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_\_ від “ \_\_\_\_\_ ” 2023р.

Завідувачка кафедри  
аналітичної, фізичної та колоїдної  
хімії  
Кандидат хімічних наук, доцент  
Зайцева Г.М.

## **ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**Кількісне визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках**

**Виконала:** студентка 5-го курсу, групи  
Ф1А фармацевтичного факультету

**Брославець Вікторія Леонідівна**

**Науковий керівник:**

Професор кафедри аналітичної,  
фізичної та колоїдної хімії, доктор  
педагогічних наук,

**Рева Тетяна Дмитрівна**

**Рецензент:**

Доцент кафедри ліків та лікарської  
токсикології

**Головченко Оксана Іванівна**

**Київ – 2024**

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
Основна частина. Розділ 1. Магній, методи визначення.	7
1.1. Застосування сполук магнію у медицині та фармації.	7
1.2. Фізико-хімічні властивості магній цитрату.	7
1.3. Механізм дії та метаболізм іонів магнію.	8
1.4. Фармакологічні ефекти іонів магнію, побічні ефекти та передозування.	8
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення іонів магнію.	11
1.6. Метод комплексонометрії.	12
Розділ 2. Експериментальна частина.	15
2.1. Матеріали та методи.	15
2.1.1. Мета дослідження.	15
2.1.2. Об`єкти дослідження.	15
2.1.3. Посуд та обладнання.	17
2.1.4. Реактиви.	17
2.1.5. Приготування розчинів.	17
2.1.5.6. Приготування стандартного розчину натрій едетату.	17
2.1.5.7. Приготування розчину індикатора еріохрому чорного Т.	18
2.1.5.8. Приготування амонійного буферного розчину з рН = 10,0	18
2.1.6. Методика та умови комплексонометричного визначення.	18

2.1.7. Пробопідготовка.	18
2.1.8. Кількісне визначення.	19
Розділ 3. Результати та їх обговорення.	20
3.1. Результати кількісного визначення іонів магнію у дієтичних добавках.	20
3.1.1. Перевірка на наявність промахів (грубих похибок).	21
3.1.2. Оцінка правильності визначень.	23
3.1.3. Оцінка відтворюваності результатів.	25
3.2. Часткове визначення валідаційних характеристик.	25
3.2.3. Специфічність методики кількісного визначення.	25
3.2.3. Перевірка робастності методики.	27
Висновки.	29
Список використаних джерел.	30
Додатки.	32
Анотація (Summary).	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ДД – дієтична добавка

ДФУ – державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

НМУ – Національний медичний університеті мені О.О. Богомольця

Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>L, натрій едетат - динатрієва сіль етилендіамінтетраетанової кислоти

GLP – належна лабораторна практика

GMP – належна виробнича практика

ISO – міжнародна організація зі стандартизації

ТЛФ – тверда лікарська форма

ЛЗ – лікарський засіб

г – грам

мл – мілілітр

Т. кип. – температура кипіння

Т. пл. – температура плавлення

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

## ВСТУП

Магній є мікроелементом, який необхідний організму людини для його нормальної роботи та функціонування. З дефіцитом магнію пов'язані серйозні проблеми і нестача цього мікроелементу призводить не тільки до негативних проявів (спазми у м'язах, головний біль і запаморочення, безсоння, втома тощо) а і може дати імпульс розвитку серйозних захворювань[1-2].

До організму людини катіон Магнію потрапляє з продуктами харчування (капуста броколі, авокадо, горіхи, банан, гречана та вівсяна крупи, шпинат тощо) і добова потреба у цьому мікроелементі для жінок 300-320 мг а для чоловіків 350-420 мг. Нестача магнію в організмі може бути пов'язана з неправильним харчуванням, дефіцитом вітамінів групи В, неконтрольованим лікуванням антибіотиками, палінням та зловживанням алкоголю[1-2].

Особливо від браку магнію страждають жінки оскільки це призводить до порушення менструального циклу, нормального перебігу вагітності тощо. При нестачі магнію за порадою лікаря пацієнту слід звернути увагу на додаткові джерела – дієтичні добавки. Але слід пам'ятати, що саме надмірний прийом дієтичних добавок з  $Mg^{2+}$  може бути початком гормонального порушення, призвести до коливання артеріального тиску, порушення роботи з боку шлунково-кишкового тракту і іншим негативним наслідкам. Відповідно, контроль концентрації катіонів  $Mg^{2+}$  у дієтичних добавках є однією з найважливіших задач[1-2].

**Актуальність:** Пошук нових методик кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках.

**Мета:** розробити методику кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках експресними об'ємними методами.

**Завдання:**

1. Проаналізувати літературні джерела щодо застосування лікарських засобів та дієтичних добавок з катіоном Магнію, фізико-хімічні та фармакологічні властивості, механізм дії та метаболізм катіонів Магнію.
2. Проаналізувати методики ідентифікації та кількісного визначення катіонів Магнію.
3. На основі проведених систематичних досліджень розробити методику кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках.
4. Провести часткову валідацію методики комплексонометричного кількісного визначення  $Mg^{2+}$ .

**Методи дослідження:** Метод комплексонометричного титрування, який використовується для кількісного визначення іонів металів у різних препаратах медичного та фармацевтичного значення.

**Апробація результатів дослідження.** Результати роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету, 19-20.12.2023.

**Структура роботи.** Робота представлена на 41 сторінці, додатків -2, рисунків- 2, таблиць- 1.

## Розділ 1. Магній, методи визначення.

У природі, завдяки власній активності, у вільному вигляді магній не існує, зустрічається тільки у сполуках, у вигляді оксиду та солей.

### 1.1 Застосування сполук магнію у медицині та фармації.

$MgO$ . Магній оксид має низьку біодоступність і у шлунку не всмоктується, входить до складу ТЛФ як лужний наповнювач, регулятор рН або зв'язувач надлишкової води (Додаток 1).

У фармакотерапії використовується як дієтична добавка, має проносну дію (Додаток 1).

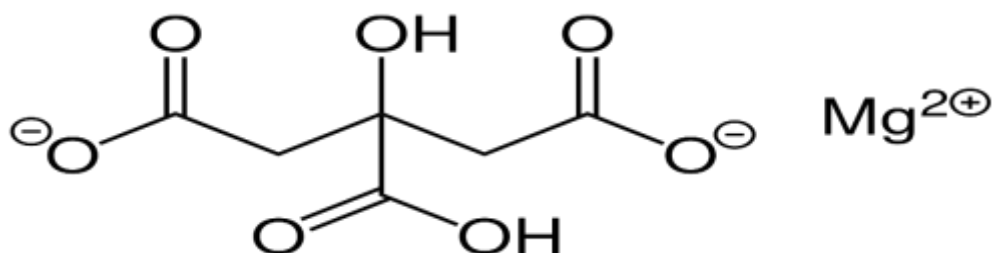
$MgSO_4$ . Магній сульфат. Спазмолітичний, проносний, заспокійливий лікарський засіб (Додаток 1).

$MgCO_3$ . Магній карбонат. Антацидний та в'язучий лікарський засіб (Додаток 1).

До складу дієтичних добавок найчастіше входять солі органічних кислот магнію - цитрат, стеарат, аспартат, гліцинат.

Однією з найціннішою дієтичною добавкою вважають магній цитрат[3].

### 1.2. Фізико-хімічні властивості магній цитрату.



Магнію цитрат, формула сполуки  $C_6H_6O_7Mg$ , є сіллю лимонної кислоти, молярна маса сполуки 214,41г/моль. За фізичними властивостями

це білий порошок, кислий на смак. Розчинність у холодній воді солі повільна, сполука добре розчиняється у гарячій воді. У харчовій промисловості використовується як добавка E 345[3-6].

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

Катіон Магнію бере активну участь у різноманітних біохімічних процесах людського організму, а саме передачі нервових імпульсів, формування ферментів, розслаблення м'язів тощо. Надлишкова концентрація катіонів Магнію, нажаль, веде до негативних наслідків - призводить до гіпермагнемії, а це, відповідно, несе за собою збій у роботі травної системи, стрибкам тиску, порушенню роботи нирок тощо[7].

### **1.4. Фармакологічні ефекти катіонів Магнію, побічні ефекти та передозування.**

При внутрішньому прийомі сполук з солями магнію підтримується енергетичний рівень всього організму, тому, у першу чергу, препарати з магнієм (ЛЗ, ДД) рекомендують при хронічній втомі, нервовому зриві. Крім того, недолік катіонів Магнію в організмі призводить до виводу катіонів Калію. Внутріклітинний магній майже на 90% знаходиться у комплексах з АТФ та нуклеотидами[7].

