

**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 ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ТОЧНІСТЬ  
КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МАГНІЮ  
У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти 5-го курсу, групи 118Ф1Б напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я» освітня програма «Фармація»

**Моцюк Меланія Володимирівна**

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

**Рецензентка:** завідувачка кафедри, д.фарм.н., професорка

**Полова Жанна Миколаївна**

<b>ЗМІСТ</b>		сторінка
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ</b>		4
<b>ВСТУП</b>		5
<b>РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД</b>		
1.1. Біологічна роль магнію та його застосування у лікарських засобах		8
1.2. Допоміжні речовини у складі лікарських форм		11
1.3. Методи визначення магнію у лікарських засобах		14
1.4. Допоміжні речовини лікарських засобів, що містять магній та їх аналітичний вплив		15
1.5. Перспективи удосконалення методів визначення магнію		19
<b>РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження</b>		20
2.1. Вибір об'єктів дослідження		20
2.2. Реактиви та обладнання		22
2.3. Розчини та їх приготування		23
2.4. Методика вивчення впливу допоміжних речовин на результати визначення		24
2.5. Методика комплексонометричного визначення магнію у зразках		25
2.6. Методика статистичної обробки результатів		28
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ</b>		30
3.1. Вплив допоміжних речовин на точність комплексонометричного визначення іонів $Mg^{2+}$ у модельних розчинах		30
3.2. Порівняльна оцінка результатів визначення магнію у присутності допоміжних речовин у залежності від умов титрування		35

3.3. Оптимізація умов комплексонометричного титрування лікарських засобів, що містять магній у присутності цитрат йонів	37
3.4. Визначення вмісту магнію у зразках, що містять допоміжні речовини	38 40
<b>ВИСНОВКИ</b>	41
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	44
<b>ДОДАТКИ</b>	46
<b>SUMMARY</b>	

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

ДФУ	-	Державна фармакопея України
Ph.Eur.	-	Європейська фармакопея
ЕДТА	-	етилендіамінтетраоцтова кислота динатрієва сіль
АФІ	-	активні фармацевтичні інгредієнти
ICP-OES	-	метод оптично-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою
RSD	-	відносне стандартне відхилення
МКЦ	-	мікрокристалічна целюлоза
ПЕГ	-	поліетиленгліколь

## ВСТУП

### *Актуальність теми.*

Магній є одним із життєво необхідних макроелементів, який бере участь у понад 300 біохімічних реакціях організму. Він відіграє важливу роль у підтримці нормального функціонування нервової та серцево-судинної систем, бере участь у формуванні кісткової тканини, регуляції енергетичного та електролітного обміну, а також у процесах м'язового скорочення [1–3]. У зв'язку з цим препарати магнію широко застосовуються у медичній практиці для профілактики та лікування станів, пов'язаних із дефіцитом магнію, зокрема серцевих аритмій, артеріальної гіпертензії, остеопорозу та функціональних неврологічних розладів [2, 4].

Фармацевтична промисловість пропонує широкий асортимент лікарських форм магнію — таблетки, капсули, порошки, пероральні та ін'єкційні розчини. Окрім діючої речовини, до складу таких препаратів входять допоміжні речовини, які забезпечують технологічність виробництва, стабільність лікарської форми, корекцію органолептичних властивостей і біодоступності [5, 6]. Водночас допоміжні компоненти можуть суттєво впливати на результати аналітичного контролю, оскільки здатні взаємодіяти з реагентами, змінювати перебіг хімічних реакцій та викликати систематичні похибки кількісного аналізу [6, 7].

Серед методів кількісного визначення магнію важливе місце займають титриметричні методи, зокрема комплексометричне титрування з використанням трилону Б (ЕДТА) у присутності металохромних індикаторів. Даний метод є офіційним і регламентується Державною фармакопеею України, а також фармакопеями інших країн [8]. Водночас точність комплексометричного визначення магнію значною мірою залежить від складу матриці лікарського засобу [8]. Присутність іонів кальцію, заліза, фосфатів, органічних кислот і полімерних стабілізаторів може знижувати селективність методу та призводити до похибок визначення [6-8].

