

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
**КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**На тему «ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ДОМІШКИ КУПРУМУ В  
СУБСТАНЦІЇ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ СОРБЦІЙНО-АТОМНО-  
АБСОРЦІЙНИМ МЕТОДОМ».**

**Виконав:** здобувач вищої освіти 3-го курсу, групи 128БЗА напряму підготовки 226 «Охорона здоров'я» освітня програма «Фармація»

**Проскуров Євгеній Максимович**

Керівниця: завідувачка кафедри, к.х.н., доцентка Зайцева Галина Миколаївна

Рецензентка: к.б.н., доцентка

Махиня Лариса Миколаївна

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Огляд літератури.	9
1.1. Субстанція аскорбінова кислота.	10
1.2. Синтез аскорбінової кислоти.	10
1.3. Ідентифікація та кількісне визначення аскорбінової кислоти	10
1.4. Неспецифічні домішки лікарських речовин.	12
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення катіонів Купруму.	15
1.6. Методи визначення вмісту домішок Купруму у субстанції аскорбінова кислота.	16
1.7. Концентрування катіонів важких металів.	17
Розділ 2. Експериментальна частина.	19
2.1. Матеріали та методи.	19
2.1.1. Об'єкти дослідження	19
2.2. Розчини та обладнання.	20
2.3. Методики приготування розчинів.	21
2.3.1. Приготування стандартного розчину купрум сульфату концентрації 0,01М.	21
2.3.2. Приготування розчинів для виконання методик дослідження.	21
2.3.3. Приготування розчинів Зразків.	22
2.4. Методики дослідження.	22
2.4.1. Методика визначення концентрації стандартного розчину купрум сульфату комплексонометричним титруванням.	22
2.4.2. Дослідження умов твердофазної екстракції.	23
2.4.3. Методика атомно-абсорбційного визначення катіонів	24

Купруму.	
2.4.4. Методика кількісного сорбційно-атомно-абсорбційного визначення катіонів Купруму у субстанції аскорбінова кислота.	24
Розділ 3. Результати та їх обговорення.	26
3.1. Вивчення умов твердофазної екстракції.	26
3.2. Результати кількісного атомно-абсорбційного визначення катіонів Купруму у Зразках.	30
Висновки.	34
Список використаних джерел.	35
Додатки.	37
Анотація (Summary).	49

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВМ – важкі метали.

НД - Неспецифічні домішки

ppm – міліонна доля,  $1 \cdot 10^{-6}$ .

ДФУ - державна фармакопея України.

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia.

ФСЗ – фармакопейний стандартний зв'язок.

РЛФ – рідка лікарська форма.

ТЛФ – тверда лікарська форма.

ЛЗ – лікарській засіб.

СР - стандартний розчин

ХМК – хімічно-модифікований кремнезем.

ThRA-SiO<sub>2</sub> - Силікагель з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну

НМУ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

КНУ - Київський національний університет імені Тараса Шевченка.

GLP- належна лабораторна практика.

г – грам.

мл – мілілітр.

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія.

ПАР – 4-(2-Піриділазо)резорцин

ЕДТА – динатрієва сіль етилендіамінтетраамінооцтової кислоти.

## ВСТУП

Вітамінами називають органічні речовини, які грають роль каталізаторів певних хімічних реакцій, що відбуваються у клітинах організму. Як правило, це низькомолекулярні речовини, без вітамінів нормальний обмін речовин та життєдіяльність організму не можлива [1].

Відкриття вітамінів відносять до початку ХХ сторіччя, і пов'язують із ім'ям польського вченого К. Функа. Станом на сьогодні досліджено, синтезовано або вилучено з живої природи близько 30 вітамінів та сполук вітамінного типу. За фізичними властивостями вітаміни можуть мати різну розчинність, тому розрізняють дві групи – водорозчинні та жиророзчинні. За фізіологічною дією вітаміни класифікують на групи, які відображають вплив вітамінів на різнобічні фізіологічні процеси, наприклад, антигеморагічні, антианемічні, антиінфекційні тощо [1].

Вітаміни відносять до попередників коферментів, тобто речовин, які беруть участь у різноманітних ферментативних реакціях. Як правило, вітаміни надходять до організму з харчуванням, але у небагатьох випадках, можуть синтезуватись у кишечнику.

У переважній більшості країн світу прийнято норми споживання вітамінів, на ці норми впливає вік людини, стан здоров'я, стать, праця людини, фізичне та моральне навантаження тощо.

Авітаміноз призводить до того, що в організмі виникають глибокі порушення, і, відповідно виникають важкі захворювання (цинга, куряча сліпота, рахіт тощо). Гіпервітаміноз так само вважають важким захворюванням оскільки гіпервітаміноз призводить до різноманітних алергій, втраті ваги, утворення каменів у нирках, тощо. Гіпервітаміноз може виникати як при прийомі одноразової надмірної дози певного вітаміну так і при постійному прийомі надлишкових доз [2].



Рисунок 1. Візуальні прояви гіповітамінозу та гіпервітамінозу [2].

Згідно з хімічною будовою вітаміни розрізняють на аліфатичні, аліциклічні, ароматичні та гетероциклічні сполуки [2].

Аскорбінова кислота (вітамін С) відноситься до водорозчинних вітамінів аліфатичного ряду, є потужним відновлювальним агентом, проявляє антиоксидантну та кофакторну функції, присутній у деяких продуктах харчування, переважно входить до складу фруктів та овочів, вміст аскорбінової кислоти знижується при температурній обробці продуктів. Аскорбінова кислота входить до складу багатьох дієтичних добавок [3].

Нажаль, у промисловому процесі виробництва вітамінів (у тому числі і аскорбінової кислоти) нерідко констатують присутність домішок важких металів (Плюмбуму, Гідраргіруму, Арсену, Бісмуту, Кадмію, Аргентуму, Купруму тощо) [4].

**Актуальність теми:** Контроль вмісту домішок важких металів, в тому числі і Купруму, у субстанції аскорбінова кислота є важливим етапом перед її застосуванням у створенні лікарських засобів і проводиться згідно методики ДФУ. Вміст міді у субстанції регламентується на рівні  $< 5$  ppm, тому, для кількісного визначення катіонів Купруму доцільно застосувати його концентрування та відокремлення від схожих за властивостями мікроелементів. Для вирішення даної задачі представляло інтерес дослідити можливість концентрування катіонів Купруму з розчину субстанції

аскорбінова кислота шляхом твердофазної екстракції з подальшим визначення його вмісту атомно-абсорбційним методом.

**Мета:** розробити альтернативну методику сорбційно-атомно-абсорбційного визначення вмісту Купруму у субстанції аскорбінова кислота.

**Завдання:**

- 1 З'ясувати підходи та методи кількісного визначення домішки Купруму у субстанції аскорбінова кислота базуючись на результатах бібліосемантичного аналізу.
- 2 Дослідити умови кількісного вилучення домішки Купруму з розчинів субстанції аскорбінова кислота твердофазною екстракцією на силікагелі з ковалентно закріпленими групами пропілтіоетиламіну.
- 3 Розробити на основі отриманих результатів дослідження сорбційно-атомно-абсорбційну методику визначення вмісту домішки Купруму у субстанції аскорбінова кислота.
- 4 Провести часткову валідацію запропонованої методики.

**Методи дослідження:** бібліосемантичний, метод твердофазної екстракції, спектрофотометричний, атомно-абсорбційний, методи хімічної метрології.

**Новизна та значення одержаних результатів.** Запропоновано варіативну методику контролю вмісту домішки Купруму у субстанції аскорбінова кислота, принцип якої базується на концентруванні мікрокількостей Купруму з розчину субстанції АС за допомогою твердофазного екстрагента з наступним елююванням та визначенням атомно-абсорбційним методом. Методика сприяє відокремленню Купруму від більшості домішок регламентованих у субстанції АС, підвищенню точності оцінки вмісту домішки Купруму, зниженню межі його визначення.

**Апробація результатів дослідження:**

Постерна доповідь на V Науково-практичній конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» , 28-29.01.2025. Київ, Україна (Додаток 5)

### **Публікації:**

Проскуров Є.М., Зайцева Г.М. / Визначення вмісту домішки купруму в субстанції аскорбінової кислоти сорбційно-атомно-абсорбційним методом// Матеріали V Науково-практичної конференції з міжнародною участю «PLANTA+.НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, професорки Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження), 28-29.01.2025. Київ, Україна. С. (Додаток 6)

### **Структура роботи:**

робота представлена на 49 сторінках, складається із 3 розділів, таблиць - 5, рисунків – 6, додатків -6, літературних джерел – 33.



## ОСНОВНА ЧАСТИНА.

### РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Субстанція аскорбінова кислота.

Аскорбінову кислоту відносять до одного з найбільш поширеного вітаміну і застосовують як при профілактиці цілого ряду захворювань ( у першу чергу простудних, ОРВЗ, цинги), так у при терапії різних хвороб при комплексному лікуванні (наприклад, при серцевих захворюваннях для покращення роботи кровоносних судин). Міжнародна назва  $\gamma$  - лактон 2,3-дегідро – *L* -гулонової кислоти, вітамін С, брутто-формула  $C_6H_8O_6$ , Молярна маса 176,13 г/моль, Рисунок 2 [3]:

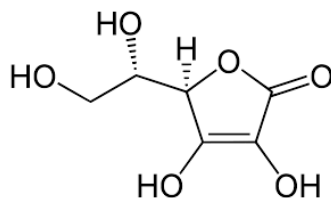


Рисунок 2. Аскорбінова кислота [3].

За агрегатним станом це біла кристалічна сполука, розчинна у воді, має характерний смак, руйнується при нагріванні. Завдяки високим відновлюючим властивостям, аскорбінову кислоту зберігають у зімічному посуді з темного скла без доступу повітря, існує у вигляді чотирьох стеріоізомерів [5] (Рисунок 3).

Аскорбінова кислота є потужним антиоксидантом, бере участь, як відновник у окисно-відновних реакціях організму, у синтезі колагену, гормонів, катехоламінів. Аскорбінова кислота є незамінною сполукою при процесах регулювання згортання крові, при репаративних процесах, при гальмуванні впливу алергенів на фізіологічні процеси. Аскорбінова кислота допомагає організму вести боротьбу зі стресом, інфекціями та злоякісними пухлинами. Відомим фактом є те, що аскорбінова кислота допомагає засвоювати катіони Кальцію та Феруму і виводити канцерогени Купрум,

Плюмбум та Гідраргірум, сприяє засвоєнню вітамінів групи В, вітамінів А та Е.