*Протиаритмічна дія.* У 90% випадків аритмія серця супроводжується нестачею катіонів Магнію та Калію. Магній знижує збудженість кардіоміоцитів, відновлює іонну рівновагу, стабілізує клітинні мембрани і регулює концентрацію катіонів металів (Кальцію, Калію). Кардіопротекторний ефект обумовлений розширенням коронарних артерій, зниженням загального периферичного судинного спротиву та агрегації тромбоцитів[8-13].



*Седативна, анальгетична, протисудомна та гіпотензивна дія.* Магній регулює кальцієві канали у клітинних мембранах, гальмує збільшену притоку катіонів Кальцію у клітину оскільки при надлишковому високому рівні кальцію клітина приходиться у стан функціональної гіперактивності, тому кальцій збільшує скорочення м'язів, а магній м'язи розслабляє, гальмує надлишкові периферійні нервові імпульси і знижує больові прояви. Магній знижує кількість ацетилхоліну у периферичній та центральній нервових системах, розслабляє мускулатуру і знижує артеріальний тиск[8-13].

*Снодійна дія.* Допомагає виробляти мелатонін, що підвищує якість сну [8-13].

*Антидепресивна дія.* Магній приймає участь у синтезі усіх нейропептидів, які впливають на емоційний стан. При стресових станах, надмірних фізичних навантаженнях магній у величезних кількостях виводиться з організму з сечею, чому сприяють гормони стресу – адреналін і кортизол, між тим магній потрібен наднирникам для синтезу гормонів, у тому числі і кортизолу[8-13].

*При мігрені.* Діє як профілактичний засіб оскільки приймає участь у синтезі серотоніну, який, у свою чергу, приймає участь у регуляції судинного тону[8-13].

*При цукровому діабеті II типу* катіон Магнію покращує роботу інсуліну, підтримуючи секрецію інсуліну з підшлункової залози. Дослідження вказують, що недолік магнію погіршує рівень глюкози у крові у хворих на діабет II типу[8-13].

*Протиартритна протиостеопорозна дія.* Катіон Магнію регулює метаболізм кісткової тканини, забезпечує при цьому міцність та гнучкість кістки завдяки тому що є антагоністом катіону Кальцію[8-13].

*Токолітична дія.* Магній посилює кровотік у матці в результаті розширення її судин і, відповідно, зменшує патологічно збільшений тонус м'язів матки, знижує ризик передчасних пологів та еклампсію[8-13].

*Проносна дія.* Посилює перистальтику кишечника, завдяки поганому всмоктуванню створює у кишечнику високий осмотичний тиск і визиває дефекацію[8-13].

*Жовчогінна дія.* Магній визиває рефлекторну дію на рецептори слизової оболонки дванадцяти палої кішки[8-13].

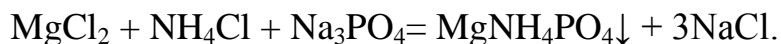
*Діуретична дія.* Катіон Магнію підтримує солеподібні речовини сечі у розчиненому стані, гальмує їх осадження. Гальмує каменеутворення у нирках. Є антидотом при отруєнні важкими металами[8-13].

*Зберігає молодість.* При нестачі катіонів Магнію прискорюються темпи старіння організму оскільки магній приймає участь у синтезі білків та ДНК, стабілізації ДНК, РНК, рибосом. Забезпечує процес синтезу колагену[8-13].

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

Ідентифікувати катіон  $Mg^{2+}$  можна різноманітними реакціями[14, 15-17]:

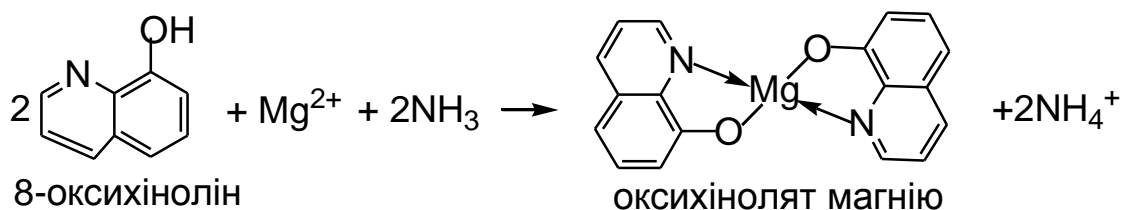
1. Утворенням білого осаду при взаємодії розчинної солі магнію з  $Na_3PO_4$  у амонійному середовищі:



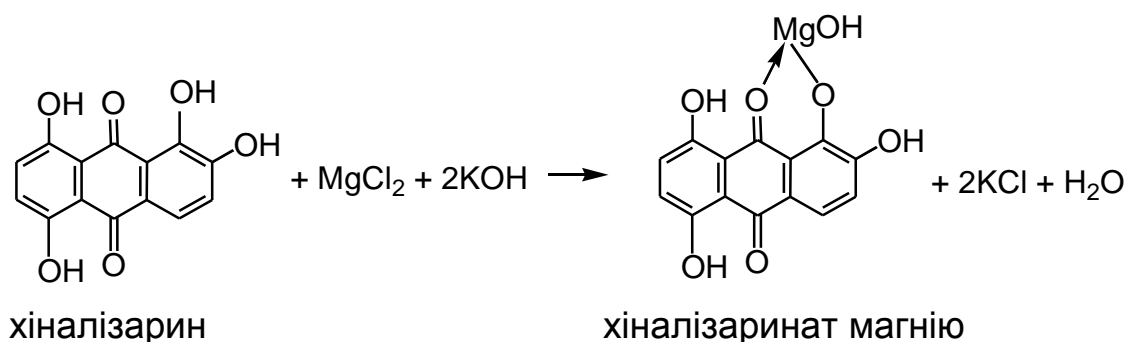
Осад подвійної солі магнію фосфату розчиняється у сильних кислотах та у розведених етановій кислоті:



2. Реакцією з 8-оксихіноліном ідентифікують катіони Магнію по появі жовто-зеленого осаду:



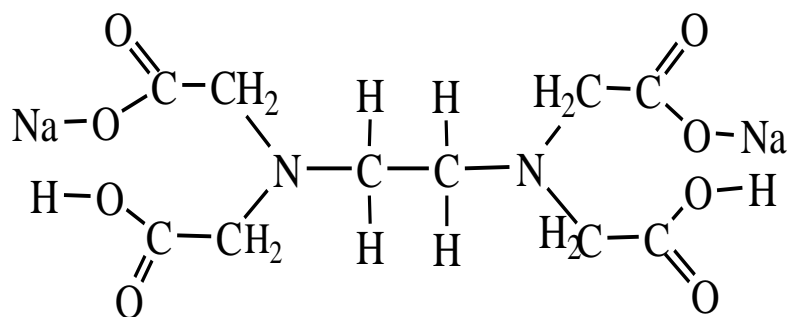
3. Реакцією з хіналізарином у лужному середовищі ідентифікують катіони Магнію по появі осаду синього кольору:



## 1.6. Метод комплексонометрії.

Комплексонометрія є методом об'ємного аналізу, де робочим розчином (стандартом, титрантом) використовують поліамінокарбонові кислоти [15-17 Додаток 2].

Найбільш розповсюдженим видом комплексонометрії є трилонометрія (робочий стандартний розчин - динатрієва сіль етилендіамінтетраетанової кислоти, натрію едетат, торгова назва цієї сполуки Трилон Б):

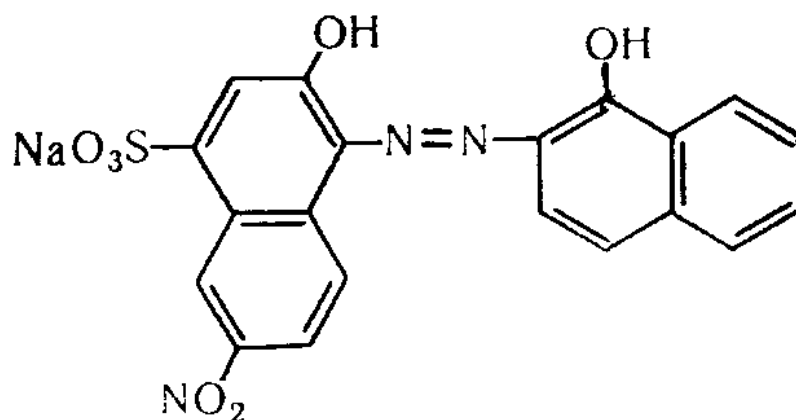


Натрію едетат (в залежності від рН середовища) утворює міцні комплекси з багатьма іонами металів, тому метод є найбільш розповсюджений в аналітичній та фармацевтичній практиці.