Таким чином, дослідження впливу допоміжних речовин на точність титриметричного визначення магнію у лікарських засобах є актуальним завданням фармацевтичного аналізу, спрямованим на підвищення достовірності контролю якості магнійвмісних препаратів [5,7,8].

*Мета і завдання дослідження.*

Метою магістерської роботи є дослідження впливу деяких допоміжних речовин на точність комплексонометричного визначення магнію у лікарських засобах та розробка підходів до мінімізації аналітичних завад.

*Завдання дослідження*

1. Експериментально змоделювати комплексонометричне визначення іонів магнію в умовах, що відповідають аналізу лікарських засобів різного складу та лікарських форм.
2. Дослідити вплив типових допоміжних речовин та органічних аніонів (цитрат-, малат-, лактат-іонів, а також неіонних допоміжних компонентів) на результати комплексонометричного визначення магнію.
3. Оцінити величину та напрямок відхилень результатів визначення магнію, зумовлених матричними ефектами допоміжних речовин, за показниками точності та відтворюваності.
4. Порівняти ефективність двох варіантів комплексонометричного титрування (з використанням різних індикаторів і буферних систем) для визначення магнію у присутності допоміжних речовин.

*Методи дослідження.* У роботі застосовуються бібліосемантичний аналіз, класичні методи титриметричного аналізу (комплексонометрія з ЕДТА), методи маскування та селективного осадження інтерферентів, а також статистичні методи обробки експериментальних результатів (обчислення середнього значення, стандартного відхилення, відносної похибки).

*Новизна та значення одержаних результатів.* У роботі вперше систематично оцінено вплив окремих груп допоміжних речовин на точність комплексонометричного визначення магнію у лікарських засобах. Встановлено характер аналітичних завад, зумовлених присутністю органічних

і неорганічних компонентів, та визначено умови, за яких ці завади є мінімальними.

Практичне значення роботи полягає у можливості використання отриманих результатів для вдосконалення методик контролю якості магнійвмісних лікарських засобів у фармацевтичному аналізі, а також при розробці та валідації аналітичних методів.

#### **Апробація результатів дослідження.**

Результати дослідження апробовано на VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА». 23 січня 2026 р., м. Київ, Україна (Сертифікат учасника, Додаток 1).

#### **Публікації**

Моцюк М. В., Зайцева Г. М. КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МАГНІЮ У БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ. Матеріали VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА». 23 січня 2026 р., м. Київ, Україна. С. 239 -240. (Додаток 2).

*Структура роботи:* загальна кількість сторінок - 48 , кількість розділів - 3 , кількість додатків - 2, кількість використаних джерел - 25

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Біологічна роль магнію та його застосування у лікарських засобах

Магній є одним із найбільш важливих макроелементів для людського організму. Він бере участь у понад 300 ферментативних реакціях, забезпечує стабільність клітинних мембран, регуляцію енергетичного обміну, синтез нуклеїнових кислот та білків [1,4]. Фізіологічна концентрація магнію у плазмі крові становить 0,7–1,1 ммоль/л, а його дефіцит асоційований із розвитком серцево-судинних патологій, остеопорозу, метаболічного синдрому та нейропсихічних розладів [3].

Особливе значення магній має у підтримці функцій міокарда та нервово-м'язової провідності. Тому препарати магнію застосовуються у кардіології (для лікування аритмій, ішемічної хвороби серця), неврології (при тривожних станах, мігренях), ендокринології (для корекції інсулінорезистентності) [1-4,9].

Лікарські засоби на основі магнію випускаються у вигляді таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій, порошків. Вони містять допоміжні речовини, необхідні для формування стабільних та біодоступних лікарських форм.

У практиці застосовуються різні хімічні форми магнію, що відрізняються фізико-хімічними властивостями, розчинністю, біодоступністю та фармакокінетикою. Різні солі магнію включають:

*Сульфат магнію* ( $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ) — традиційно використовується як осмотично діючий проносний засіб, а також як жовчогінний та спазмолітичний препарат. Під контролем лікаря  $MgSO_4$  іноді застосовується парентерально при тахіаритміях та судомних синдромах, включаючи прееклампсію та еклампсію у акушерській практиці, де зменшує нейрональну збудливість і має судинорозширювальний ефект [7,9-11].