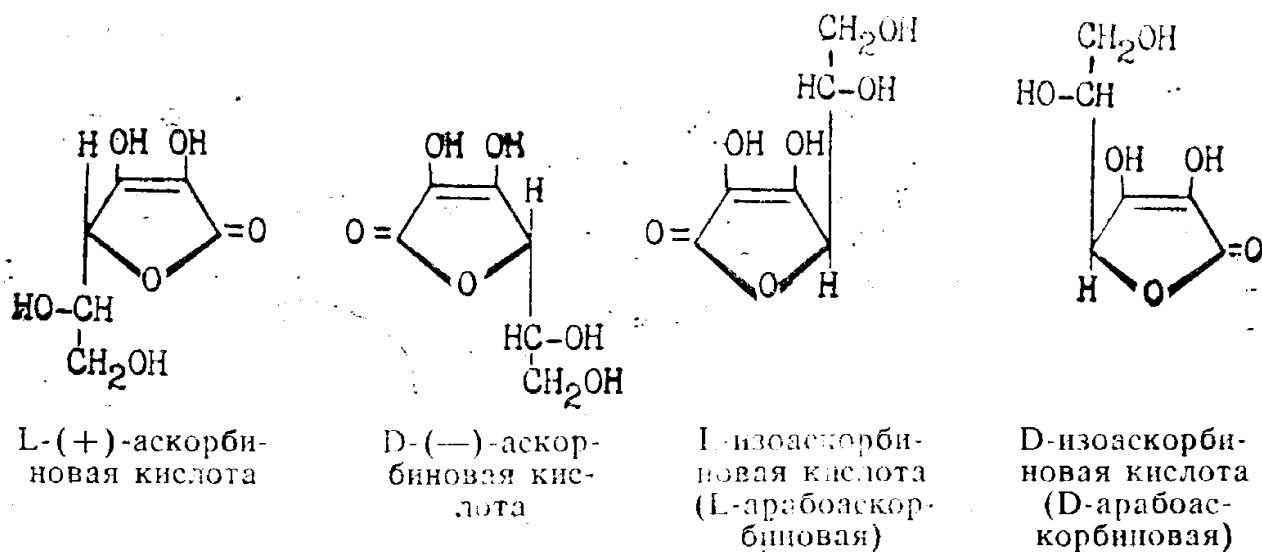


Рисунок 3. Стереоізомери аскорбінової кислоти [5].

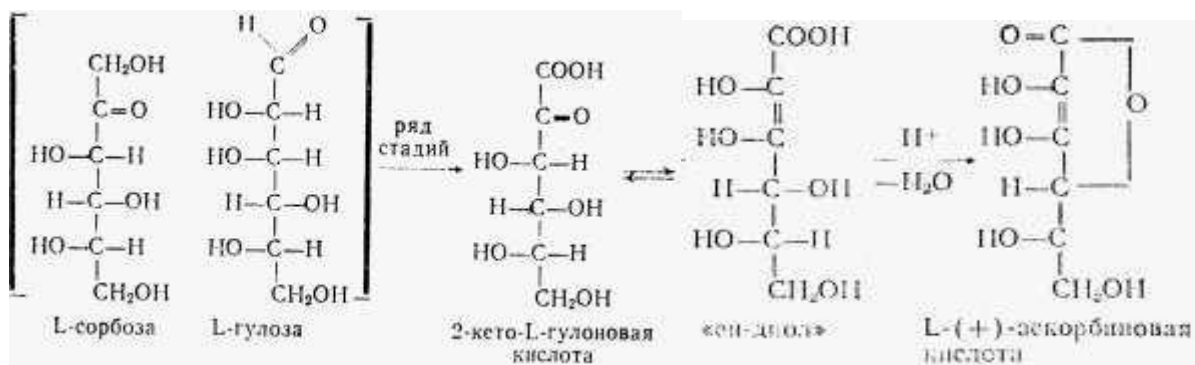
Аскорбінова кислота захищає холестерин ліпопротеїдів низької щільності від окиснення, модулює імунітет, має властивості детоксиканту та контролює рівень гістаміну у крові.

Аскорбінова кислота бере участь у білковому обміні, у загоєнні ран, гальмує згубну дію вільних радикалів, посилює хемотоксичну та мікробну дію нейтрофілів.

Організм людини самостійно синтезувати аскорбінову кислоту не здатний [3].

## 1.2. Синтез аскорбінової кислоти.

У хімічній лабораторії аскорбінову кислоту можна отримати з L-сорбози за нижченаведеною схемою [6]:



Але, найчастіше, аскорбінову кислоту отримують з рослинної лікарської речовини шипшини методом екстракції або мікробіологічним синтезом.

Відомо три доступні технології синтезу аскорбінової кислоти:

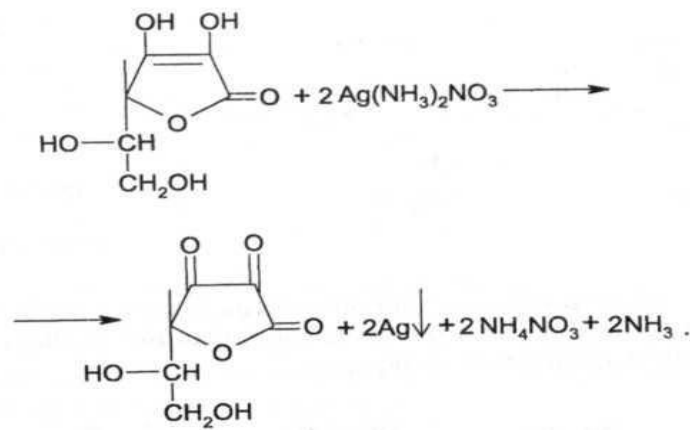
- Синтез Рейхштейну (один технологічний етап);
- Двоступенева ферментація з монокультури;
- Двоступенева ферментація з полікультури.

Саме при промисловому виробництві (причина – технологічне обладнання) аскорбінової кислоти продукт синтезу може містити домішки важких металів, зокрема Купруму [6].

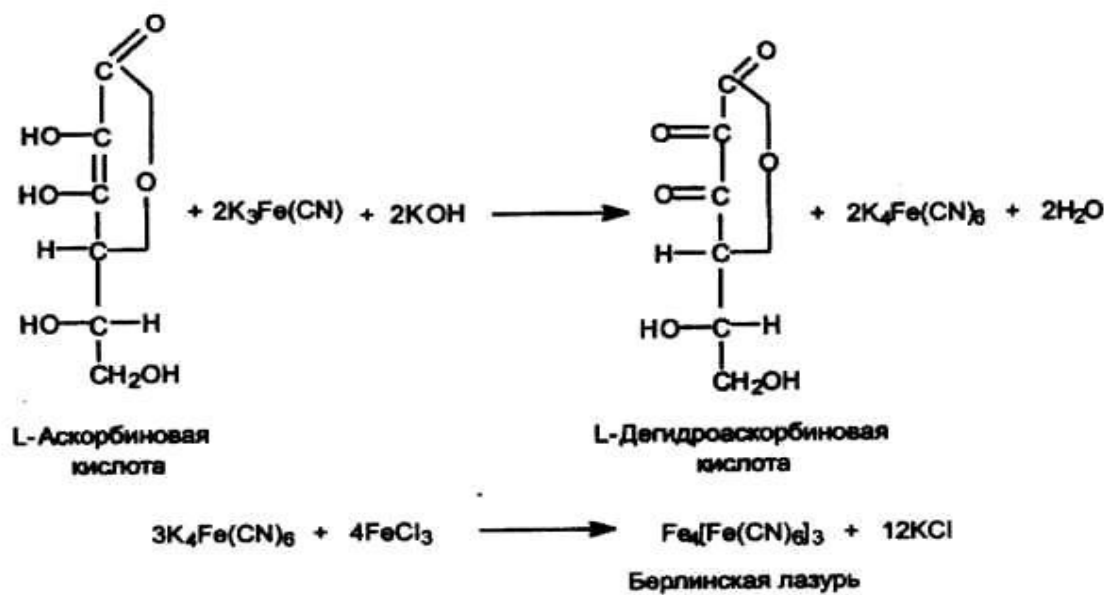
### 1.3. Ідентифікація та кількісне визначення аскорбінової кислоти.

Згідно ДФУ (Додаток 1) ідентифікацію аскорбінової кислоти проводять за фізико-хімічними показниками (ІЧ-спектрами поглинання, визначення показника питомого оптичного обертання) та якісними реакціями:

- з нітратною кислотою та нітратом аргентуму. Випадає сірий осад металевого срібла:



- з  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  у лужному середовищі випадає синій осад «берлінської лазурі»:



Кількісно аскорбінову кислоту визначають об'ємними методами дослідження, а саме:

- Йодометрію. Титрування пряме, проводять у кислому середовищі у присутності крохмалю;
- Кислотно-основним індикатором у присутності індикатора фенолфталеїн;
- Йодохлорометрію;
- Цериметрію.

#### 1.4. Неспецифічні домішки лікарських речовин

Неспецифічні домішки (НД) лікарських речовин — це сторонні речовини, які можуть бути присутніми у складі субстанції. Неспецифічні домішки не є основною складовою або цільовим продуктом субстанції. Присутність НД може бути спричинена розкладом основної субстанції; наявністю залишкових реактивів (розчинників) або побічних продуктів хімічного синтезу; наявністю домішок у вихідних матеріалах, контамінації під час виробництва чи транспортування тощо. Домішки можуть змінювати фізико-хімічні властивості субстанції, а у фармацевтичних препаратах - викликати небажані побічні ефекти.

За ДФУ НД класифіковано на вісім типів загальних домішок: «амоній», «ВМ», «залізо», «кальцій», «миш'як», «сульфати», «хлориди», «цинк» [1,3,4]. Серед цих домішок до токсичних домішок належать важкі метали (ВМ), джерелами забруднення якими лікарських речовин та хімічних реактивів є хімічне технологічне обладнання : реактори, продуктопроводи тощо [7]

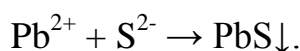
До важких металів відносять Плюмбум, Гідраргірум, Бісмут, Арсен, Кадмій, Аргентум, Молібден, Купрум тощо. Певні концентрації цих домішок впливають на показник якості лікарського засобу або субстанції. Фармакопеї багатьох країн допускають присутність ВМ, але вміст неспецифічних домішок нормується і перевіряється певними стандартними методиками (реакціями осадження або кольоровими) [7-8]. У стандартах (фармакопях) чітко визначено гранично допустимі концентрації домішок.

ВМ характеризуються достатньо значимою біологічною активністю, мають достатньо високе значення токсичності оскільки здатні до процесів окиснення та комплексоутворення (важкі метали завдяки акцепторним властивостям є типовими комплексоутворювачами і легко замінюють Цинк, Магній, Кальцій). Це, у свою чергу, гальмує нормальне протікання фізіологічних процесів і може привести навіть до отруєнь та летальних випадків.

Слід відмітити, що метою нашого дослідження став Купрум оскільки його присутність в організмі не повинна перебільшувати 2 мг на добу і надлишок цього елемента є причиною хвороби Вільямса а також причиною переродження клітин печінки (цетроз та панкреатит) та виникнення злоякісних пухлин.

Хімічний елемент Купрум (Cu) належить до родини металічних елементів, характеризується протонним числом 29, його електронна конфігурація зовнішнього (валентного) шару  $3d^{10}4s^1$ , типові ступені окиснення +2 та +1. Відносна атомна маса міді 63,62 а.о.м. Мідь виявляє властивості неактивного металу.