Незалежно від заряду катіона натрію едетат завжди реагує з 1 моль металу, утворюючи комплекси різної міцності. Найбільшу стійкість мають комплекси з чотирьохзарядним іоном металу.

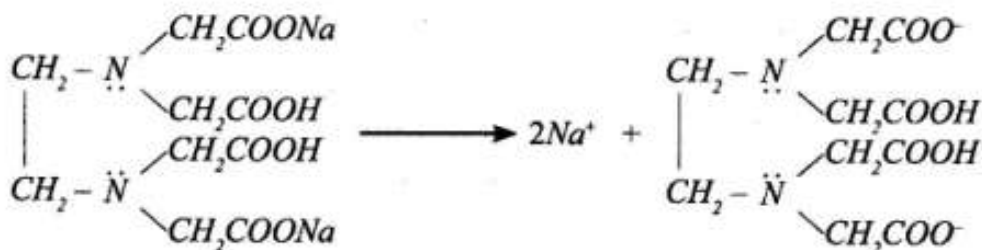
При утворенні комплексної сполуки Трилон Б-метал завжди рН середовища знижується, тому титрування проводять при постійному значенні рН середовища, яке може підтримуватись буферним розчином. Кінець титрування (точку еквівалентності) встановлюють за допомогою металіндикаторів.

Одним з найрозповсюджених металіндикаторів є органічна сполука, яка має тривіальну назву *кислотний хром чорний спеціальний*, або *еріохром чорний Т*:

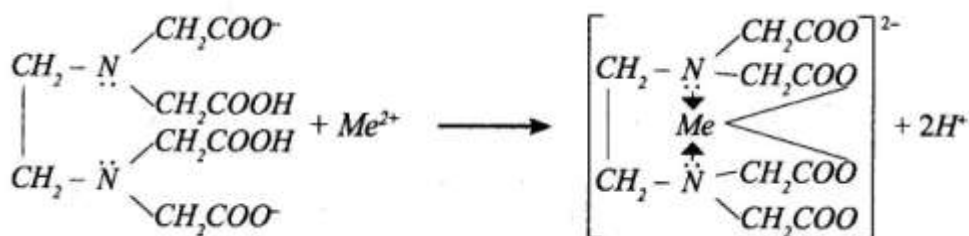


У методі застосовують і інші індикатори.

Реакція комплексоутворення іде через стадію дисоціації солі на катіон Натрію та кислотний залишок:



Комплексоутворення, наприклад, з іоном, який має заряд 2+ відбувається за схемою:



При комплексонометричному титруванні до досліджуваного розчину додають металіндикатор, який утворює комплексну сполуку з іонами досліджуваного металу. Комплекс має певне забарвлення (червоний, винний,

жовтий тощо). На початку титрування утворюється більш стійкий комплекс аналізованого металу з натрій едетатом, комплекс металіндикатор-аналізований метал руйнується. Аналізований комплекс метал-едетат безбарвний, тому у точці еквівалентності розчин забарвлюється у колір вільного металіндикатора. Металіндикатори, як правило, є нестійкими речовинами у водному розчині, тому готують з них, так звані «сухі розчини» (суміш металіндикатору з кристалічними натрій хлоридом або калій хлоридом).

Метод має достатньо високу чутливість (до  $10^{-3}$  моль/л ) завдяки специфічності індикаторів та міцності комплексних сполук.

## **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.**

При розробці та апробації методики кількісного визначення катіонів Магнію слід звертати увагу на склад ДД, оскільки до складу ДД часто входять солі кальцію і присутність катіонів Кальцію може заважати визначенню[17].

#### **2.1.1. Мета дослідження.**

Метою дослідження була розробка та опрацювання методики кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках методом комплексонометричного титрування.

#### **2.1.2. Об'єкти дослідження.**

Для розробки та апробації методики кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках (ДД) було обрано дієтичні добавки Магній цитрат торгової марки Now Foods (Зразок 1) та Магній цитрат торгової марки Solgar (Зразок 2), Рис.1.:

- 1) Магній цитрат, NowFoods , Зразок 1.

Склад: Магнію цитрат - 200мг, целюлоза, кислота стеаринова, кроскармеллоза натрій.

- 2) Магній цитрат, Solgar, Зразок 2.

Склад: Магнію цитрат — 1312,5 мг (еквівалентно 200 мг магнію).

Наявність та концентрація у складі ДД магнію указана в інструкціях для застосування.

Магній цитрат, Now Foods, Зразок 1

Магній цитрат, Solgar, Зразок 2



Рис.1. Об'єкти дослідження.

### **2.1.3. Посуд та обладнання.**

1. Мірні колби і піпетки класу точності А.
2. Бюретка з краном на 25 мл.
3. Лабораторні терези.

### **2.1.4. Реактиви.**

1. Стандарт титр натрій едетат 0,1 моль/л.
2. Кислота хлоридна 0,1 моль/л.
3. Амоній хлорид х.ч.
4. Концентрований  $\text{NH}_3$  (приблизно 30%).
5. Металіндикатор еріохром чорний Т.
6. Вода бідистильована.
7. Кристалічний натрій хлорид.



### **2.1.5. Приготування розчинів.**

#### **2.1.5.6. Приготування стандартного розчину натрій едетату.**

Натрій едетат є гігроскопічною сполукою. Готувати розчин для роботи можна безпосередньо перед титруванням: зважують потрібну наважку та розчиняють її у мірній колбі. Потім розчин приготованого розчину стандартизують за стандартними речовинами Zn, ZnO, CaCO<sub>3</sub> або за стандартними розчинами ZnSO<sub>4</sub> або MgSO<sub>4</sub>

У нашій роботі ми використовували ампулу зі стандарт титром (фіксанал) з концентрацією натрій едетату 1 моль/л. Зміст колби фіксаналу розчиняють у 1 л дистильованої води.

#### **2.1.5.7. Приготування розчину металіндикатора еріохрому чорного Т.**

На лабораторних терезах зважують 0,5 г еріохрому чорного Т та 50 г кристалічного натрій хлориду. Ретельно розтирають суміш у порцеляновій ступці, зберігають у хімічному посуді з темного скла.

#### **2.1.5.8. Приготування амонійного буферного розчину з рН = 10,0.**

На лабораторних терезах зважують 20 г солі NH<sub>4</sub>Cl, розчиняють у 100 мл води. До розчину додають 100 мл концентрованого розчину NH<sub>3</sub>, ретельно перемішують і доводять суміш до 1 л дистильованою водою.

### **2.1.6. Методика та умови комплексометричного визначення.**

Після процедури пробопідготовки у контактну колбу для титрування відміряють 5 мл аналізованого розчину, до аліквоти додають 5 мл

приготованого амонійного буферного розчину (п.2.1.5.8.), декілька кристалів металіндикатора (п. 2.1.5.7.) і титрують приготованим стандартним розчином натрій едетату методом прямого титрування до зміни кольору з винно-червоного на синій.

Для одержання достовірних результатів титрування повторюють п'ять разів.

#### **2.1.7. Пробопідготовка.**

Таблетку (кожну окремо) дієтичної добавки розчиняють у 100 мл HCl концентрації 0,1 моль/л, струшують, при необхідності фільтрують декілька разів.

#### **2.1.8. Кількісне визначення.**

В основі комплексометрії, так як і в основі інших методів титриметричного аналізу, лежить закон еквівалентів. Молярну концентрацію катіонів Магнію розраховують за стандартними формулами об'ємних методів дослідження. Особливість у розрахунках заключається у тому, що 1 моль натрій едетату завжди реагує з одним моль металу, тому фактор еквівалентності залежить від заряду катіона.

### Розділ 3. Результати та їх обговорення.

#### 3.1. Результати кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках.

У результаті проведеного прямого комплексонометричного титрування концентрація катіонів Магнію була визначена у Зразках 1 та 2 (Таблиця 1):

Таблиця 1. Кількісне визначення катіонів Магнію у Зразку 1 та Зразку 2:

№	Концентрація іонів Mg <sup>2+</sup> , мг	
	Зразок 1	Зразок 2
1	194,5	200,5
2	195,5	202,2
3	194,9	198,5
4	197,4	197,8
5	197,2	197,3
Середнє значення	195,9	199,3

Наявність та концентрація магнію у складі ДД (Зразків 1 та 2) указана в інструкціях для застосування.