*Оксид магнію* ( $MgO$ ) — неорганічний оксид, що проявляє антацидні властивості завдяки здатності нейтралізувати соляну кислоту шлункового

соку. Він також може діяти як легкий осмотичний проносний, особливо при пероральному застосуванні у вигляді порошків або таблеток [10,12].

*Карбонат магнію ( $MgCO_3$ )* — входить до складу комбінованих антацидних препаратів разом з іншими солями алюмінію або кальцію. Його антацидна активність пов'язана з нейтралізацією кислого середовища шлунка та покращенням симптомів диспепсії [10-12].

*Цитрат магнію ( $Mg_3(C_6H_5O_7)_2$ )* — органічна сіль магнію, що характеризується відносно високою розчинністю у воді та, відповідно, біодоступністю. Цитратні форми магнію часто використовуються в дієтичних добавках та як компоненти засобів для підтримки електролітного балансу, оскільки швидше засвоюються, ніж неорганічні солі [13,14].

*Аспарагінат магнію ( $Mg(Asp)_2$ )* — органічна амінокислотна сіль, що використовується у кардіології для підтримки серцево-судинної функції, оскільки амінокислота аспарагінова сприяє транспортуванню магнію через клітинні мембрани та може потенціювати його метаболічні ефекти [2,14].

Лікарські засоби на основі магнію доступні в різних фармацевтичних формах — таблетках, капсулах, розчинах для ін'єкцій, порошках для пероральних розчинів. Конкретний вибір солі та форми залежить від терапевтичної мети, необхідної швидкості абсорбції та стану пацієнта. Так, парентеральні розчини  $MgSO_4$  використовуються у невідкладній допомозі, тоді як цитратні або оксидні форми переважно призначаються для підтримувальної терапії або як компоненти харчових добавок [9,11,14,15].

Більшість сучасних лікарських форм містять не лише активні інгредієнти, але й допоміжні речовини, що забезпечують технологічну стабільність, розроблення бажаного профілю розчинності та біодоступності. Допоміжні речовини включають наповнювачі, розпушувачі, зв'язувальні агенти, покриття та стабілізатори, що полегшують виготовлення, зберігання та прийом препарату пацієнтом [11,14,15]. Вони можуть також змінювати фізико-хімічні властивості розчину, рН, іонну силу та кінетику реакцій, що може мати аналітичні наслідки при контролі якості таких препаратів, зокрема

у кількісному визначенні магнію. У табл. 1.1. наведено основні фізико-хімічні та аналітико-фармацевтичні властивості солей магнію.

**Таблиця 1.1.** Порівняльна характеристика фізико-хімічних властивостей солей магнію, що застосовуються у фармації

Сіль магнію	Хімічна формула	Молярна маса, г/моль	Розчинність у воді (20–25 °С)	Характер середовища	Біодоступність	Аналітично значущі особливості
магній сульфат	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	246,47	Дуже добра ( $\approx 710$ г/л)	Слабокисле-нейтральне	Середня	Не утворює міцних комплексів із EDTA, але може впливати на іонну силу розчину
магній оксид	$MgO$	40,30	Практично нерозчинний	Лужне (гідроліз)	Низька	Потребує попереднього розчинення; може змінювати рН титрування
магній карбонат	$MgCO_3$	84,31	Дуже низька	Лужне	Низька-середня	Карбонат-іони заважають титруванню, потребують кислотної обробки
магній цитрат	$Mg_3(C_6H_5O_7)_2$	451,1	Добра	Слабокисле	Висока	Цитрат є комплексоутворювачем $\rightarrow$ може маскувати $Mg^{2+}$
магній аспарагінат	$Mg(C_4H_6NO_4)_2$	310,5	Добра	Слабокисле-	Висока	Аспарагінат утворює хелатні комплекси,

				нейтра льне		знижує ефективність EDTA
магній лактат	$Mg(C_3H_5O_3)_2 \cdot xH_2O$	238– 256	Добра	Слабко кисле	Висо ка	Лактат-іон комплексоутворююч ий, потребує маскування
магній хлорид	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	203,3	Дуже добра	Нейтра льне	Висо ка	Хлорид не заважає комплексометрії, зручний для аналізу