Виявлення допустимих рівнів домішок ВМ відповідно до фармакопей різних країн проводять за стандартом гетерогенної системи з сульфідом або тіоацетамідом плюмбуму. Реакція відбувається у кислому середовищі, яке створюють ацетатною кислотою. Оскільки під час взаємодії солі плюмбуму у кислому середовищі з натрій сульфідом утворюється токсичний  $H_2S$  :



то експеримент виконують під тягою. Швидкість реакції висока і осад чорного кольору випадає швидко, впродовж хвилини після додавання натрій сульфідом. Спостереження виконують по осі пробірок відносно білого фону.

Але у фармацевтичному аналізі існує проблема, оскільки сульфідом деяких ВМ мають різне забарвлення, а їх вміст визначають еталонним хімічним методом за зависсю і/або осадом чорного стандарту сульфідом або тіоацетамідом Pb [7]. Еталонний метод - це метод в якому не використовують стандартний розчин визначуваної домішки.

Для подолання таких невизначеностей все частіше пропонують методики за якими вміст неспецифічних домішок у субстанціях визначають шляхом застосування фізико-хімічних методів аналізу, таких як:

- ✓ Хроматографія: рекомендовано високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), газову хроматографію (ГХ).

- ✓ Спектроскопічні методи, такі як: інфрачервона спектроскопія (ІЧ-спектроскопія) та ультрафіолетова спектроскопія (УФ-спектроскопія), спектрофотометрія.
- ✓ Мас-спектрометрія: застосовується для ідентифікації складу домішок.
- ✓ Титриметрія: використовується У простих випадках для визначення залишків кислот чи лугів.

Але і на сьогодні досить поширеним методом ідентифікації домішок є кольорові реакції, досить прості у виконанні. Наприклад, домішку Купруму виявляють дією певних реагентів, а саме: плюмбум діетилдітіокарбаматом, цинк сульфатом та амоній тетрароданомеркуріатом (утворюється ліловий осад), з піридинроданідним реактивом (утворюється зелений колір хромофорного шару) [7-9] тощо.

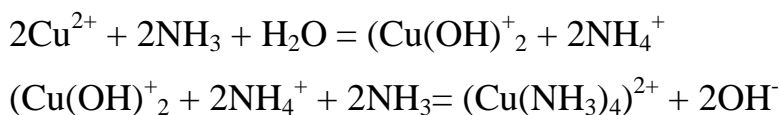
*Кількісно* катіон Купруму виявлять об'ємним методом комплексонометричного титрування [10,11].

Вибір аналітичних методів контролю чистоти субстанції визначається природою домішки.

### **1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення катіонів Купруму.**

*Ідентифікація згідно ДФУ[12] :*

Додають розчин амоніаку. При додаванні до розчину, який містить катіони Купруму розведеного розчину  $\text{NH}_3$  спочатку утворюється синій осад основної солі, який при подальшому додаванні розчиняється з утворенням синьо-фіолетового кольору комплексного аміаку:



*Кількісне визначення згідно ДФУ:*

Замісним титруванням йодометрією. Індикатор – крохмаль.

## **1.6. Методи визначення вмісту домішок Купруму у субстанції аскорбінова кислота.**

Державна Фармакопея України нижченаведеною методикою (Додаток 1) рекомендує визначати домішки Купруму у субстанції аскорбінова кислота нижченаведеними стадіями:

Наважку субстанції аскорбінової кислоти розчиняють у 0,1М розчині кислоти нітратної, об'єм доводять до 25 мл. Розчин порівняння готують концентрації 10 ррт з еталонного розчину ФСЗ. Джерелом випромінювання служить лампа із мідним катодом, вимірювання величини абсорбції виконують у повітряно-ацетиленовому полум'ї при довжині хвилі 324,8 нм.

Описано іноваційні методики кількісного визначення купруму в субстанції АС фізико-хімічними методами, такими як: сорбційно-спектрофотометричний [13-15], люмінесцентний [16, 17], екстракційної ААС, вольтамперометричний [18] кінетичний [19] тощо у тому числі і у лікарських засобах, біологічних рідинах та рослинній сировині. Наприклад, розроблено альтернативний спосіб контролю вмісту купруму у синтезованих фармацевтичних субстанціях, що мають залишкові кількості окремих металів, методом атомно-абсорбційної спектрометрії (ААС) на приладі "Analyst 800" фірми «Perkin Elmer», США [20]. Контроль вмісту купруму (Cu) та феруму (Fe) у субстанції аскорбінова кислота здійснено атомно-абсорбційним методом. Для розрахунку вмісту домішок використано метод калібрувальної кривої і метод стандартних добавок.

Відомі методики кількісного визначення слідових кількостей солей купруму в лікарських препаратах та продуктах харчування кінетичним методом [21]

Як правило, для виконання визначень вмісту купруму у АС необхідно попередньо мінералізувати зразки чи ізолювання аналіт методом рідинної екстракції тощо.



Тому на основі аналіз літературних джерел можна зробити висновок про значимість фізико-хімічних методів аналізу для визначення малих кількостей неорганічних домішок.

Як альтернативний спосіб здійснення кількісного визначення домішок купруму в лікарських засобах можна розглядати концентрування катіонів купруму шляхом твердофазної екстракції дна стадії пробопідготовки. Така методика представляє інтерес для підвищення чутливості та правильності визначення слідових кількостей домішки купруму в субстанції аскорбінова кислота.

### **1.7. Концентрування катіонів важких металів.**

Для того, щоб мати можливість кількісно визначити важкі метали ( у тому числі і Купрум) у субстанціях (у тому числі і у аскорбіновій кислоті), треба додатково шукати можливість проводити процедуру концентрування ВМ, оскільки методи об'ємного аналізу при визначення концентрації металів менш ніж  $1 \cdot 10^{-4}$  М є малоефективними через недостатню чутливість [22].

Твердофазна екстракція є фізико-хімічним методом дослідження, який ґрунтується на постулатах процесів сорбції, може об'єднувати у своїх методиках попередньо концентрування ВМ за рахунок Ван-дер-Ваальсових сил або хімічних реакцій та наступну за цим процесом десорбцію. Після проведення подібним чином сорбційно-десорбційних процесів, ВМ вдається сконцентрувати і наступне кількісне визначення вже не бути проблематичним, концентрацію ВМ можна буде визначати різноманітними інструментальними методами дослідження. Твердофазними екстрагентами можуть бути різні матеріали, а саме:  $Al_2O_3$ , кремнеземи, і, найбільш популярними є хімічно-модифіковані кремнеземи (ХМК). Завдяки тому, що хімічно-модифікованих кремнеземів може бути величезна кількість, умови сорбції-десорбції можуть бути підібраними для величезної кількості мікрокатіонів будь якої концентрації.

Синтез та дослідження властивостей ХМК також не вважаються складними процесами, є енергоекономічними та дешевими [22].

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

Випускна кваліфікаційна робота ВКР виконувалась на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця та на кафедрі аналітичної хімії КНУ імені Тараса Шевченка у рамках Угоди про співпрацю.

### **2.1. Матеріали та методи.**

Враховуючи мету та задачі дослідження, у роботі були використані бібліосемантичний, атомно-абсорбційний, спектрофотометричний методи та метод твердофазної екстракції, метод градувальної кривої, метод добавок, методи хімічної метрології.

#### **2.1.1. Об'єкти дослідження.**

Аскорбінова кислота (АС) потребує високого рівня чистоти субстанції. Для забезпечення безпеки та якості субстанції контролюють вміст домішок. До неспецифічних домішок субстанції аскорбінова кислота належать важкі метали і, в першу чергу, іони Купруму, які прискорюють побічний процес автоокислення аскорбінової кислоти.

Тому об'єктами дослідження ми обрали субстанції, які (згідно сертифікатами (Додаток 2) можуть бути використані у фармацевтичному виробництві:

*Зразок 1.* Субстанція, виробництво Китайської народної республіки.

У сертифікаті субстанції заявлено, що концентрація домішок Купруму ніж 3 ppm, важких металів менш ніж 10 ppm.

*Зразок 2.* Субстанція, виробництво Китайської народної республіки.

У сертифікаті субстанції заявлено, що концентрація домішок Купруму менш ніж 5 ppm, важких металів менш ніж 10 ppm.

Оскільки допустима концентрація домішки купруму у субстанції АС на рівні максимально для ВМ 10 ppm/г, то його визначення можливе із застосування височутливих методів аналізу чи з проведенням пробопідготовки, зокрема шляхом концентрування. У даній роботі запропоновано для концентрування катіонів міді за допомогою твердофазного екстрагента (ТЕ) з розчинів субстанції АС.

Твердофазним екстрагентом, враховуючи попередні наукові розвідки, ми обрали силікагель, на поверхні якого методом поверхневої збірки є привиті групи пропілтіоетиламіну концентрації 0,60 ммоль/г [23].

Катіони Купруму утворюють комплекс на поверхні ТНЕА-SiO<sub>2</sub> складу ML, десорбція відбувається у кислому середовищі хлоридною кислотою, рН = 1,0.

## **2.2. Розчини та обладнання.**

1. Купрум сульфат, х.ч.
2. NaOH концентрації 0,1М.
3. HCl концентрації 0,1М.
4. Натрій тетраборат, х.ч.
5. Натрій хлорид, х.ч.
6. Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилон Б) 0,1М.
7. Магнію сульфат, х.ч.
8. Амонію хлорид, х.ч.
9. Розчин амоніаку концентрований.
10. Барвник мурексид.
11. Барвник хромоген чорний.
12. Порцелянова ступка з товкачиком.
13. Фотометр КФК-3.(Додаток 3)
14. Атомно-абсорбційний спектрофотометр АА-1800 EL (Додаток 3).
15. рН – метр (Додаток 4).

## **2.3. Методики приготування розчинів.**

### **2.3.1. Приготування стандартного розчину купрум сульфату концентрації 0,01М.**

Для приготування 0,01М стандартного розчину купрум сульфату на аналітичних терезах зважували 0,6243 г кристалогідрату  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  та кількісно переносили у мірну колбу на 0,25л, додавали 100мл дистильованої води, перемішували до розчинення наважки солі, додавали дистильовану воду до позначки, закривали колбу та перемішували. Точну концентрацію купрум сульфату у стандартному розчині встановлювали за результатами комплексонометричного титрування.

Стандартні розчини купрум сульфату меншої концентрації ( $1 \times 10^{-3}$  М,  $1 \times 10^{-4}$  М) готували за методом розведення.

### **2.3.2. Приготування розчинів для виконання методик дослідження.**

*Кислоту HCl та луг NaOH* концентрації 0,1М готували зі стандарт-титрів. Капсулу з вмістом кислоти або лугом розбивали, переносили у мірну колбу на 1 л та розчиняли у дистильованій воді.

*Приготування боратного буферного розчину з рН = 9,8:*

Готували розчин натрій тетраборату концентрації 0,05М. Для цього на аналітичних терезах зважували 19,05 г кристалогідрату  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  та розчиняли у 1 л дистильованої води. У об'ємі 0,5 л змішували 180 мл розчину NaOH з концентрацією 0,1 М та 200 мл приготованого розчину натрій тетраборату. Струшували. До позначки 0,5 л доводили розчином натрій тетраборату.

*Для проведення комплексонометричного титрування* стандартний розчин Трилону Б концентрації 0,1М готували шляхом розведення вмісту

ампули стандарт-титру у мірній колбі на 1 л та стандартизували відносно 0,1 М розчину магній сульфату.