Для наочності на Рис.2 наведено результати титрування та візуальне визначення точки еквівалентності.

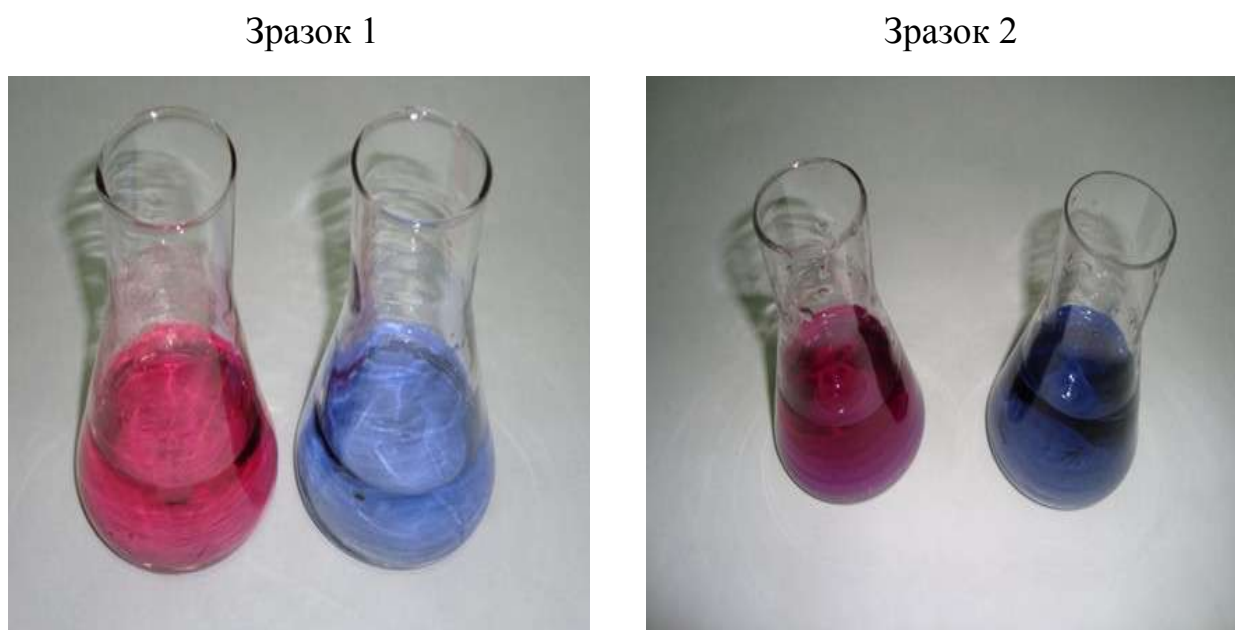


Рис. 2. Візуальне визначення точки еквівалентності.

### 3.1.1. Перевірка на наявність промахів (грубих похибок).

*Опис процедури.*

Перевірка однорідності вибірок, малих за обсягом ( $n \leq 10$ ), здійснюється без попереднього обчислення статистичних характеристик [18-19]. Із цією метою вибірка має бути упорядкована у порядку зростання (від найменшого до найбільшого значення) та подана у вигляді:

$$x_1; x_2; \dots x_i; \dots x_{n-1}; x_n.$$

Крайні варіанти вибірки (мінімальне і максимальне значення) передбачаються такими, що випадають, тобто промахами. Для них розраховують критерій  $Q$ . Якщо крайні варіанти вибірки не є грубими похибками, то і значення, що знаходяться між ними, теж не є грубими похибками.

Значення критерію  $Q$  розраховують виходячи зі значення розмаху варіювання  $R$ :

$$R = \begin{cases} |x_1 - x_n| & \text{для } n = 3 \dots 7 \\ |x_1 - x_{n-1}| & \text{для } n = 8 \dots 10 \end{cases}$$
$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R},$$
$$Q_n = \frac{|x_n - x_{n-1}|}{R},$$

де  $Q_1$  – значення критерію  $Q$  для найменшого значення вибірки,  $Q_n$  – значення критерію  $Q$  для найбільшого значення вибірки.

Розрахована величина  $Q$  порівнюється з контрольним значенням критерію при даній довірчій ймовірності. Наприклад, контрольне значення критерію для вибірки із 5 варіантів при довірчій ймовірності 95% становить 0,64.

Вибірка вважається однорідною, якщо розраховані значення  $Q_1$  та  $Q_n$  не перевищують табличне значення критерію. Це свідчить про те, що вибірка не обтяжена грубими похибками [18-19].

Вибірка вважається неоднорідною, якщо хоча б одне з розрахованих значень  $Q_1$  чи  $Q_n$  є більшим за табличне значення критерію. У цьому випадку варіанти  $x_1$  та/або  $x_n$  відкидаються, і ми отримуємо нову вибірку меншого обсягу. Для одержаної вибірки зменшеного обсягу виконують новий цикл обчислень за рівняннями з метою перевірки її однорідності.

*Розрахунки.*

*Зразок 1*

Чи є мінімальне число 194,5 промахом?

$$R = 197,4 - 194,5 = 2,9$$

$$Q = \frac{194,9 - 194,5}{2,9} = 0,14$$

$$Q_{\text{табл}} (P = 0,95) = 0,64$$

Мінімальне число 194,5 не є промахом.

Чи є максимальне число 197,4 промахом?

$$Q = \frac{197,4 - 197,2}{2,9} = 0,069$$

$$Q_{\text{табл}} (P = 0,95) = 0,64$$

Максимальне число 197,4 не є промахом.

Отже, результати визначення концентрації катіонів Магнію у зразку 1 промахів не містять.

*Зразок 2.*

$$R = 202,2 - 197,3 = 4,9$$

Чи є мінімальне значення 197,3 промахом?

$$Q = \frac{197,8 - 197,3}{4,9} = 0,10$$

$$Q_{\text{табл}} (P = 0,95) = 0,64$$

Мінімальне число 197,3 не є промахом.

Чи є максимальне значення 202,2 промахом?

$$Q = \frac{202,2 - 200,5}{4,9} = 0,35$$

$$Q_{\text{табл}} (P = 0,95) = 0,64$$

Максимальне значення 202,2 не є промахом.

Отже, результати визначення концентрації катіонів Магнію у зразку 2 промахів не містять.

### **3.1.2. Оцінка правильності визначень.**

*Опис процедури.*

Якщо справжнє значення певного аналітичного сигналу належить довірчому інтервалу, то вважають, що відмінність середнього результату від справжнього значення обумовлена лише випадковими похибками, а систематична похибка відсутня (або менша за величиною від випадкової). Іншими словами можна сказати так: якщо справжнє значення шуканої величини знаходиться у межах довірчого інтервалу, то використаний метод не містить систематичної помилки[18-19].

*Розрахунок довірчого інтервалу.*

*Довірчий інтервал* – інтервал значень, у якому перебуває справжнє значення аналітичного сигналу із певним значенням статистичної надійності  $P$  (зазвичай 95 %). Довірчий інтервал характеризує ступінь невизначеності наших знань про справжнє значення  $\mu$  досліджуваної величини  $A$ .

Довірчий інтервал обчислюють за формулою:

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

де  $\bar{x}$  – середнє значення вибірки,  $s$  – стандартне відхилення,  $n$  – обсяг вибірки,  $t_{P,v}$  – коефіцієнт Стьюдента або  $t$ -критерій,  $\Delta_{\bar{x}}$  – напівширина довірчого інтервалу.

*Розрахунки.*

*Зразок 1*

середнє значення – 195,9

стандартне відхилення – 1,33

критерій Стьюдента ( $P = 0,95$ ) = 2,7764

$$195,9 \pm 2,7764 * \frac{1,33}{\sqrt{5}} = 195,9 \pm 1,65$$

Дійсне значення вмісту катіонів Магнію (200мг) не знаходиться у межах довірчого інтервалу, тому дані результати не можна вважати правильними, вони занижені.

Результати визначення концентрації іонів магнію у зразку 1 містять систематичну похибку. Відносна величина систематичної похибки складає:  $(200-195,9)/200 = 0,0205 = 2,05\%$ .

Систематичну похибку ми пов'язуємо з похибками Дослідника у календарний день (особиста похибка).