Як бачимо з табл. 1.1 фізико-хімічні властивості солей магнію суттєво впливають як на їх фармакологічну дію, так і на точність кількісного визначення магнію комплексометричним методом. Найбільш аналітично сприятливими є добре розчинні солі, що не утворюють міцних комплексів із іонами магнію, зокрема хлорид та сульфат магнію. Натомість органічні солі (цитрат, аспарагінат, лактат) характеризуються високою біодоступністю, але можуть виступати як маскувальні агенти у комплексометричному титруванні, знижуючи доступність іонів  $Mg^{2+}$  для взаємодії з EDTA. Малорозчинні сполуки, такі як оксид і карбонат магнію, потребують попередньої пробопідготовки та корекції рН, що може бути джерелом додаткових аналітичних похибок.

## 1.2. Допоміжні речовини у складі лікарських форм

Допоміжні речовини (ДР) є невід’ємним компонентом лікарських форм і виконують низку важливих технологічних та фармакологічних функцій, зокрема забезпечують формоутворення, стабільність, корекцію органолептичних властивостей, а також регулюють швидкість вивільнення та біодоступність діючої речовини [5-8,11,14,15]. Вибір та кількісний склад допоміжних речовин визначають не лише якість лікарського засобу, але й особливості його аналітичного контролю.

Одним із базових нормативних документів системи забезпечення якості лікарських засобів в Україні є Настанова 42–3.6:2004 «Допоміжні речовини» [8]. Вона гармонізована з вимогами Європейського Союзу та розроблена на основі відповідних документів Європейської фармакопеї, ІСН та директив ЄС щодо якості лікарських засобів. Настанова встановлює загальні принципи вибору, оцінки, застосування та контролю допоміжних речовин, що використовуються у складі лікарських препаратів.

Згідно з положеннями Настанови, допоміжні речовини розглядаються не як інертні компоненти, а як функціонально значущі складові лікарського засобу, які можуть істотно впливати на його якість, стабільність, біодоступність, безпеку та ефективність. Особлива увага приділяється можливій взаємодії допоміжних речовин з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ), а також їх впливу на аналітичні методи контролю якості.

Документ регламентує вимоги до:

*якості та походження допоміжних речовин, включаючи відповідність фармакопейним стандартам;*

*функціонального призначення допоміжних речовин у лікарській формі (наповнювачі, стабілізатори, солеутворювачі, зв'язувальні, плівкоутворювальні агенти тощо);*

*безпеки застосування, з урахуванням токсикологічних характеристик і допустимих рівнів домішок;*

*впливу допоміжних речовин на аналітичні методики, що використовуються для ідентифікації та кількісного визначення АФІ.*

Настанова [8] наголошує на необхідності науково обґрунтованого вибору допоміжних речовин, особливо у випадках, коли вони можуть вступати в хімічні або фізико-хімічні взаємодії з активною речовиною. Це положення є надзвичайно актуальним для препаратів магнію, оскільки багато допоміжних речовин (органічні кислоти, їх солі, вітаміни, поліфункціональні сполуки) здатні утворювати комплекси з іонами  $Mg^{2+}$  або змінювати умови комплексоутворення в аналітичному середовищі.

Окремим аспектом Настанови [8] є вимога оцінювати вплив допоміжних речовин на результати контролю якості, зокрема на титриметричні, спектрофотометричні та інші фармакопейні методи аналізу. У цьому контексті документ підкреслює необхідність проведення додаткових досліджень у разі використання допоміжних речовин, здатних впливати на точність, селективність і відтворюваність аналітичних методик.

Таким чином, Настанова [8] є нормативною основою для вибору об'єктів дослідження у даній роботі та обґрунтовує необхідність вивчення впливу допоміжних речовин на точність комплексонометричного визначення магнію у лікарських засобах. Її положення підтверджують актуальність дослідження та забезпечують відповідність проведеного аналізу сучасним вимогам фармацевтичної науки і регуляторної практики.