*Приготування амонійного буферного розчину з рН = 9,2.*

Готували розчин амоній хлориду концентрації 10%. Для цього на аналітичних терезах зважували 50 г кристалічного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та розчиняли у 500 мл води.

Готували розчин розведеного амоніаку. Для цього змішували 25 мл концентрованого  $\text{NH}_3$  та 25 мл  $\text{H}_2\text{O}$ .

Приготовані розчини змішували.

*Приготування індикаторів для комплексонометричного титрування та спектрофотометричного визначення.*

Готували мурексид концентрації 1%. Для цього у порцеляновій ступці перетирали 1 г індикатора та 100 г натрій хлориду.

Готували ПАР концентрації 0,025 %. Для цього у мірній колбі на 25 мл розчиняли 0,062 г кристалічного ПАР.

### **2.3.3. Приготування розчинів Зразків.**

На аналітичних терезах зважують 5 г Зразка (кожного окремо) та розчиняють його у 10-15 мл дистильованої води, створюють рН 5,5-6,0, додають воду до позначки і ретельно перемішують. Згідно з сертифікатами якості концентрація катіонів Купруму не повинна перебільшувати 3 мкг/г та 5 мкг/г, відповідно. Таким чином у розчині зразку 1 вміст купруму 15мкг/25 мл, а зразку 2 25/25 мл.

## **2.4. Методики дослідження.**

**2.4.1. Методика визначення концентрації стандартного розчину купрум сульфату комплексонометричним титруванням.**

У колбу для титрування місткістю 250 мл переносили аліквотну частину стандартного розчину купрум сульфату об'ємом 10 мл,

приготовленого так, як описано у п.2.3.1. Додавали 40 мл води, 1 мл амонійного буферного розчину з рН = 9,2, перемішували. Сухий індикатор мурексид/натрій хлорид (1:100) на кінчику шпателя додавали у колбу для титрування до отримання жовтого забарвлення розчину. Після цього поступово (краплями) додавали 0,01 М розчин Трилону Б з бюретки на 25 мл до зміни кольору індикатора мурексиду з жовтого на фіалковий. Проводили 5 паралельних визначень, результати усереднювали.

Концентрацію катіонів Купруму у стандартному розчині розраховують за формулою:

$$C(\text{Cu}^{2+}) = \frac{C(\text{ТрилонБ}) \cdot V(\text{ТрилонБ})}{V(\text{Cu}^{2+})},$$

$C(\text{Трилон Б})$  – концентрація стандартного розчину Трилону Б, М

$V(\text{Трилон Б})$  - об'єм розчину Трилону Б, витраченого на досягнення точки кінця титрування, мл

$V(\text{Cu}^{2+})$  - об'єм аліквотної частини стандартного розчину купрум сульфату, мл.

#### **2.4.2. Дослідження умов твердофазної екстракції.**

*Вплив кислотності.* Вплив кислотності досліджували у статичному режимі. У 7 конічних колб ємністю 250 мл переносили зважену наважку ТНЕА-SiO<sub>2</sub> масою 0,1 г. До кожної з них додавали по 25 мл модельного розчину CuSO<sub>4</sub>, концентрація солі становила  $1,0049 \cdot 10^{-4}$  М. У колбі створювали певне значення рН (кислотою або лугом) від 1,0 до 8,0. Вміст колби струшували протягом однієї години. Після процедури контактування, осад відділяли від розчину фільтруванням та спектрофотометрично визначали концентрацію Купруму у досліджуваному розчині за допомогою градуовального графіка [24].

*Методика побудови градувального графіка для спектрофотометричного визначення.*

Готували серію стандартних розведених розчинів солі  $\text{CuSO}_4$ , концентрація якого була попередньо визначена комплексометрично:

У мірні колби на 25 мл вміщували, відповідно, 0,5; 1,0; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 мл розчину, створювали рН = 5,5-6,0 додавали 2,5 мл індикатора ПАР 0,025%, 1 мл тетраборатного буферного розчину з рН = 9,8 і доводили водою до позначки. Вимірювали величину оптичної густини при довжині хвилі 500 нм, кювета на 1 см. Розчин порівняння готували без солі купруму.

Після цього аналізували залежність «% сорбції-рН сорбції» для визначення оптимального значення рН, при якому доцільно проводити твердофазну екстракцію.

*Десорбцію катіонів Купруму з поверхні ХМК проводили шляхом обробки поверхні ТНЕА-SiO<sub>2</sub> об'ємом 1 мл розчину 0,1М НСІ, концентрацію катіонів Купруму визначали спектрофотометрично.*

#### **2.4.3. Методика атомно-абсорбційного визначення катіонів Купруму.**

Атомно-абсорбційні дослідження виконували на приладі «Атомно-абсорбційний спектрофотометр АА-1800 EL», полум'я – пропан-повітряне. Нижче наведено умови визначення Купруму:

Довжина хвилі 324,7 нм-327,4 нм, ширина щілини 0,1-0,2 нм, струм 25 мА, характеристична концентрація 0,04 мкг/мл, межа визначення методу 0,002 мкг/мл. Джерело світла – лампа полого катода на Купрум [23].

#### **2.4.4. Методика кількісного сорбційно-атомно-абсорбційного визначення катіонів Купруму у субстанції аскорбінова кислота.**

Зважували 0,1г ТНЕА-SiO<sub>2</sub> та вміщували у контактну конічну колбу. До наважки додавали 25 мл розчину Зразка (кожного окремо), створювали у



контактній колбі певне значення рН, яке відповідало кількісній стовідсотковій сорбції катіонів Купруму, перемішували 20 хвилин. Фільтрували, сорбент відділяли від розчину та обробляли хлоридною кислотою, концентрація якої була 0,1М. Обробку проводили у статичному режимі протягом 30 хвилин. Фільтрували та визначали концентрацію катіонів Купруму атомно-абсорбційним методом за допомогою градуювального графіка.

*Методика побудови градуювального графіка для атомно-абсорбційного визначення.*

Готували розведені стандартні розчини концентрації 1,0-6,0 мкг/мл з розчину  $\text{CuSO}_4$ , концентрація якого  $1,0049 \cdot 10^{-2}$  М і вимірювали величину абсорбції  $h$  за умов, які наведено у п.2.4.3.

### Розділ 3. Результати та їх обговорення.

При ознайомленні з новими науковими розвідками щодо кількісного визначення катіонів Купруму у різних об'єктах дослідження, ми з'ясували, що однією з проблем при визначенні ВМ є недостатня чутливість методів [13-28]. Покращити чутливість аналізу можна процедурою концентрування, тобто обрана нами заздалегідь твердофазна екстракція допомагає розв'язати цю проблему. Враховуючи специфічність та селективність методу твердофазної екстракції, перед проведенням концентрування ми вивчали умови концентрування на ХМК, зокрема на сорбенті, поверхня якого модифікована пропілтіоетиламіном (THEA-SiO<sub>2</sub>).

Було показано, що THEA-SiO<sub>2</sub> селективно вилучає катіони купруму із розчинів, дозволяє відокремити купрум від інших супутніх компонентів деяких твердих лікарських форм, у яких Купрум міститься у вигляді купрум сульфату з вмістом 1-2 мг [ 29].

Оскільки в об'єктах нашого дослідження вміст купруму досить низький - слідові кількості, то представляло інтерес дослідити можливість вилучення домішки Купруму в субстанції АС на фоні присутності низки інших домішок відповідно до сертифікату продукту (Додаток2)

#### 3.1. Вивчення умов твердофазної екстракції.

Для встановлення точної концентрації солі купруму (катіонів Купруму) ми проводили комплексонометричне титрування згідно п.2.4.1. Результати кількісного визначення наведено у Таблиці 1.

Враховуючи результати титрування, концентрація катіонів Купруму у стандартному розчині купрум сульфату становила  $1,0049 \cdot 10^{-2}$  моль/л.

Таблиця 1. Результати комплексонометричного титрування щодо кількісного визначення концентрації катіонів Купруму,  $C(\text{Трилон Б}) = 0,01 \text{ М}$ ,  $V(\text{CuSO}_4) = 10 \text{ ml}$ .

№	V (Трилон Б), мл	$C(\text{Cu}^{2+})$ , моль/л $\cdot 10^{-2}$	$C(\text{Cu}^{2+})$ , моль/л $\cdot 10^{-2}$
1	10,02	1,004	1,0049
2	10,07	1,005	
3	10,08	1,009	
4	10,09	1,005	
5	10,02	1,002	

Перед розробкою методики сорбційного-атомно-абсорбційного визначення катіонів Купруму у Зразках необхідно було вивчити процеси сорбції у статичному режимі катіонів Купруму на обраному ХМК з модельних розчинів АС і, відповідно, напрямок протікання сорбції в залежності від рН розчину так, як описано вище (п.2.4.2) оскільки процес твердофазної екстракції залежить від кислотності середовища. Результати залежності % сорбції -f(pH) представлено на Рисунку 4 (маса ХМК 0,1 г):

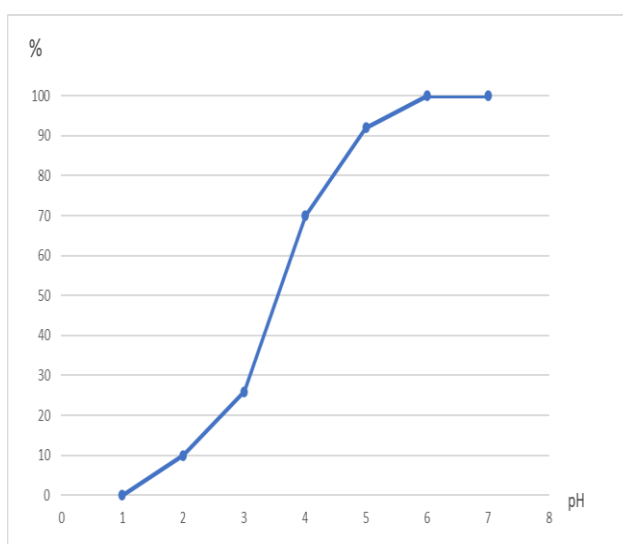


Рисунок 4. Залежність величини сорбції від рН розчину: модельний розчин АС,  $C(\text{Cu}^{2+}) = 1,0005 \cdot 10^{-4}$  моль/л,  $m(\text{ThRA-SiO}_2) = 0.1 \text{ г}$ , час контакту = 20 хв.

Аналіз залежності величини сорбції % від рН розчину дозволяє зробити висновок, що твердофазна екстракція катіонів купруму з модельного розчину АС на обраному ТФЕ максимально спостерігається при рН = 5,5-6,0, тому твердофазну статичну сорбцію треба проводити саме при цьому значенні рН.