*Зразок 2*

середнє значення – 199,3

стандартне відхилення – 2,04

критерій Стьюдента ( $P = 0,95$ ) = 2,7764

$$199,3 \pm 2,7764 * \frac{2,04}{\sqrt{5}} = 199,3 \pm 2,53$$

Дійсне значення вмісту катіонів Магнію (200мг) знаходиться у межах довірчого інтервалу, тому дані результати можна вважати правильними.

### 3.1.3. Оцінка відтворюваності результатів.

*Визначення стандартного відхилення RSD %.*

За умовами ДФУ відносне стандартне відхилення RSD % не повинно перевищувати 2%. Визначаємо цей показник за формулою:

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

$$s_r^2 = \frac{s^2}{\bar{x}^2},$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}},$$

*Зразок 1*

$$RSD = (1,33 / 195,9) \cdot 100\% = 0,68\%$$

*Зразок 2*

$$RSD = (2,04 / 199,3) \cdot 100\% = 1,02\%$$

Відповідно, відтворюваність результатів визначення концентрації катіонів Магнію у Зразку 1 та у Зразку 2 досить висока.

## 3.2. Часткове визначення валідаційних характеристик.

Валідація – це експертна оцінка або експертний доказ того, що запропонована методика, метод, виробництво тощо можуть бути втілені у життя, їх використання веде до очікуваних результатів і не заперечує міжнародним практикам GLP, GMP та ISO[18-19].

### 3.2.1. Специфічність методики кількісного визначення.

Специфічністю називають здатність визначати речовину (молекули, іони, функціональні групи, у нашому випадку катіони Магнію ) у присутності інших речовин або домішок.

Методика кількісного визначення методом комплексонометрії катіонів Магнію була безпосередньо розроблена та опрацьована на ДД, тому



результати ми порівнювали зі складом діючої речовини, яка зазначена в інструкціях для застосування.

Аналіз результатів Таблиці 1 дозволяє зробити висновок про специфічність запропонованої методики.

### 3.2.2. Перевірка робасності методики.

Оцінку робасності проводять на стадії розробки методики з урахуванням типу методики, що розробляється. Ця оцінка має довести надійність результатів аналізу при невеликих змінах параметрів методики. У нашому випадку робасність перевіряли за допомогою стандарту з іншої хімічної партії. Нижчезазначені результати дозволяють стверджувати про задовільну робасність оскільки одержані результати корелюють між собою і майже не відрізняються:

Зразок 1

	Стандарт 1	Стандарт 2	Критерій
	Вміст катіонів Магнію, мг		(різниця значень, %)
1	194,5	199,1	Не більше 2,0
2	195,5	196,7	
3	194,9	197,8	
4	197,4	200,4	
5	197,2	198,7	
Середнє значення	195,9	198,5	

## Зразок 2

	Стандарт 1	Стандарт 2	Критерій
	Вміст катіонів Магнію, мг		(різниця значень, %)
1	200,5	197,3	Не більше 2,0
2	202,2	196,2	
3	198,5	197,3	
4	197,8	197,2	
5	197,3	201,1	
Середнє значення	199,3	197,8	

## ВИСНОВКИ

- Проаналізовано літературні джерела щодо використання дієтичних добавок, які містять катіони Магнію, фізико-хімічні та фармакологічні властивості катіонів Магнію, механізм дії та метаболізм катіонів Магнію.
- На основі проведених бібліосемантичних досліджень було запропоновано та апробовано методику кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках.
- Проведена часткова валідація розробленої методики за специфічністю та правильністю. Встановлено, що валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ, що свідчить про те, що дану методику можна використовувати для кількісного визначення катіонів Магнію у дієтичних добавках.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. <https://uk.wikipedia.org/wiki/Магній>.
2. [https://uk.wikipedia.org/wiki/Магній\\_сульфат](https://uk.wikipedia.org/wiki/Магній_сульфат)
3. [https://uk.wikipedia.org/wiki/Магній\\_цитрат](https://uk.wikipedia.org/wiki/Магній_цитрат)
4. Song, KiHwan; Suh, WuSeok; Jeong, JinSik; Kim, DongSik; Kim, SangWoo; Kwak, DongMin; Hwang, JongSeong; Kim, HyunJin та ін. (October 2014). [EffectivenessofSodiumPicosulfate/MagnesiumCitrate \(PICO\) forColonoscopyPreparation](#). *AnnalsofColoproctology* **30** (5): 222–227.
5. [MagnesiumCitrate](#). WebMD. Процитовано 31 серпня 2017.
6. [Magnesium](#). *ods.od.nih.gov*. OfficeofDietarySupplements, [NationalInstitutesofHealth](#).
7. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>
8. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, ГремГендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак К,юн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.- К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.

13. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.

14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. в 3 т. Т.1. 1128 с.European Pharmacopoeia. 7.0.– P. 2297 – 2299.

15. Аналітична хімія / В.В. Болотов, О.М. Свєчнікова, С.В. Колісник та ін. — Х., 2004; ДФУ. — Х., 2001.

16. Дей, Р., Андервуд, А. (1989). *Кількісна аналітична хімія*. (п'яте видання). PEARSONPrenticeHall.

17. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.

18. 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.

19. 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 Державної фармакопеї України (друге видання)

#### Магнію хлорид гексагідрат

#### МАГНІЮ ХЛОРИД ГЕКСАГІДРАТ

#### Magnesii chloridum hexahydricum

#### MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE

**MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O** М.м. 203.3  
[7791-18-6]

*Вміст:* не менше 98.0 % і не більше 101.0 % MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Безбарвні кристали. Гігроскопічний.

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

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Субстанція має відповідати вимогам щодо вмісту води як зазначено в розділі «Випробування».

**B.** Субстанція дає реакцію (а) на хлориди (2.3.1).

**C.** Субстанція дає реакцію на магній (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 10.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P*, приготованій із води дистильованої *P*, і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

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

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

**Кислотність або лужність.** До 5 мл розчину S додають 0.05 мл фенолового червоного розчину *P*; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.3 мл 0.01 *M* розчину хлористоводневої кислоти або 0.01 *M* розчину натрію гідроксиду.

**Броміди.** Не більше 0.05 % (500 ppm).

2.0 мл розчину S доводять водою *P* до об'єму 10.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 4.0 мл води *P*, 2.0 мл фенолового червоного розчину *P3*, 1.0 мл розчину хлораміну *P2* і відразу перемішують. Точно через 2 хв додають 0.30 мл 0.1 *M* розчину натрію тіосульфату, перемішують і доводять об'єм розчину водою *P* до 10.0 мл. Оптична густина (2.2.25) одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 590 нм,

із використанням води *P* як компенсаційної рідини, не має перевищувати оптичну густина еталона, приготованого паралельно із випробовуваним розчином із використанням 5.0 мл розчину 3 мг/л калію броміду *P*.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.01 % (100 ppm). Випробування проводять, використовуючи розчин S.

**Алюміній (2.4.17).** Не більше 0.0001 % (1 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу, гемодіалізу або гемофільтрації.

**Розчин випробовуваної субстанції.** 4 г субстанції розчиняють у 100 мл води *P* і додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P*.

**Розчин порівняння.** Суміш 2 мл алюмінію еталонного розчину (2 ppm Al) *P*, 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P* і 98 мл води *P*.

**Холостий розчин.** Суміш 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 *P* і 100 мл води *P*.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.1 %.

1 мл розчину S доводять водою дистильованою *P* до об'єму 15 мл.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.001 % (10 ppm). Випробування проводять, використовуючи розчин S.

**Калій.** Не більше 0.05 % (500 ppm), якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування.

**Атомно-емісійна спектроскопія (2.2.22, метод I).**

**Випробовуваний розчин.** 1.00 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

**Розчини порівняння.** Готують відповідними розведеннями водою *P* розчину, приготованого таким чином: 1.144 г калію хлориду *P*, попередньо висушеного при температурі (100-105) °C протягом 3 год, розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 1000.0 мл (600 мкг/мл *K*).

**Довжина хвилі:** 766.5 нм.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0.001 % (10 ppm).

12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (1 ppm *Pb*) *P*.

**Вода (2.5.12).** Від 51.0 % до 55.0 %. Визначення проводять із 50.0 мг субстанції.

## Магнію сульфат гептагідрат

### ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ

Розділ містить інформацію про показники, які вважаються суттєвими при контролі субстанції, що використовується як допоміжна речовина (Розділ 5.15). Даний розділ не є обов'язковою частиною монографії та не є необхідним для перевірки субстанції на відповідність монографії. Контроль наведених нижче показників, однак, може сприяти підвищенню якості (за рахунок покращення відтворюваності процесу виробництва) та ефективності лікарського засобу при застосуванні. Зазначені нижче методи контролю є підходящими, але можуть бути застосовані інші методи. Якщо наводяться значення певних показників, має бути наданий метод контролю.