Залежно від функціонального призначення допоміжні речовини поділяють на кілька основних груп. До розріджувачів належать лактоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, які забезпечують необхідну масу та об'єм лікарської форми. Як зв'язувальні речовини широко застосовують повідон, желатин та похідні целюлози, що забезпечують механічну міцність таблеток. Розпушувачі, такі як натрію крохмальгліколят і кросповідон, сприяють швидкому розпаданню лікарської форми в шлунково-кишковому тракті. Для стабілізації використовують органічні кислоти (лимонну, винну), фосфати та інші буферні системи, а також антиоксиданти і консерванти. Окрему групу становлять барвники, ароматизатори та підсолоджувачі, які покращують органолептичні характеристики препарату [5,6].

Попри допоміжний характер, зазначені речовини можуть істотно впливати на результати кількісного визначення магнію. У процесі комплексонометричного титрування  $Mg^{2+}$  із використанням трилону Б (ЕДТА) допоміжні речовини здатні взаємодіяти як із визначуваними іонами, так і з титрантом або індикаторами, змінюючи умови перебігу аналітичної реакції [6,7,8]. Зокрема, органічні кислоти та фосфати можуть утворювати з іонами магнію малорозчинні або слабкодисоційовані комплекси, що знижує

ефективну концентрацію  $Mg^{2+}$  у розчині та призводить до заниження результатів аналізу.

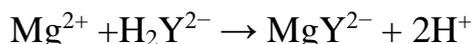
Полімерні допоміжні речовини, такі як повідон, поліетиленгліколь і похідні целюлози, здатні проявляти хелатуючі властивості або фізично утримувати іони магнію в матриці лікарської форми, ускладнюючи їх перехід у розчин під час пробопідготовки [6,7]. Крім того, деякі барвники та поліфенольні сполуки можуть взаємодіяти з металохромними індикаторами, змінювати інтенсивність або характер забарвлення в кінцевій точці титрування, що ускладнює візуальну фіксацію еквівалентної точки [7,8].

Таким чином, допоміжні речовини слід розглядати як важливий фактор, що впливає на точність і відтворюваність комплексометричного визначення магнію у лікарських засобах. Це зумовлює необхідність ретельного вибору умов пробопідготовки, застосування маскувальних агентів або модифікації методики титрування з урахуванням складу лікарської форми, що є важливим аспектом забезпечення достовірного аналітичного контролю якості магнійвмісних препаратів [5,7,8].

### **1.3. Методи визначення магнію у лікарських засобах**

Основним методом кількісного визначення магнію є комплексометричне титрування з використанням ЕДТА (трилону Б).

Принцип методу базується на реакції:



де  $H_2Y^{2-}$  — аніон етилендіамінтетраоцтової кислоти.

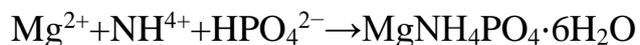
Як бачимо, у результаті взаємодії виділяються катіони гідрогену, що спричиняють зменшення рН розчину, а, отже, і часткове руйнування комплексу. Тому при проведенні комплексометричного титрування необхідною умовою є використання буферного розчину.

Для індикації кінцевої точки застосовуються металохромні індикатори (еріхром чорний Т, мурексид, ксиленоловий оранжевий).

ДФУ описує титрування магнію трилоном Б після попереднього буферування середовища [7]. Комплексометричне визначення магнію

ґрунтується на загальних фармакопейних положеннях ДФУ щодо комплексонометричного титрування та застосовується у монографіях на сполуки магнію (магнію сульфат, магнію оксид, магнію карбонат тощо). Магнію цитрат і магнію лактат є фармакопейними субстанціями, для яких у ДФУ передбачено комплексонометричне визначення іонів магнію. Натомість органічні солі магнію, такі як магнію малат (малонат), не мають окремих фармакопейних монографій, що зумовлює необхідність розробки та валідації аналітичних методик їх кількісного визначення.

Магній може визначатися осаджувальним титруванням, наприклад, утворенням магнію амонійфосфату:



Проте цей метод менш селективний і майже не використовується у сучасних фармакопеях через низьку відтворюваність.

Окрім титриметрії, магній визначають спектрофотометрично (з ксиленоловим оранжевим, калмагіном), атомно-абсорбційною спектроскопією, ICP-OES та іншими інструментальними методами [4,7]. Але у більшості випадків у рутинному фармацевтичному аналізі саме титриметрія залишається стандартом через простоту і доступність.