*Побудова градувального графіка для спектрофотометричного визначення.*

Серію стандартних розчинів, приготовлених як описано в 2.4.2. фотометрували. Результати дослідження представлено у Таблиці 2

**Таблиця 2.** Залежність величини абсорбції (оптичної густини А) від концентрації стандартних стандартних розчинів.

№ дослідження	V(аліквоти), мл C <sub>0</sub> (CuSO <sub>4</sub> ), 1,0005 · 10 <sup>-4</sup> М	Молярна концентрація купрум сульфату C · 10 <sup>-6</sup> , М	Величина оптичної густин, А
1	0,5	2	0,12
2	1,0	4	0,24
3	2,0	8	0,49
4	2,5	10	0,68
5	3,0	12	0,90
6	3,5	14	0,95

За даними Табл.2 характеризували графічну залежність оптичної густини А (колонка 4) від концентрації купрум сульфату у розчині дослідження С, моль/л (Рис.5.) . Як бачимо з Рис.5. оптична густина є лінійною функцією концентрації купрум сульфату і описується рівнянням:

$$A = 0,055 C(\text{CuSO}_4) + 0,020.$$

де : А - оптична густина розчину;

C(CuSO<sub>4</sub>) - молярна концентрація купрум сульфату у розчині дослідження.

Концентрацію катіонів Купруму у модельних розчинах АС встановлювали за допомогою рівняння градувального графіка.

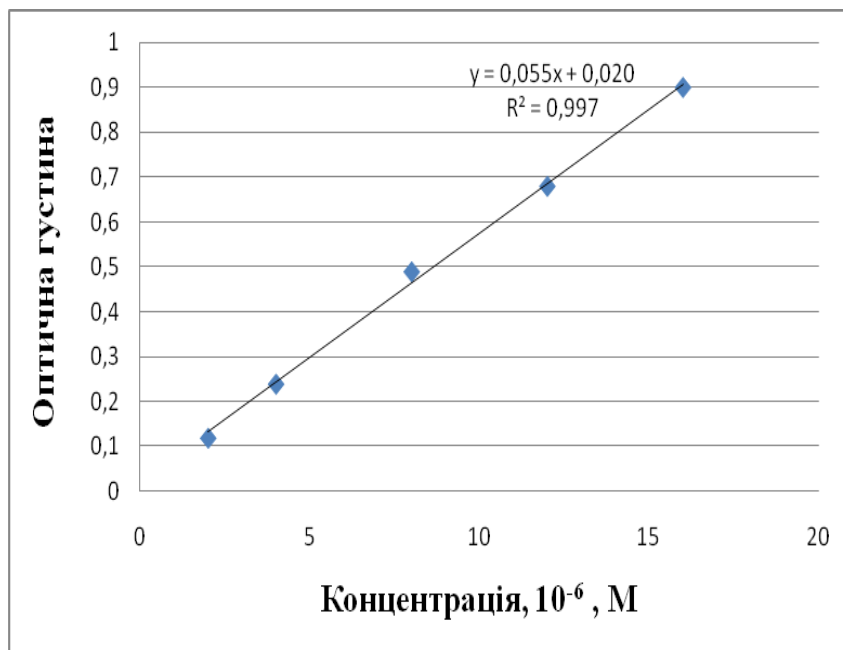


Рис. 5. Градувальний графік визначення концентрації катіонів Купруму при проведенні спектрофотометричного аналізу за реакцією з ПАР.  $C_0(\text{CuSO}_4)=1,0005 \cdot 10^{-4}\text{M}$ ,  $\lambda=500\text{nm}$ ,  $\ell=1\text{cm}$ .

*Побудова градувального графіка методом ААС та вивчення лінійності методики.*

Визначення аналітичного сигналу методу ААС для розведених стандартних розчинів проводили так, як описано у п. 2.4.3, (Рис.6).

Статистична обробка результатів для побудови графіка вказує на лінійну залежність (Рис.6):

$$y = 16,411 \cdot x - 2,1607 \text{ (коефіцієнт кореляції } R^2 = 0,9969\text{)}.$$

Стандартне відхилення та довірчі інтервали коефіцієнтів визначали стандартними метрологічними методами [30]:

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{\nu} = 11,0976$$

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} = 4,317123$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 = 11,4151$$

$$s_b = \sqrt{s_b^2} = 2,3124$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2} = 1,1878$$

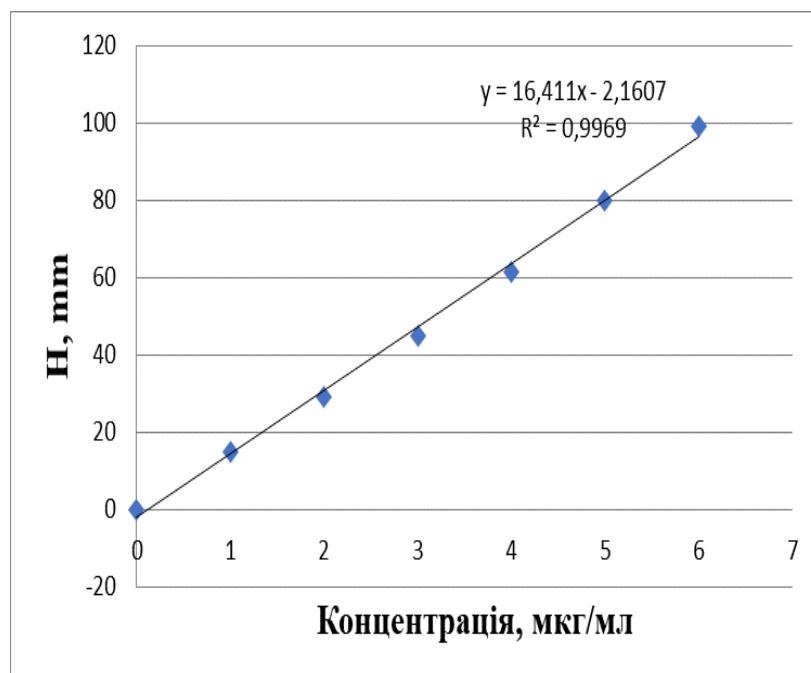


Рисунок 6. Градувальний графік атомно-абсорбційного визначення вмісту катіонів Купруму у розчинах зразків.

Враховуючи статистичну обробку результатів, можна зробити висновок, що результати відповідають вимогам ДФУ і методику можна вважати лінійною [32-33].

### 3.2. Результати кількісного атомно-абсорбційного визначення катіонів Купруму у Зразках.

Після попередніх досліджень ми визначали концентрацію катіонів Купруму в аналізованих зразках методом ААС за раніше побудованим градувальним графіком. Для оцінки збіжності результатів аналізу розраховували розмах вибірок, представлених у Таблицях 3 та 4,

розраховували середнє значення та стандартне відхилення для кожної вибірки. Розраховували добуток L фактору (n=4, P=95%) та стандартного відхилення та порівнювали з розмахом вибірки [30]. Як бачимо з таблиці 3 нерівність задовільнена, отже, результати аналізу можна вважати збіжними. Окрім того, визначення вмісту домішки купруму у зразках проводили у різні календарні дні, результати та статистичну обробку результатів наведено у Таблицях 3 та 4.

Таблиця 3. Кількісне визначення концентрації катіонів Купруму у Зразку 1.

Зразок 1	День 1	День 2
	Знайдена концентрація катіонів Купруму, мкг, враховуючи розведення	
1	3,2	3,4
2	3,3	3,5
3	3,2	3,4
4	3,5	3,2
Середнє значення	3,3	3,4
Стандартне відхилення	0,141	0,126
$ x_i - x_n  < L(P, n) \cdot s$	$3,5 - 3,2 < 3,65 \cdot 0,141$ 0,3 < 0,51	$3,5 - 3,2 < 3,65 \cdot 0,126$ 0,3 < 0,46
RSD, %	4,29	3,73
Дисперсія	0,0200	0,0158
Довірчий інтервал	$3,3 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$
Відносна похибка	6,82	5,93

середнього значення, %		
---------------------------	--	--

Аналізуючи дані Таблиці 3 можна зробити наголос на тому, що відносна похибка середнього значення не перебільшує 7%, RSD не перебільшує 4,3%, тобто відтворюваність результатів вимірювання можна вважати хорошою. Розраховано інтервальні межі довірчого інтервалу, порівнюючи з якими вміст домішки купруму відовідно сертифікату якості субстанції АС (Зразок1), знаходиться за межами довірчого інтервалу.

Таблиця 4. Кількісне визначення концентрації катіонів Купруму у Зразку 2.

Зразок 2	День1	День 2
	Знайдена концентрація катіонів Купруму, мкг, враховуючи розведення	
1	5,7	5,4
2	5,6	5,7
3	5,8	5,3
4	5,3	5,5
Середнє значення	5,6	5,5
Стандартне відхилення	0,216	0,171
RSD, %	3,86	3,12
Дисперсія	0,0467	0,0292
Довірчий інтервал	5,6 ± 0,3	5,5 ± 0,3
Відносна похибка	6,14	4,96



середнього значення, %		
---------------------------	--	--

Експериментальні дані визначення домішки Купруму у зразку 2 та статистична обробка результатів аналізу вказують на їх хорошу відтворюваність, оскільки відносна похибка середнього значення не перебільшує 6,2 %, RSD не перебільшує 3,9 % (Табл.4). Як і для зразку 1, вміст домішки Купруму у Зразку 2, який був заявлений у Сертифікаті якості (Додаток 2), знаходиться за межами довірчого інтервалу.

Для перевірки правильності результатів аналізу застосували метод добавок (Таблиця 5).

Таблиця 5. Результати визначення домішки купруму у зразку 1 запропонованим альтернативним методом та методом добавок:  $m = 0,1$  г;  $pH = 6,0$ ;  $V_{\text{елюенту}} = 1$  мл, елюент 0,1М HCl ;  $n = 3$

V розчину зразку,мл	Купрум, мкг			Sr
	Метод добавок		Альтернативний метод	
	Введено	Знайдено	Знайдено	
25	1,00	4,36±0,15	3,38 ± 0,21	0,15
25	1,50	4,87±0,21		
25	2,00	5,34±0,13		

Результати, наведені у Табл.5, свідчать, що запропонований нами підхід до визначення домішки Купруму не містить систематичної похибки, а результати вважаються правильними.