Наведені нижче показники можуть бути суттєвими для магнію оксиду легкого, що використовується як наповнювач для твердих лікарських засобів для орального застосування.

Розподіл частинок за розміром (2.9.31 або 2.9.38).

Насипна густина та густина після усадки (2.9.34).

## МАГНІЮ СУЛЬФАТ ГЕПТАГІДРАТ

### Magnesii sulfas heptahydricus

#### MAGNESIUM SULPHATE HEPTAHYDRATE

MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O  
[10034-99-8]

М.м. 246.5

Вміст: не менше 99.0 % і не більше 100.5 %, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або блискучі безбарвні кристали.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді Р, дуже легко розчинний у киплячій воді Р, практично не розчинний в етанолі (96 %) Р.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Субстанція дає реакції на сульфати (2.3.1).

В. Субстанція дає реакцію на магній (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у воді 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.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл розчину S додають 0.05 мл фенолового червоного розчину Р; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.2 мл 0.01 М розчину хлористоводневої кислоти або 0.01 М розчину натрію гідроксиду.

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

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

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 0.5 г субстанції мають витримувати випробування на арсен.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.002 % (20 ppm).

5 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 10 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.001 % (10 ppm).

12 мл розчину S мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) Р.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Від 48.0 % до 52.0 %. 0.500 г субстанції сушать при температурі (110-120) °С протягом 1 год, потім при температурі 400 °С до постійної маси.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.450 г субстанції розчиняють у 100 мл води Р і проводять комплексометричне титрування магнію (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину натрію едетату відповідає 12.04 мг MgSO<sub>4</sub>.



## МАГНІЮ ОКСИД ЛЕГКИЙ

## Magnesii oxydum leve

## MAGNESIUM OXIDE, LIGHT

MgO М.м. 40.30  
[1309-48-4]

*Вміст:* не менше 98,0 % і не більше 100,5 % MgO, у перерахунку на прожарену речовину.

## ВЛАСТИВОСТІ

*Опис.* Дрібний аморфний порошок білого або майже білого кольору.

*Розчинність.* Практично не розчинний у воді Р.

Розчиняється у розведених кислотах, у більшості випадків зі слабким виділенням бульбашок газу.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Насипна густина (2.9.34). Не менше 0,15 г/мл.

**B.** Близько 15 мг субстанції розчиняють у 2 мл азотної кислоти розведеної Р і нейтралізують натрію гідроксиду розчином розведеним Р. Одержаний розчин дає реакцію на магній (2.3.1).

**C.** Субстанція має витримувати вимоги щодо втрати в масі при прожарюванні як зазначено в розділі «Випробування».

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 5,0 г субстанції розчиняють у суміші 30 мл води дистильованої Р і 70 мл оцтової кислоти Р, кип'яють протягом 2 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину оцтовою кислотою розведеною Р до 100 мл. Одержаний розчин фільтрують, якщо необхідно, крізь попередньо прожарений і зважений фарфоровий або кварцовий фільтр-тигель необхідної пористості для одержання прозорого фільтрату.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон В<sub>1</sub>.

**Розчинні речовини.** Не більше 2,0 %.

До 2,00 г субстанції додають 100 мл води Р і кип'яють протягом 5 хв. Гарячу суміш фільтрують крізь скляний фільтр (40) (2.1.2), охолоджують і доводять об'єм розчину водою Р до 100 мл. 50 мл одержаного розчину упарюють насухо та висушують при температурі

(100–105) °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 20 мг.

**Речовини, не розчинні в оцтовій кислоті.** Не більше 0,1 %. Маса сухого залишку, одержаного при приготуванні розчину S, промитого, висушеного та прожареного при температурі (600 ± 50) °С не має перевищувати 5 мг.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0,15 %.

0,7 мл розчину S доводять водою Р до об'єму 15 мл.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 1,0 %.

0,3 мл розчину S доводять водою дистильованою Р до об'єму 15 мл.

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0,0004 % (4 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 1,5 %.

1,3 мл розчину S доводять водою дистильованою Р до об'єму 150 мл. 15 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0,1 %.

50 мг субстанції розчиняють у 5 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р і доводять об'єм розчину водою Р до 10 мл. 2 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 10 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0,003 % (30 ppm).

До 20 мл розчину S додають 15 мл хлористоводневої кислоти Р1, 25 мл метилізобутилкетону Р і струшують протягом 2 хв. Після розподілу фаз водний шар упарюють насухо, залишок розчиняють в 1,5 мл оцтової кислоти Р і доводять водою Р до об'єму 30 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) Р.

**Втрата в масі при прожарюванні.** Не більше 8,0 %. Визначення проводять з 1,00 г субстанції при температурі (900 ± 25) °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0,320 г субстанції розчиняють у 20 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р, доводять об'єм розчину водою Р до 100,0 мл і, використовуючи 20,0 мл одержаного розчину, проводять комплексометричне титрування магнію (2.5.11).

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 4,030 мг MgO.

## ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 5,0 г субстанції розчиняють у суміші 30 мл *води дистильованої P* і 70 мл *оцтової кислоти P*, кип'ятять протягом 2 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину *оцтовою кислотою розведеною P* до 100 мл. Одержаний розчин фільтрують, якщо необхідно, крізь попередньо прожарений і зважений фарфоровий або кварцовий фільтр-тигель необхідної пористості для одержання прозорого фільтрату.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон В<sub>1</sub>.

**Розчинні речовини.** Не більше 2,0 %.

До 2,00 г субстанції додають 100 мл *води P* і кип'ятять протягом 5 хв. Гарячу суміш фільтрують крізь скляний фільтр (40) (2.1.2), охолоджують і доводять об'єм розчину *водою P* до 100 мл. 50 мл одержаного розчину упарюють насухо та висушують при температурі від 100 °С до 105 °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 20 мг.

**Речовини, не розчинні в оцтовій кислоті.** Не більше 0,1 %. Маса сухого залишку, одержаного при приготуванні розчину S, промитого, висушеного та прожареного при температурі (600 ± 50) °С не має перевищувати 5 мг.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0,1 %.

1 мл розчину S доводять *водою P* до об'єму 15 мл.

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 1,0 %.

0,3 мл розчину S доводять *водою дистильованою P* до об'єму 15 мл.

**Арсен (2.4.2, метод A).** Не більше 0,0004 % (4 ppm). 5 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 1,5 %.

1,3 мл розчину S доводять *водою дистильованою P* до об'єму 150 мл. 15 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0,07 %.

0,15 г субстанції розчиняють у 5 мл *хлористоводневої кислоти розведеної P* і доводять об'єм розчину *водою P* до 10 мл. 1 мл одержаного розчину доводять *водою P* до об'єму 10 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод A).** Не більше 0,003 % (30 ppm).

До 20 мл розчину S додають 15 мл *хлористоводневої кислоти P1*, 25 мл *метилізобутилкетону P* і струшують протягом 2 хв. Після розподілу фаз водний шар упарюють насухо, залишок розчиняють в 1 мл

*оцтової кислоти P* і доводять *водою P* до об'єму 30 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням *свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) P*.

**Втрата в масі при прожарюванні.** Не більше 8,0 %. Визначення проводять з 1,00 г субстанції при температурі (900 ± 25) °С.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0,320 г субстанції розчиняють у 20 мл *хлористоводневої кислоти розведеної P*, доводять об'єм розчину *водою P* до 100,0 мл і, використовуючи 20,0 мл одержаного розчину, проводять комплексометричне титрування магнію (2.5.11).

1 мл 0,1 M розчину *натрію едетату* відповідає 4,030 мг MgO.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ, ШО ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ

*Розділ містить інформацію про показники, які вважаються суттєвими при контролі субстанції, що використовується як допоміжна речовина (Розділ 5.15). Даний розділ не є обов'язковою частиною монографії та не є необхідним для перевірки субстанції на відповідність монографії. Контроль наведених нижче показників, однак, може сприяти підвищенню якості (за рахунок покращення відтворюваності процесу виробництва) та ефективності лікарського засобу при застосуванні. Зазначені нижче методи контролю є підходящими, але можуть бути застосовані інші методи. Якщо наводяться значення певних показників, має бути наданий метод контролю.*

*Наведені нижче показники можуть бути суттєвими для магнію оксиду важкого, що використовується як наповнювач для твердих лікарських засобів для орального застосування.*

**Розподіл частинок за розміром (2.9.31 або 2.9.38).**

**Найвища густина та густина після усадки (2.9.34).**

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ррт). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.75 %.