#### **1.4. Допоміжні речовини лікарських засобів, що містять магній та їх аналітичний вплив**

Настанова [8] тісно інтегрована з положеннями ДФУ, оскільки обидва документи регламентують якість лікарських засобів, зокрема вимоги до складу, методів аналізу та контролю якості. ДФУ встановлює фармакопейні методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, у тому числі катіона магнію, тоді як Настанова [8] визначає принципи вибору та оцінки допоміжних речовин, здатних впливати на перебіг цих методів.

Згідно з ДФУ, комплексонометричне титрування з використанням етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) є одним із основних фармакопейних методів кількісного визначення іонів  $\text{Mg}^{2+}$  у лікарських

засобах. Метод ґрунтується на утворенні стійкого хелатного комплексу між  $Mg^{2+}$  та ЕДТА у лужному середовищі (зазвичай рН близько 10) з фіксацією точки еквівалентності за допомогою металохромних індикаторів, таких як еріохром чорний Т [7]. У фармакопейних умовах метод характеризується високою точністю та відтворюваністю за відсутності заважаючих факторів.

Водночас Настанова [8] акцентує увагу на тому, що допоміжні речовини можуть непрямо або безпосередньо впливати на аналітичні методи, передбачені ДФУ. Для комплексонометричного визначення магнію це має особливе значення, оскільки низка допоміжних речовин — зокрема органічні кислоти та їх солі (цитрати, лактати, малати), вітаміни та поліфункціональні сполуки — здатні утворювати комплекси з  $Mg^{2+}$  або змінювати рівновагу комплексоутворення в розчині. У таких випадках концентрація вільних іонів магнію зменшується, що може призводити до систематичних похибок визначення при використанні стандартної фармакопейної методики.

Крім того, Настанова підкреслює необхідність врахування впливу допоміжних речовин на візуальну індикацію точки еквівалентності, що є критичним параметром для титриметричних методів. Присутність полімерних наповнювачів, крохмалю, мікрокристалічної целюлози або поверхнево-активних сполук може змінювати колірний перехід індикаторів або уповільнювати встановлення рівноваги між  $Mg^{2+}$ , індикатором та ЕДТА, що прямо впливає на точність визначення.

Таким чином, необхідність попереднього вивчення впливу допоміжних речовин та, за потреби, корекції фармакопейних методик (зміна буферних систем, вибір індикатора, застосування маскувальних агентів), що забезпечує достовірність і відтворюваність результатів аналізу лікарських засобів магнію є обґрунтованою.

Основні механізми інтерференцій при комплексонометричному визначенні магнію у лікарських засобах: комплексоутворення (цитрати, фосфати, поліфеноли утворюють стійкі комплекси з  $Mg^{2+}$ ); маскування іонів (повідон, желатин зв'язують іони магнію фізико-хімічно); зміна рН

середовища (лимонна кислота, гліцин), що впливає на рівновагу комплексоутворення; наявність інших катіонів ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), які конкурують з магнієм за ЕДТА.

*Характеристика допоміжних речовин у лікарських засобах, що містять магній*

*Цитрат-йони.* Цитрат-йони є похідними лимонної кислоти та широко застосовуються у фармацевтичних препаратах магнію як аніони солей з високою біодоступністю. Магнію цитрат характеризується доброю розчинністю у воді та ефективним кишковим всмоктуванням, що зумовлює його поширене використання у пероральних лікарських формах.

З аналітичної точки зору цитрат-йони є сильними комплексоутворювачами, здатними формувати стабільні хелатні комплекси з іонами  $\text{Mg}^{2+}$  [16]. У лужному середовищі комплексометричного титрування вони конкурують з ЕДТА та металохромними індикаторами, що може призводити до заниження результатів визначення магнію без попереднього руйнування комплексу або корекції методики.

*Малат-йони.* Малат-йони є солями яблучної кислоти та входять до складу магнієвих препаратів, орієнтованих на метаболічну підтримку та енергетичний обмін. Магнію малат застосовується у терапії м'язової втоми та функціональних порушень нервової системи.

Комплексоутворювальна здатність малат-йонів щодо  $\text{Mg}^{2+}$  є помірною та нижчою, ніж у цитратів [6]. В умовах комплексометричного аналізу малат-йони можуть частково зв'язувати іони магнію, проте їх вплив на точність визначення є менш вираженим і зазвичай не виходить за межі допустимої аналітичної похибки.