## ВИСНОВКИ

1. На основі проведеного аналізу літературних джерел було з'ясовано, що для визначення концентрації домішок важких металів у аскорбіновій кислоті, зокрема катіонів Купруму, необхідною процедурою є стадія концентрування, яка успішно виконується через проведення твердофазної екстракції.
2. Встановлено оптимальні параметри сорбційно-десорбційного механізму вилучення катіонів Купруму з модельних розчинів на кремнеземі, поверхня якого модифікована пропілтіетиленаміном.
3. Розроблена та апробована методика визначення домішки Купруму у зразках субстанції аскорбінова кислота сорбційного атомно-абсорбційним методом.
4. Результати валідації методики за лінійністю, специфічністю, збіжністю результатів, правильністю відповідають критеріям придатності за ДФУ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1775/vitami>.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія. — К.—Тернопіль, 2000.
3. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3492/kislota-askorbinova>.
4. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3761/kuprum>
5. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
6. <https://dspace.nuft.edu.ua/server/api/core/bitstreams/712c7d93-469e-4b05-b8e5-59480e963d86/content>.
7. Блажаєвський М.Є. / Важкі метали //Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
8. <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/17650/1/152-156.pdf>]
9. Калібабчук, В. О., Чекман, І. С., Галинська, В. І. та інші. Медична хімія: підручник. К.: ВСВ «Медицина. 2018, 335с.
- 10.Крамаренко В.Ф. Химико-токсикологический анализ. Практикум.– Київ : Вища школа. Головное изд-во, 1982.– 272 с.
- 11.Шварценбах Г., Флашка Т. Комплексонометрическое титрование.-М.:Химия, 1970.-360с.
- 12.Пилипенко А. П., Пятницкий И. В. Аналитическая химия. Книга 2 - М.: Химия, 1990.
- 13.Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
- 14.Liu Jing-Fu. Flow injection spectrophotometric determination of copper, iron, manganese, and zinc in animal feeds using a common manifold / Jing-Fu Liu, Gui-Bin Jiang, Ying-Di Feng // J. AOAC International. — 2000. — Vol. 83. — №6. — P. 1293-1298.
- 15.Development of an Extractive Spectrophotometric Method for the Determination of Copper(II) in Leafy Vegetable and Pharmaceutical Samples Using Pyridoxal-4-

- phenyl-3-thiosemicarbazone (PPT)/ S.Subramanyam, J.R.Kumar, K.J.Reddy, A.V.Reddy // J. Agric. Food Chem. — 2005. — Vol. 53. — №14. — P. 5492-98.
16. Simultaneous determination of traces of heavy metals by solid-phase spectrophotometry / J.Vukoviж., S.Matsuoka, K.Yoshimura [et al.] // Talanta. — 2007. — Vol. 71. — №5. — P. 2085-2091
17. Improved extraction method for the determination of iron, copper, and nickel in new varieties of sunflower oil by atomic absorption spectroscopy / R.Ansari, T.G.Kazi, M.K.Jamali [et al.] // J. AOAC Intern. — 2008. — Vol. 91. — №2. — P. 400-407.
18. Sorouraddin M.H. A novel captopril chemiluminescence system for determination of copper(II) in human hair and cereal flours / M.H.Sorouraddin, M.Iranifam, A.Imani-Nabiyyi // J. Fluoresc. — 2009. — Vol. 19. — №5. — P. 75-81.
19. Ratiometric fluorescent detection of Cu(II) in semi-aqueous solution using a two-fluorophore approach / N.Singh, N.Kaur, B.McCaughan, J.F.Callan // Tetrahedron Letters. — 2010. — Vol. 51. — №26. — P. 3385-3387.
20. Catalytic kinetic methods for photometric or fluorometric determination of heavy metal ions / Z.Chen, N.Zhang, L.Zhuo, B.Tang // Microchimica Acta. — 2009. — Vol. 164. — №3-4. — P. 311-336.
21. Дерябкін Б.Г., Салій О.О., Кізь А.Л. / Застосування методу атомно-абсорбційної спектрометрії для контролю якості діючих речовин \\ Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України., 15-17 вересня 2010 р. м. Харків, с. 157
22. Khan M. N. Determination of trace amounts of copper (II) by using catalytic redox reaction between methylene blue and ascorbic acid / M.N.Khan, A.Sarwar // Anal. sci. — 2001. — Vol. 17. — P. 1195-1197.
23. Зайцев, В.М. Хімічно модифіковані кремнеземи: Навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей / В.М. Зайцев; КНУТШ - Київ: Київський університет, 2005. - 171с.
24. 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.
- 25.Г. М. Зайцева, О. П. Рябушко - Закономірності сорбції та механізм комплексоутворення амінофосфонової кислоти, закріпленої на поверхні кремнезему з іонами металу. УХЖ, 1992, 58 (11), 965-972.
- 26.Prasad S. Development and validation of catalytic kinetic spectrophotometric method for determination of copper (II) / S.Prasad, T.Halafihi // *Microchim. Acta.* — 2003. —Vol. 142. — №4. — P. 237-244.
27. Prodromidis M.I. Spectrophotometric kinetic determination of copper(II) trace amounts based on its catalytic effect on the reaction of the reduced 2,6-dichlorophenolindophenol and hydrogen peroxide / M.I.Prodromidis, C.D.Stalikas, P.Th.Veltsistas, M.I.Karayannis // *Talanta.* — 1994. — Vol. 41. — №10. — P. 1645-1649.
28. Rodrigo A.A. Simultaneous determination of copper and lead in ethanol fuel by anodic stripping voltammetry / A.A.Rodrigo, Lúcio Angnes // *Microchem. J.* — 2004. — Vol. 77. — №2. — P. 157-162.
29. Development of an Extractive Spectrophotometric Method for the Determination of Copper(II) in Leafy Vegetable and Pharmaceutical Samples Using Pyridoxal-4-phenyl-3-thiosemicarbazone (PPT)/ S.Subramanyam, J.R.Kumar, K.J.Reddy, A.V.Reddy // *J. Agric. Food Chem.* — 2005. — Vol. 53. — №14. — P. 5492-98.
30. Таран, Є. О.; Зайцева Г. М. Визначення вмісту катіонів купруму в лікарських засобах сорбційно-фотометричним методом. 2024. 41 с.
- 31.Пушкарьова Я. М., Зайцева Г. М./"Основи хімічної метрології."//Київ, 2024. 115 с.
- 32.Валідація аналітичних методик і випробувань. ДФУ. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
- 33.Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц, О.А. Євтіфеева. Фармацевтичний часопис. 2007. №2. С.13 – 18.

# ДОДАТКИ

## Додаток 1. Витяг з Європейської фармакопеї.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

Cortisone acetate

### ASSAY

Dissolve 0.125 g in 50 mL of water R. Add 2 mL of sulfuric acid R and 3 g of potassium iodide R. Titrate with 0.1 M sodium thiosulfate, using 1 mL of starch solution R, added towards the end of the titration.

1 mL of 0.1 M sodium thiosulfate is equivalent to 15.96 mg of CuSO<sub>4</sub>.

### STORAGE

In an airtight container.

01/2008:0894  
corrected 7.0

## COPPER SULFATE PENTAHYDRATE

### Cupri sulfas pentahydricus

CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O *M<sub>r</sub>* 249.7  
[7758-99-8]

### DEFINITION

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

### CHARACTERS

*Appearance*: blue, crystalline powder or transparent, blue crystals.

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

### IDENTIFICATION

- A. Add several drops of dilute ammonia R2 to 1 mL of solution S (see Tests). A blue precipitate is formed. On further addition of dilute ammonia R2 the precipitate dissolves and a dark blue colour is produced.
- B. Loss on drying (see Tests).
- C. Dilute 1 mL of solution S to 5 mL with water R. The solution gives reaction (a) of sulfates (2.3.1).

### TESTS

**Solution S.** Dissolve 5 g in water R and dilute to 100 mL with the same solvent.

**Appearance of solution.** Solution S is clear (2.2.1).

**Chlorides** (2.4.4): maximum 100 ppm.

Dilute 10 mL of solution S to 15 mL with water R.

**Iron**: maximum 100 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

**Test solution.** Dissolve 0.5 g in 10 mL of water R, add 2.5 mL of lead-free nitric acid R and dilute to 25.0 mL with water R.

**Reference solutions.** Prepare the reference solutions using iron standard solution (20 ppm Fe) R, adding 2.5 mL of lead-free nitric acid R and diluting to 25.0 mL with water R.

**Source**: iron hollow-cathode lamp.

**Wavelength**: 248.3 nm.

**Atomisation device**: air-acetylene flame.

*Copper may form explosive acetylides with acetylene. Therefore, clean the burner thoroughly before any residues become dry.*

**Lead**: maximum 50 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

**Test solution.** Dissolve 2.5 g in 10 mL of water R, add 2.5 mL of lead-free nitric acid R and dilute to 25.0 mL with water R.

**Reference solutions.** Prepare the reference solutions using lead standard solution (100 ppm Pb) R, adding 2.5 mL of lead-free nitric acid R and diluting to 25.0 mL with water R.

**Source**: lead hollow-cathode lamp.

**Wavelength**: 217.0 nm.

**Atomisation device**: air-acetylene flame.

*Copper may form explosive acetylides with acetylene. Therefore, clean the burner thoroughly before any residues become dry.*

**Loss on drying** (2.2.32): 35.0 per cent to 36.5 per cent, determined on 0.500 g by drying in an oven at 250 ± 10 °C.

### ASSAY

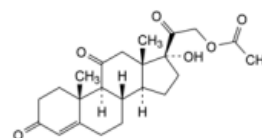
Dissolve 0.200 g in 50 mL of water R. Add 2 mL of sulfuric acid R and 3 g of potassium iodide R. Titrate with 0.1 M sodium thiosulfate, adding 1 mL of starch solution R towards the end of the titration.

1 mL 0.1 M sodium thiosulfate is equivalent to 24.97 mg of CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O.

01/2008:0321  
corrected 6.0

## CORTISONE ACETATE

### Cortisoni acetat



C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> *M<sub>r</sub>* 402.5  
[50-04-4]

### DEFINITION

17-Hydroxy-3,11,20-trioxopregn-4-en-21-yl acetate.

*Content*: 97.0 per cent to 103.0 per cent (dried substance).

### CHARACTERS

*Appearance*: white or almost white, crystalline powder.

*Solubility*: practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, soluble in dioxan, sparingly soluble in acetone, slightly soluble in ethanol (96 per cent) and in methanol.

It shows polymorphism (5.9).

### IDENTIFICATION

*First identification*: A, B.

*Second identification*: C, D, E.

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

*Comparison*: cortisone acetate CRS.

If the spectra obtained in the solid state show differences, record new spectra using 50 g/L solutions in methylene chloride R in a 0.2 mm cell.

B. Thin-layer chromatography (2.2.27).

**Solvent mixture**: methanol R, methylene chloride R (1:9 V/V).

**Test solution.** Dissolve 10 mg of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 10 mL with the solvent mixture.

**Reference solution (a).** Dissolve 20 mg of cortisone acetate CRS in the solvent mixture and dilute to 20 mL with the solvent mixture.

**Reference solution (b).** Dissolve 10 mg of hydrocortisone acetate R in reference solution (a) and dilute to 10 mL with reference solution (a).

**Plate**: TLC silica gel F<sub>254</sub> plate R.

**Mobile phase**: add a mixture of 1.2 volumes of water R and 8 volumes of methanol R to a mixture of 15 volumes of ether R and 77 volumes of methylene chloride R.

**Application**: 5 µL.

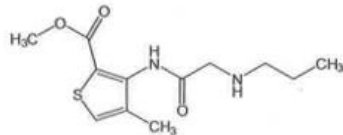
**Development**: over a path of 15 cm.

**Drying**: in air.

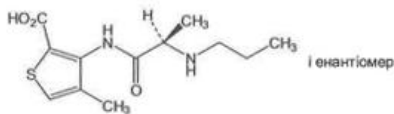
General Notices (1) apply to all monographs and other texts

1965

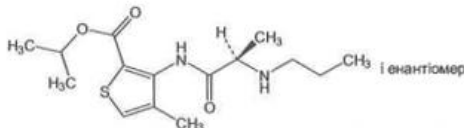
вання». Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також (5.10) «Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування»: В, С, D, E, F, G, H, I, J.