2.6 мл розчину S доводять водою дистильованою Р до об'єму 150 мл. 15 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.04 % (400 ррт).

0.1 г субстанції розчиняють у 3 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р і доводять об'єм розчину водою Р до 10 мл. 2.5 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 10 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ррт).

До 20 мл розчину S додають 15 мл хлористоводневої кислоти Р1, струшують із 25 мл метилізобутилкетону Р протягом 2 хв. Після розділення фаз нижній водний шар упарюють насухо, залишок розчиняють в 1 мл оцтової кислоти Р і доводять водою Р до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (1 ррт Рв) Р.

#### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у суміші 2 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р і 20 мл води Р і проводять комплексометричне титрування магнію (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину натрію едтату відповідає 4.030 мг MgO.

#### ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ

Розділ містить інформацію про показники, які вважаються суттєвими при контролі субстанції, що використовується як допоміжна речовина (Розділ 5.15). Деякі показники, описані у даному розділі, можуть бути наявними в основній частині монографії, тому що вони є основними показниками якості. У цьому разі у даному розділі надається перехресне посилання на випробування в основній частині монографії. Контроль наведених нижче показників може сприяти підвищенню якості (за рахунок покращення відтворюваності процесу виробництва) та ефективності лікарського засобу при застосуванні. Зазначені нижче методи контролю є підходящими, але можуть бути застосовані інші методи. Якщо наводяться значення певних показників, має бути наданий метод контролю.

Наведені нижче показники можуть бути суттєвими для магнію карбонату легкого, що використовують

як наповнювач у виробництві оральних твердих лікарських форм.

Розподіл частинок за розміром (2.9.31 або 2.9.38).

Насипна густина та густина після усадки (2.9.34).

N

### МАГНІЮ КАРБОНАТ ОСНОВНИЙ

#### Magnesii subcarbonas

**Барій.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл оцтової кислоти Р при тривалому збовтуванні, додають 1 мл кальцію сульфату розчину Р; розчин має залишатися прозорим.

### МАГНІЮ ОКСИД ВАЖКИЙ

#### Magnesii oxidum ponderosum

#### MAGNESIUM OXIDE, HEAVY

MgO М.м. 40.30  
[1309-48-4]

**Вміст:** не менше 98.0 % і не більше 100.5 % MgO, у перерахунку на прожарену речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Дрібний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді Р.

Розчиняється в розведених кислотах, у більшості випадків зі слабим виділенням бульбашок газу.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Насипна густина (2.9.34). Не менше 0.25 г/мл.

**В.** Близько 15 мг субстанції розчиняють у 2 мл азотної кислоти розведеної Р і нейтралізують натрію гідроксиду розчином розведеним Р. Одержаний розчин дає реакцію на магній (2.3.1).

**С.** Субстанція має витримувати вимоги щодо втрати в масі при прожарюванні як зазначено в розділі «Випробування».

## Магнію карбонат легкий

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у суміші 2 мл *хлористоводневої кислоти розведеної Р* і 20 мл *води Р* і проводять комплексометричне титрування магнію (2.5.11).

1 мл 0.1 М розчину *натрію едтату* відповідає 4.030 мг MgO.

### ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПРИЗНАЧЕННЯМ

*Розділ містить інформацію про показники, які вважаються суттєвими при контролі субстанції, що використовується як допоміжна речовина (Розділ 5.15). Даний розділ не є обов'язковою частиною монографії та не є необхідним для перевірки субстанції на відповідність монографії. Контроль наведених нижче показників, однак, може сприяти підвищенню якості (за рахунок покращення відтворюваності процесу виробництва) та ефективності лікарського засобу при застосуванні. Зазначені нижче методи контролю є підходящими, але можуть бути застосовані інші методи. Якщо наводяться значення певних показників, має бути наданий метод контролю.*

*Наведені нижче показники можуть бути суттєвими для магнію карбонату важкого, що використовується як наповнювач таблеток.*

Розподіл частинок за розміром (2.9.31 або 2.9.38).

Насипна густина та густина після усадки (2.9.34).

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у *воді Р*.

Розчиняється в розведених кислотах із виділенням бульбашок газу.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Насипна густина (2.9.34). Не більше 0.15 г/мл.

**B.** Субстанція дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**C.** Близько 15 мг субстанції розчиняють у 2 мл *азотної кислоти розведеної Р* і нейтралізують *натрію гідроксиду розчином розведеним Р*. Одержаний розчин дає реакцію на магній (2.3.1).

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у 100 мл *оцтової кислоти розведеної Р*. Після припинення виділення бульбашок газу, кип'ятять протягом 2 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину *оцтовою кислотою розведеною Р* до 100 мл. Одержаний розчин, якщо необхідно, фільтрують крізь попередньо прожарений і зважений фарфоровий або кварцовий фільтр-титель необхідної пористості для одержання прозорого фільтрату.

**Кольоровість розчину** (2.2.2, *метод ІІ*). Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за сталон В<sub>4</sub>.

**Розчинні речовини.** Не більше 1.0 %.

2.00 г субстанції змішують із 100 мл *води Р* і кип'ятять протягом 5 хв. Гарячу суміш фільтрують крізь скляний фільтр (40) (2.1.2), охолоджують і доводять об'єм розчину *водою Р* до 100 мл. 50 мл одержаного фільтрату упарюють насухо та сушать при температурі (100-105) °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 10 мг.

**Речовини, не розчинні в оцтовій кислоті.** Не більше 0.05 %.

Маса сухого залишку, одержаного при приготуванні розчину S, промитого, висушеного та прожареного при температурі (600 ± 50) °С не має перевищувати 2.5 мг.

**Хлориди** (2.4.4). Не більше 0.07 % (700 ppm).

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

**Сульфати** (2.4.13). Не більше 0.3 %.

1 мл розчину S доводять *водою дистильованою Р* до об'єму 15 мл.

## МАГНІЮ КАРБОНАТ ОСНОВНИЙ

### *Magnesii subcarbonas*

**Барій.** 0.1 г субстанції розчиняють у 10 мл *оцтової кислоти Р* при тривалому збовтуванні, додають 1 мл *кальцію сульфату розчину Р*; розчин має залишатися прозорим.

## МАГНІЮ КАРБОНАТ ЛЕГКИЙ

### *Magnesii subcarbonas levis*

#### MAGNESIUM CARBONATE, LIGHT

Магнію карбонат основний гідратований.

**Вміст:** не менше 40.0 % і не більше 45.0 %, у перерахунок на MgO (*М.м.* 40.30).

# М

## МАГНІЮ КАРБОНАТ ВАЖКИЙ

### Magnesii subcarbonas ponderosus

#### MAGNESIUM CARBONATE, HEAVY

Магнію карбонат основний гідратований.

*Вміст:* не менше 40.0 % і не більше 45.0 %, у перерахунку на MgO (*М.м.* 40.30).

#### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично не розчинний у воді Р.

Розчиняється в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Насипна густина (2.9.34). Не менше 0.25 г/мл.

**В.** Субстанція дає реакцію на карбонати (2.3.1).

**С.** Близько 15 мг субстанції розчиняють у 2 мл азотної кислоти розведеної Р і нейтралізують натрію гідроксиду розчином розведеної Р. Одержаний розчин дає реакцію на магній (2.3.1).

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 5.0 г субстанції розчиняють у 100 мл оцтової кислоти розведеної Р. Після припинення виділення бульбашок газу кип'ятять протягом 2 хв, охолоджують і доводять об'єм розчину оцтовою кислотою розведеною Р до 100 мл. Якщо необхідно, одержаний розчин фільтрують крізь попередньо прожарений і зважений фарфоровий або кварцовий фільтр-тигель необхідної пористості для одержання прозорого фільтрату.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину S має бути не інтенсивнішим за еталон В<sub>4</sub>.

**Розчинні речовини.** Не більше 1.0 %.

2.00 г субстанції змішують із 100 мл води Р і кип'ятять протягом 5 хв. Гарячу суміш фільтрують крізь скляний фільтр (40) (2.1.2), охолоджують і доводять об'єм розчину водою Р до 100 мл. 50 мл одержаного фільтрату упарюють насухо та сушать при температурі (100-105) °С. Маса сухого залишку не має перевищувати 10 мг.