*Лактат-йони.* Лактат-йони походять від молочної кислоти та широко застосовуються у препаратах магнію з підвищеною біодоступністю і доброю переносимістю. Магнію лактат характеризується швидким розчиненням та м'якою дією на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту [6].

З аналітичної точки зору лактат-йони утворюють відносно слабкі комплекси з  $Mg^{2+}$ . У комплексонометричному титруванні вони можуть зумовлювати незначне заниження результатів, однак цей ефект зазвичай є мінімальним і менш суттєвим порівняно з цитратами.

*Крохмаль.* Крохмаль є природним полісахаридом рослинного походження, який у фармацевтичних технологіях застосовується як наповнювач, дезінтегрант і стабілізатор таблеток. Він сприяє розпаду лікарської форми та вивільненню активної речовини [6].

Крохмаль не має виражених комплексоутворювальних властивостей щодо іонів  $Mg^{2+}$ . В аналітичних методах визначення магнію він вважається інертною допоміжною речовиною і, як правило, не впливає на результати комплексонометричного титрування.

*Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ).* МКЦ є очищеною формою целюлози з високою механічною міцністю та стабільними фізико-хімічними властивостями. У лікарських засобах магнію вона використовується як наповнювач і зв'язувальний агент, що забезпечує однорідність і стабільність таблеток [6].

Завдяки відсутності функціональних груп, здатних до координації іонів металів у лужному середовищі, МКЦ практично не взаємодіє з  $Mg^{2+}$  та не впливає на результати комплексонометричного аналізу.

*Поліетиленгліколь (ПЕГ).* Поліетиленгліколь є синтетичним полімером, який використовується у фармацевтичних препаратах як пластифікатор, солюбілізатор або компонент оболонки. ПЕГ забезпечує стабільність лікарської форми та покращує технологічні властивості препарату [6].

ПЕГ не утворює стабільних комплексів з іонами магнію і не бере участі в реакціях комплексоутворення з ЕДТА або металохромними індикаторами. Його вплив на результати титрування  $Mg^{2+}$  є мінімальним.

*Піридоксин гідрохлорид (вітамін B<sub>6</sub>)*

Піридоксин гідрохлорид є водорозчинним вітаміном групи В, який часто поєднують з магнієм у комбінованих препаратах для потенціювання фармакологічної дії та покращення клітинного транспорту  $Mg^{2+}$ .

З аналітичної точки зору піридоксин містить функціональні групи, здатні до слабкої координації іонів магнію. У комплексонометричному визначенні він може незначно знижувати концентрацію вільних іонів  $Mg^{2+}$ , що проявляється помірним заниженням результатів при використанні класичних індикаторних систем.

### **1.5. Перспективи удосконалення методів визначення магнію**

Перспективи удосконалення титриметричних методів визначення магнію у лікарських засобах пов'язані з підвищенням точності, селективності та відтворюваності аналізу, особливо у багатокомпонентних лікарських формах. Основними напрямками такого удосконалення є: застосування маскувальних агентів та оптимізація умов титрування (рН, складу буферних розчинів) з метою мінімізації впливу допоміжних речовин і супутніх іонів; використання комбінації металохромних індикаторів, нових селективних індикаторів або потенціометричної індикації [17] точки кінця титрування, що дозволяє зменшити суб'єктивність візуального визначення кінцевої точки [7,8,18]; попереднє виділення іонів магнію шляхом селективного осадження або маскування заважаючих компонентів з подальшим комплексонометричним титруванням [19]; поєднання титриметричних методів з інструментальними методами контролю, зокрема спектрофотометрією та атомно-абсорбційним аналізом, для верифікації результатів та оцінки систематичних похибок [17]; результати сучасних досліджень свідчать, що комбінування титриметрії зі спектрофотометричними методами дозволяє суттєво зменшити похибки при аналізі складних лікарських форм, які містять органічні кислоти, полімерні допоміжні речовини та біологічно активні компоненти [20]. розширення досліджень у напрямі валідації титриметричних методик (лінійність, точність, правильність, специфічність) [21,22].