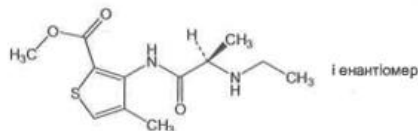
A. метил 3-[[2-(пропіламіно)ацетил]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (ацетамідоартикаїн),



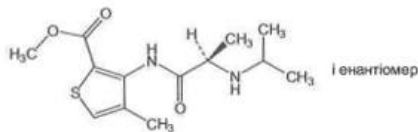
В. 4-метил-3-[[2-(2RS)-2-(пропіламіно)пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбонова кислота (артикаїнова кислота),



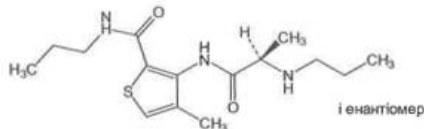
С. 1-метилетил 4-метил-3-[[2-(2RS)-2-(пропіламіно)пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбоксилат (ізопропіловий ефір артикаїну),



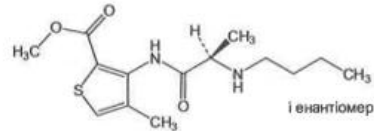
D. метил 3-[[2-(2RS)-2-(етиламіно)пропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (етилартикаїн),



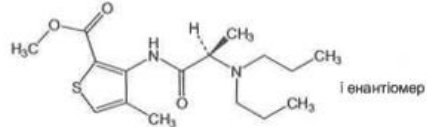
E. метил 4-метил-3-[[2-(2RS)-2-[(1-метилетил)аміно]пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбоксилат (ізопропілартикаїн),



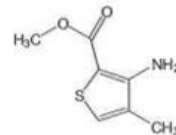
F. 4-метил-N-пропіл-3-[[2-(2RS)-2-(пропіламіно)пропаноїл]аміно]тіофен-2-карбоксамід (артикаїнова кислота пропіонамід),



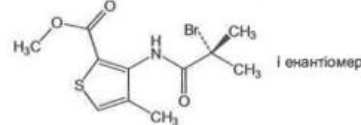
G. метил 3-[[2-(2RS)-2-(бутиламіно)пропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (бутилартикаїн),



H. метил 3-[[2-(2RS)-2-(дипропіламіно)пропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (дипропілартикаїн),



I. метил 3-аміно-4-метилтіофен-2-карбоксилат (3-аміноартикаїн),

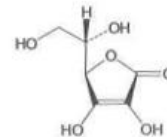


J. метил 3-[[2-(2RS)-2-бромпропаноїл]аміно]-4-метилтіофен-2-карбоксилат (бромосполука).

## АСКОРБІНОВА КИСЛОТА

Acidum ascorbicum

ASCORBIC ACID



$C_6H_8O_6$   
[50-81-7]

М.м. 176.1

(5R)-5-[(1S)-1,2-Дигідроксиетил]-3,4-дигідрокси-фуран-2(5H)-он.

Вміст: не менше 99,0 % і не більше 100,5 %.

## Аскорбінова кислота

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи.

**Розчинність.** Легко розчинна у воді *P*, помірно розчинна в етанолі (96 %) *P*.

Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**Перша ідентифікація:** В, С.

**Друга ідентифікація:** А, С, D.

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях (2.2.25).

**Випробовуваний розчин.** 0.10 г субстанції розчиняють у воді *P* і відразу доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину додають до 10 мл 0.1 *M* розчину хлористоводневої кислоти та доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл.

**Максимум поглинання:** за довжини хвилі 243 нм; визначають відразу після приготування розчину.

**Питомий показник поглинання в максимумі:** від 545 до 585.

**В.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Відповідність:** спектру ФСЗ аскорбінової кислоти.

**С.** рН (2.2.3). Від 2.1 до 2.6 для розчину *S*, приготованого як зазначено у розділі «Випробування».

**D.** До 1 мл розчину *S* додають 0.2 мл азотної кислоти розведеної *P* і 0.2 мл срібла нітрату розчину *P2*; утворюється сірий осад.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Розчин S.** 1.0 г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

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

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину *S* має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>7</sub>.

**Питоме оптичне обертання (2.2.7).** Від +20.5 до +21.5.

2.50 г субстанції розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

**Домішка Е.** Не більше 0.2 %.

**Випробовуваний розчин.** 0.25 г субстанції розчиняють у 5 мл води *P*, нейтралізують натрію гідроксиду розчином розведеним *P*, додають 1 мл оцтової кислоти розведеної *P* і 0.5 мл кальцію хлориду розчину *P*.

**Розчин порівняння.** 70 мг щавлевої кислоти *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 500 мл. До 5 мл одержаного розчину додають 1 мл оцтової кислоти розведеної *P* і 0.5 мл кальцію хлориду розчину *P*.

Розчини витримують протягом 1 год. Опалесценція випробовуваного розчину не має бути інтенсивнішою за опалесценцію розчину порівняння.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29). Розчини готують безпосередньо перед використанням.

**Фосфатний буферний розчин.** 6.8 г калію дигідрофосфату *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 175 мл. Фільтрують крізь мембранний фільтр (номінальний розмір пор 45 мкм) і доводять водою *P* до об'єму 1000 мл.

**Випробовуваний розчин.** 0.500 г субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл.

**Розчин порівняння (а).** 10.0 мг ФСЗ аскорбінової кислоти домішки *C* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 5.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** 5.0 мг ФСЗ аскорбінової кислоти домішки *D* і 5.0 мг ФСЗ аскорбінової кислоти розчиняють у рухомій фазі, додають 2.5 мл розчину порівняння (а) та доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

**Розчин порівняння (с).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 200.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину змішують з 1.0 мл розчину порівняння (а).

**Колонка:**

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії, амінопропілсилільний *P* (5 мкм);

— температура: 45 °С.

**Рухома фаза:** фосфатний буферний розчин - ацетонітрил *P1* (25:75).

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 210 нм.

**Інжекції:** 20 мкл випробовуваного розчину та розчинів порівняння (b) і (с).

**Час хроматографування:** у 2.5 рази більший часу утримування аскорбінової кислоти.

**Ідентифікація домішок:** використовують хроматограму розчину порівняння (b) для ідентифікації піків домішок *C* і *D*.



*Відносні утримування до аскорбінової кислоти* (час утримування аскорбінової кислоти близько 11 хв): домішки D – близько 0.4; домішки C – близько 1.7.

*Придатність хроматографічної системи:*

- *ступінь розділення:* не менше 3.0 між піками аскорбінової кислоти та домішки C на хроматограмі розчину порівняння (с);
- *відношення сигнал/шум:* не менше 20 для піка домішки C на хроматограмі розчину порівняння (b).

*Нормування:*

- *домішки C, D:* площа піка кожної домішки не має перевищувати 1.5 площі відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.15 %);
- *неспецифіковані домішки:* площа піка кожної домішки не має перевищувати площу піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.10 %);
- *сума домішок, крім домішок C і D:* сума площ піків усіх домішок, крім піків домішок C і D, не має перевищувати 2 площі піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.2 %);
- *не враховують:* піки, площа яких становить менше 0.5 площі піка аскорбінової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.05 %).

**Мідь.** Не більше 0.0005 % (5 ppm).

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод I).

*Випробовуваний розчин.* 2.0 г субстанції розчиняють у 0.1 М розчині азотної кислоти і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчини порівняння.* Готують розчини порівняння (0.2 ppm, 0.4 ppm і 0.6 ppm) розведенням міді еталонного розчину (10 ppm Cu) Р 0.1 М розчином азотної кислоти.

*Джерело випромінювання:* лампа із мідним порожнистим катодом.

*Довжина хвилі:* 324.8 нм.

*Полум'я:* повітряно-ацетиленове.

Настроюють реєструючий пристрій на нульове значення, використовуючи 0.1 М розчин азотної кислоти.

**Залізо.** Не більше 0.0002 % (2 ppm).

Атомно-абсорбційна спектрометрія (2.2.23, метод I).

*Випробовуваний розчин.* 5.0 г субстанції розчиняють у 0.1 М розчині азотної кислоти і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

*Розчини порівняння.* Готують розчини порівняння (0.2 ppm, 0.4 ppm і 0.6 ppm) розведенням заліза еталонного розчину (20 ppm Fe) Р 0.1 М розчином азотної кислоти.

*Джерело випромінювання:* лампа із залізним порожнистим катодом.

*Довжина хвилі:* 248.3 нм.

*Полум'я:* повітряно-ацетиленове.

Настроюють реєструючий пристрій на нульове значення, використовуючи 0.1 М розчин азотної кислоти.

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

2.0 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) Р.

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

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.150 г субстанції розчиняють у суміші 10 мл сірчаної кислоти розведеної Р і 80 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р. Додають 1 мл крохмалю розчину Р і титрують 0.05 М розчином йоду до одержання стійкого фіолетово-синього забарвлення.

1 мл 0.05 М розчину йоду відповідає 8.81 мг C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>.

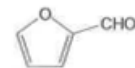
### ЗБЕРІГАННЯ

У неметалевому контейнері, у захищеному від світла місці.

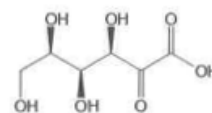
### ДОМІШКИ

*Специфіковані домішки:* C, D, E.

*Інші домішки, що визначаються* (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або статтею «Субстанції для фармацевтичного застосування». Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. «Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування»): А, F, G, H.

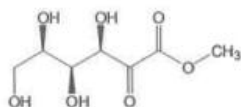


A. 2-фуральдегід,

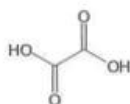


C. D-аскорбіно-2-улосонова кислота (D-аскорбінова кислота),

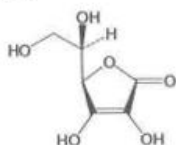
## Аспарагінова кислота



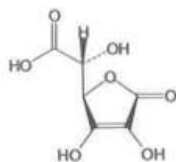
D. метил D-ксило-гекс-2-улононат (метил D-сорбонат),



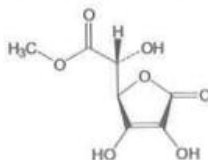
E. шавлева кислота,



F. (5R)-5-[(1R)-1,2-дигідроксіетил]-3,4-дигідроксифуран-2(5H)-он,



G. (2R)-2-[(2R)-3,4-дигідрокси-5-оксо-2,5-дигідрофуран-2-іл]-2-гідроксіоцтова кислота,

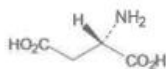


H. метил (2R)-2-[(2R)-3,4-дигідрокси-5-оксо-2,5-дигідрофуран-2-іл]-2-гідроксіацетат.

## АСПАРАГІНОВА КИСЛОТА

### Acidum asparticum

#### ASPARTIC ACID



$C_4H_7NO_4$   
[56-84-8]

М.м. 133.1

Аспарагінова кислота містить не менше 98.5 % і не більше 101.5 % (2S)-2-аміно-бутандіоївої кислоти, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

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

**Розчинність.** Мало розчинна у воді P, практично не розчинна в етанолі (96 %) P.

Розчиняється у розведених мінеральних кислотах і розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

*Перша ідентифікація:* А, С.

*Друга ідентифікація:* А, В, D.

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

**B.** Суспензія 1 г субстанції в 10 мл води P повинна мати сильнокислу реакцію (2.2.4).

**C.** Інфрачервоний спектр поглинання (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ аспарагінової кислоти.

**D.** На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаний у випробуванні «Речовини, виявлювані нінгідрином», має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за розміром і забарвленням.