**Речовини, не розчинні в оптової кислоті.** Не більше 0.05 %.

Маса сухого залишку, одержаного при приготуванні розчину S, промитого, висушеного та прожареного при температурі (600 ± 50) °С не має перевищувати 2.5 мг.

**Хлориди (2.4.4).** Не більше 0.07 % (700 ppm).

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

**Сульфати (2.4.13).** Не більше 0.6 %.

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

**Арсен (2.4.2, метод А).** Не більше 0.0002 % (2 ppm). 10 мл розчину S мають витримувати випробування на арсен.

**Кальцій (2.4.3).** Не більше 0.75 %.

2.6 мл розчину S доводять водою дистильованою Р до об'єму 150 мл. 15 мл розчину мають витримувати випробування на кальцій.

**Залізо (2.4.9).** Не більше 0.04 % (400 ppm).

0.1 г субстанції розчиняють у 3 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р і доводять об'єм розчину водою Р до 10 мл. 2.5 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 10 мл.

**Важкі метали (2.4.8, метод А).** Не більше 0.002 % (20 ppm).

До 20 мл розчину S додають 15 мл хлористоводневої кислоти Р і струшують із 25 мл метилізобутилкетону Р протягом 2 хв. Після розділення фаз нижній водний шар упарюють насухо, залишок розчиняють в 1 мл оцтової кислоти Р і доводять водою Р до об'єму 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) Р.

## Додаток 2 Витяг з Державної фармакопеї України (перше видання)

**1.5.11. КОМПЛЕКСОМЕТРИЧНЕ ТИТРУВАННЯ**

**Алюміній.** 20,0 мл розчину, зазначеного в окремій статті, поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл, додають 25,0 мл 0,1 М розчину натрію едетату і 10 мл умішанні рівних об'ємів розчину 155 г/л амонію ацетату Р і кислоти оцтової розведеної Р, кип'ятять протягом 2 хв і охолоджують. Додають 50 мл етанолу Р, 3 мл відкопритогованого розчину 0,25 г/л дитазону Р в етанолі Р і надлишок натрію едетату титрують 0,1 М розчином цинку сульфату до переходу зеленувато-синього забарвлення розчину в червонувато-фіолетове.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 1,698 мг Al.

**Вісмут.** Розчин випробовуваної речовини у кислоті азотній Р, зазначений в окремій статті, поміщають у сонічну колбу місткістю 500 мл. Доводять об'єм розчину водою Р до 250 мл і, якщо немає інших зазначень з окремій статті, додають краплями, при перемішуванні, розчин аміаку концентрований Р до появи каламуті. Потім додають 0,5 мл кислоти азотної Р, нагрівають до температури близько 70 °С до зникнення каламуті, додають близько 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого Р і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу біло-рожево-фіолетового забарвлення розчину в жовте.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 20,90 мг Ві.

**Кальцій.** Розчин, зазначений в окремій статті, поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл. Доводять об'єм розчину водою Р до 300 мл, додають 6,0 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого Р, близько 15 мг індикаторної суміші кальконкарбонатової кислоти Р і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 1,008 мг Са.

**Магній.** Розчин, зазначений в окремій статті, поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл. Доводять об'єм розчину водою Р до 300 мл, додають 10 мл аміачного буферного розчину рН 10,0 Р і близько 50 мг індикаторної суміші протравного чорного 11 Р. Розчин нагрівають до температури близько 40 °С і титрують при цій температурі 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 1,431 мг Mg.

**Ванеш.** Розчин, зазначений в окремій статті, поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл. Доводять об'єм розчину водою Р до 200 мл, додають близько 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого Р, а потім ексаметилентетрамін Р до появи фіолетово-рожевого забарвлення розчину. Титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетово-рожевого забарвлення розчину в жовте.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 0,172 мг Pb.

**Цинк.** Розчин, зазначений в окремій статті, поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл, об'єм розчину зводять водою Р до 200 мл, додають близько 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого Р, а потім ексаметилентетрамін Р до появи фіолетово-рожевого забарвлення розчину. Після цього додають ще 2 г ексаметилентетраміну Р і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетово-рожевого забарвлення у жовте.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 6,54 мг Zn.

Комплексометричне титрування — це метод титрування, заснований на реакціях комплексоутворення.

Комплексометричне титрування як окремий випадок комплексометричного титрування засноване на реакції комплексоутворення катіонів металів з комплексономі — амінополікарбонowymi кислотами та їх солями. Утворювані комплекси сполуки називають комплексонатами.

Для комплексометричного титрування як титрант застосовують звичайно динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, відому під назвами: натрію едетат, трилон Б, комплексон III, хелатон III та ін.

Натрію едетат утворює з катіонами багатоквалентних металів стійкі й добре розчинні у воді комплексономати у стехіометричному співвідношенні 1:1 і використовується для кількісного визначення алюмінію, вісмуту, кальцію, свинцю, магнію та цинку в лікарських засобах.

Індикатори, застосовувані для візуального визначення кінцевої точки титрування, називаються металоіндикаторами. Вони є органічними барвниками і мають властивість змінювати забарвлення при утворенні комплексних сполук з катіонами металів. Металоіндикатори для комплексометрії підбирають таким чином, щоб їх взаємодія з катіонами визначуваних металів була оборотною і стійкість їхніх комплексів була значно меншою стійкості комплексонатів, утворюваних у процесі титрування.

Пряме титрування розчинами натрію едетату проводять так: до аналізованого розчину, якщо необхідно, нейтралізованого, додають буферний розчин для створення потрібного значення рН, потім додають металоіндикатор. У процесі титрування розчином трилону Б забарвлення розчину в точці еквівалентності змінюється від забарвлення комплексу металоіндикатора з титруваним катіоном металу до забарвлення вільного металоіндикатора.

При зворотному титруванні до випробовуваного розчину додають натрію едетат і його надлишок відтитровують при певному значенні рН у присутності відповідного металоіндикатора розчинами солей цинку, магнію, свинцю та ін.

Допускається використання як титранту 0,05 М розчину натрію едетату, що має бути зазначено в окремій статті.

**Алюміній.** Точну наважку випробовуваної речовини, еквівалентну 0,02-0,03 г алюмінію, розчиняють у 2 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і 50 мл води Р. Додають 50 мл 0,05 М розчину натрію едетату і нейтралізують 1 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор метиловий червоний Р. Розчин нагрівають до кипіння і витримують на киплячій водній бані протягом 10 хв, охолоджують, додають 0,05 г індикаторної суміші ксиленолового оранжевого Р, 5 г ексаметилентетраміну Р і титрують надлишок натрію едетату 0,05 М розчином свинцю нітрату до біло-рожево-фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,001349 г алюмінію.

## Анотація (Summary)

Magnesium is a trace element that is necessary in the human body for its normal work and functioning. Serious problems are associated with magnesium deficiency, and the lack of this trace element leads not only to negative manifestations but can also give impetus to the development of serious diseases. Additional sources of trace elements are dietary supplements (DS). But excessive intake of dietary supplements can lead to hormonal disturbances, pressure fluctuations and disruption of the gastrointestinal tract, therefore the control of the concentration of magnesium cations in DS is on the agenda of quantitative analysis of analytical and pharmaceutical chemistry. The purpose of our study was to develop a method for the volumetric determination of magnesium cations in DS. We chose tablet dietary supplements as objects of research (sample 1 and sample 2, according to the instructions for use, each sample contains 200 mg of magnesium cations in the form of magnesium citrate salt). Dietary supplements selected by us are sold by retail chains and pharmacies. During the development of the methodology, we paid attention to the composition of DS, since calcium cations (if calcium salts are included in the composition of DS) interfere with the quantitative determination of magnesium cations.

The sample preparation procedure preceded the complexometric titration and included the following stages: the tablet (each separately) was dissolved in 0.1 l. acid chloride concentration of 0.1 M, shaken for 20 minutes, if necessary, the solution was filtered. After the sample preparation procedure, in the presence of eriochrome black T as an indicator and an ammonium buffer solution, the content of magnesium cations in DS was quantitatively determined. 5 determinations were made, the results were averaged and the mass of magnesium cations was calculated using standard volumetric analysis formulas.

According to the results of the analysis, the found content of magnesium cations in the studied samples was, respectively, 198.8 mg and 201.7 mg. The actual value of the content of magnesium cations (200 mg) is within the confidence interval, so the experimental results can be considered correct.

Conclusions. A method for the quantitative determination of magnesium cations in dietary supplements was developed and tested, and a partial validation of the method was carried out.