#### ВИПРОБУВАННЯ

**Прозорість розчину (2.2.1).** 0.5 г субстанції розчиняють в 1 M розчині хлористоводневої кислоти і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 10 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

**Кольоровість розчину (2.2.2, метод II).** Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон ВУ<sub>6</sub>.

**Питоме оптичне обернення (2.2.7).** Від +24.0 до +26.0, у перерахунку на суху речовину. 2.000 г субстанції розчиняють у хлористоводневій кислоті P і доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 25.0 мл.

**Речовини, виявлювані нінгідрином.** Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинку із шаром силікагелю P.

**Випробовуваний розчин (a).** 0.10 г субстанції розчиняють у 2 мл аміаку розчину P і доводять об'єм розчину водою P до 10 мл.

**Випробовуваний розчин (b).** 1 мл випробовуваного розчину (a) доводять водою P до об'єму 50 мл.

## Додаток 2. Сертифікати якості об'єктів дослідження.



Магазин хімічних реактивів

**ХімКомпонент**

him-component.com.ua

### Сертифікат якості

#### АСКОРБІНОВА КИСЛОТА C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>

Зовнішній вигляд: білий кристалічний порошок  
Країна походження: Китай

№	Найменування показника	Норматив
1	Температура плавлення	189-193
2	pH 2%	2,4-2,8
3	pH 5%	2,1-2,6
4	Специфічне оптичне обертання	+20,5-+21,5
5	Прозорість розчину	прозорий
6	Масова частка міді (Cu), %, н/б	5
7	Масова частка важких металів, %, н/б	10
8	Масова частка ртуті (Hg), %, н/б	< 2
9	Масова частка свинцю (Pb), %, н/б	2
10	Масова частка миш'яку (As), %, н/б	3
11	Масова частка заліза (Fe), %, н/б	2
12	Масова частка вмісту шавелевої кислоти, %, н/б	0,2
13	Масова частка основної речовини, %	99,0-100,5
14	Масова частка втрати при сушінні, %	0,4
15	Загальне забруднення, %	0,1
16	Зольність	0,1
17	Залишок розчинників	Відповідно норми

Згідно оригінального сертифікату постачальника  
him-component.com.ua

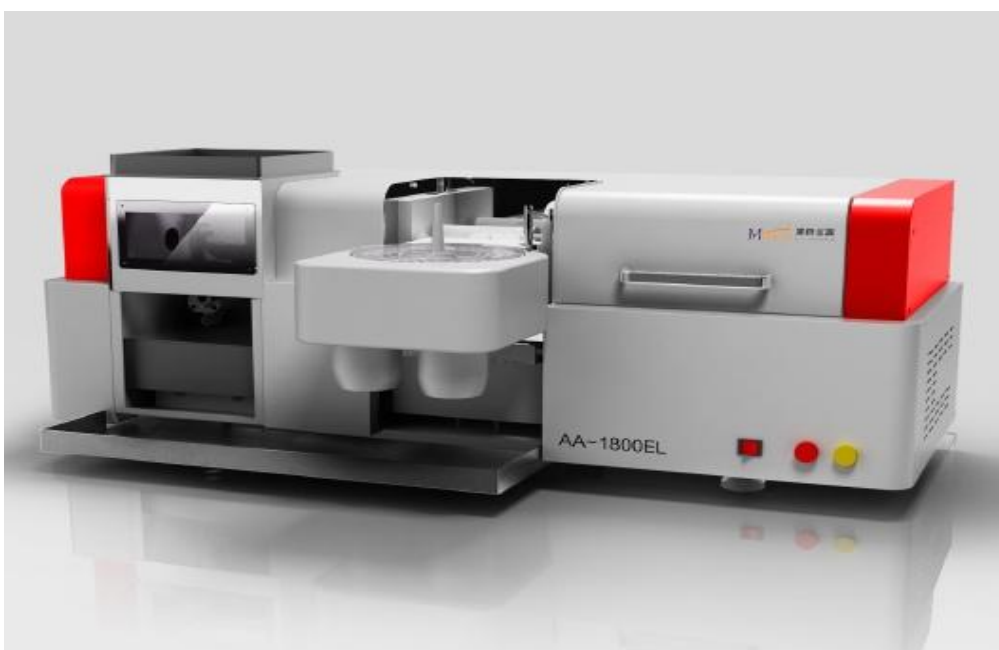
## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Назва товару:	Аскорбінова кислота	Дата виготовлення	21.03.2021
Класифікація:	фарм	Термін придатності	21.03.2023
Партія:	21032021	Країна походження	Китай
Упаковка:	ящик 25 кг	Постачальник	ТОВ «ПраймХім»

Показники	Норма	Випробування
Зовнішній вигляд	Білий кристалічний порошок	Білий кристалічний порошок
Визначення	Позитивна реакція	Відповідає
Основна речовина	99,0-100,5%	99,8%
Плавлення	191-192°C	190,5°C
pH (2% водного розчину)	2,4-2,8	2,50
pH (5% водного розчину)	2,1-2,6	2,38
Чистота розчину	Чиста	Чиста
Колір розчину	<BY7	<BY7
Специфічна ротація [α] <sub>D20D</sub>	+20,5-+21,5	+20,85
Мідь	<3PPM	<3PPM
Важкі метали	<10PPM	<10PPM
Меркурій	<0,1PPM	<0,1PPM
Свинець	<2PPM	<2PPM
Миш'як	<3PPM	<3PPM
Кадмій	<1PPM	<1PPM
Втрати при висушуванні	<0.4%	<0.1%
Органічні леткі домішки	Відсутні	Відсутні

*Відповідно оригінального сертифіката виробника*

Фотометр КФК-3 та спектрофотометр «Сатурн» та Атомно-абсорбційний спектрофотометр AA-1800 EL.



## рН-метр Metrohm 826 pH mobile.



Діапазон вимірювання	pH 0 ... 14 (-8 ... 22)
Потенціал U	$\pm 1200 \text{ mV}$
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



# СЕРТИФІКАТ

№12/2025.S2.01

Цим засвідчується, що

## Проскуров Є.М.

з постерною доповіддю

**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ДОМІШКИ КУПРУМУ В СУБСТАНЦІЇ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ СОРБЦІЙНО-АТОМНО-АБСОРБЦІЙНИМ МЕТОДОМ**

брала участь V Науково-практичної конференції з міжнародною участю

**«PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА»**

присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, професорки Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) в онлайн форматі

28-29 січня 2025 р., м. Київ, Україна



Конференція зареєстрована у ДНУ «Український інститут науково-підприємчої експертизи та інформатик» (Посвідчення УкрНТЕІ № 621 від 13 листопада 2024 р.)

# PLANTA+

НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА

Ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, д. м. н., професор



Юрій КУЧИН

Завідувачка кафедри фармакогнозії та ботаніки, д. б. н., професор

Валентина МІНАРЧЕНКО



**ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ДОМІШКИ КУПРУМУ В СУБСТАНЦІЇ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ СОРБЦІЙНО-АТОМНО-АБСОРБЦІЙНИМ МЕТОДОМ**

*Проскуров Є.М., Зайцева Г.М.*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
м. Київ, Україна

proskurov50@gmail.com, g.zaitseva@nmu.ua

Ключові слова: сорбція, купрум, аскорбінова кислота

**Вступ:** Аскорбінова кислота (АС) потребує високого рівня чистоти субстанції. Для забезпечення безпеки та якості субстанції контролюють вміст домішок. Оскільки допустима концентрація домішки купруму у субстанції АС  $\leq 10$  ppm/t, то його визначення можливе із застосування височутливих методів аналізу [1] чи з проведенням пробіодготовки, зокрема шляхом концентрування. У даній роботі досліджено можливість концентрування катіонів міді за допомогою твердофазного екстрагента (ТЕ) з розчинів субстанції АС.

**Матеріали та методи.** Об'єкти дослідження - субстанція АС; сорбент кремнезем з хімічно закріпленим пропілтіетиламіном ( $\text{SiO}_2\text{-SN}$ ) [2]. Сорбційні та десорбційні процеси досліджували у статичному режимі. Концентрацію купруму до та після сорбції визначали атомно-абсорбційним методом. Обробку експериментальних даних проводили статистичними методами.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено залежність ступеня вилучення катіонів купруму з модельних розчинів від рН, часу контакту фаз та об'єму розчину. Визначено оптимальні умови вилучення та вивчено можливість визначення мікрокількостей купруму у субстанції АС через сорбційне концентрування на поверхні  $\text{SiO}_2\text{-SN}$ . Показано високу ефективність ТЕ як аналітичного реагента для концентрування купруму.

Розроблено методіку сорбційно-атомно-абсорбційного визначення іонів купруму. Результати визначення купруму у зразку субстанції АС (2,25 мкг/г) свідчать, що вміст купруму не перевищує допустимий. Встановлено лінійність методіки та збіжність результатів визначення, що свідчить про відповідність критеріям ДФУ.

**Висновки.** Запропонована методіка може бути використана у контролі якості субстанції АС щодо вмісту домішки купруму.

**Перелік посилань:**

1. Застосування каталітичної реакції відновлення метиленового синього для кількісного визначення домішок купруму у субстанції аскорбінової кислоти / І.М. Боровська, М.С. Блажесвський // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 27–30.
2. Сорбційно-атомно-абсорбційне визначення  $\text{Cu}$  (II),  $\text{Cd}$  (II),  $\text{Zn}$  (II) та  $\text{Pb}$  (II) у питній воді за допомогою кремнезему, модифікованого пропілтіетиламіном / Г.М. Зайцева, О.П. Конопліцька, В.А. Халаф, В.М. Зайцев // Український хімічний журнал. – 2006. – Т. 72, № 10. – С. 108–113.



## Summary

Ascorbic acid (AA) requires a high level of substance purity. To ensure the safety and quality of the substance, the impurity content is strictly monitored. Given that the allowable concentration of copper impurities in AA is  $\leq 10$  ppm/g, its determination requires highly sensitive analytical methods or sample preparation techniques, such as concentration.

This study explores the possibility of concentrating copper cations using a solid-phase extractant (SPE) from AA substance solutions.

The objects of the study were AA substance and a silica-based adsorbent with chemically immobilized propylthioethylamine groups (ThRA-SiO<sub>2</sub>). Absorption and desorption processes were studied under static conditions. Copper concentrations before and after sorption were determined by atomic absorption spectroscopy. Experimental data were processed using statistical methods.

The dependence of copper cation extraction efficiency from model solutions on pH, phase contact time, and solution volume was established. Optimal conditions for extraction were identified, and the possibility of determining trace amounts of copper in AA substances through preconcentration on the surface of ThRA-SiO<sub>2</sub> was investigated. The high efficiency of the SPE as an analytical reagent for copper concentration was demonstrated.

A method for the sorption - atomic absorption determination of copper ions was developed. The results of copper determination in an AA substance sample (3.25  $\mu\text{g/g}$ ) indicate that the copper content does not exceed the allowable limit.

The method's linearity and consistency of results were confirmed, meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU).

The proposed method can be applied to quality control of AA substances regarding copper impurity content.