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Вибір об'єктів дослідження

Об'єктами дослідження в даній роботі були обрані допоміжні речовини, які найчастіше входять до складу лікарських засобів магнію у твердих та рідких лікарських формах і потенційно здатні впливати на результати комплексонометричного визначення іонів  $Mg^{2+}$ . Вибір зазначених речовин обґрунтований їх хімічною природою, функціональним призначенням у складі препаратів та можливістю взаємодії з іонами магнію або реагентами комплексонометричного аналізу.

До групи органічних аніонів, що можуть утворювати комплекси з іонами  $Mg^{2+}$ , віднесено цитрат-, малат- та лактат-іони. Ці аніони широко застосовуються у фармацевтичній практиці як солеутворювачі магнію або як компоненти комбінованих препаратів. Завдяки наявності карбоксильних і гідроксильних функціональних груп вони здатні координувати іони  $Mg^{2+}$  з утворенням комплексів різної стійкості. Утворення таких комплексів може зменшувати концентрацію вільних іонів магнію в розчині та, відповідно, впливати на точність і відтворюваність результатів комплексонометричного титрування з ЕДТА.

Окрему групу об'єктів дослідження становили допоміжні речовини полімерної та неіонної природи, а саме крохмаль, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) та поліетиленгліколь (ПЕГ). Ці речовини широко використовуються як наповнювачі, стабілізатори, зв'язувальні або плівкоутворювальні агенти у твердих лікарських формах. Хоча вони не є класичними комплексоутворювачами, їх присутність у досліджуваних зразках може опосередковано впливати на перебіг комплексонометричного визначення магнію за рахунок сорбційних процесів, зміни в'язкості середовища, утруднення масообміну або впливу на візуальну фіксацію точки еквівалентності.

До об'єктів дослідження також включено піридоксину гідрохлорид (вітамін В<sub>6</sub>), який часто входить до складу комбінованих препаратів магнію. Піридоксин містить функціональні групи, здатні до координаційної взаємодії з іонами металів, у тому числі Mg<sup>2+</sup>, що може призводити до часткового зв'язування магнію та впливати на його визначення методом комплексонометрії.

Таким чином, обрані допоміжні речовини репрезентують основні групи компонентів, присутніх у лікарських засобах магнію, і дозволяють комплексно оцінити їх можливий вплив на точність, відтворюваність та аналітичну надійність комплексонометричного визначення іонів Mg<sup>2+</sup> у фармацевтичному аналізі.

Для апробації модифікованого методу комплексонометричного визначення іонів магнію у присутності допоміжних речовин було обрано зразки лікарських засобів, що містять магній у різних лікарських формах. Відбір препаратів здійснювали з урахуванням вимог ДФУ та інших провідних фармакопей, у яких передбачено визначення магнію в складі різних солей і лікарських форм [7].

#### *Зразок 1. Розчин для ін'єкцій магнію сульфату*

Діюча речовина — магнію сульфат гептагідрат (MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O). С(MgSO<sub>4</sub>)= 250 мг/мл, с(Mg<sup>2+</sup>) =24,3 мг /мл. Допоміжна речовина — вода для ін'єкцій. Ампули об'ємом 5 мл.

Даний зразок використовували як модель для оцінки правильності та відтворюваності методу за відсутності матричних впливів.

#### *Зразок 2. Магнію цитрат*

Лікарська форма — капсули. Кількісний склад однієї капсули: магнію цитрат — 420 мг, що відповідає 68 мг іонів Mg<sup>2+</sup>. До складу допоміжних речовин входять рослинна капсула (гіпромелоза), полімерний наповнювач та діоксид кремнію.

#### *Зразок 3. «Доппельгерц актив Магній + Кальцій»*

Лікарська форма — таблетки масою 1,0 г, вкриті оболонкою. Склад однієї таблетки: магній (у вигляді оксиду) — 175 мг (еквівалентно 106 мг  $Mg^{2+}$ ); кальцій (у вигляді карбонату) — 350 мг (еквівалентно 140 мг  $Ca^{2+}$ ). Допоміжні речовини включають крохмаль (150 мг), мікрокристалічну целюлозу (250 мг), поліетиленгліколь, емульгатори, тальк та інші компоненти.

#### *Зразок 4. «Магній В<sub>6</sub>»*

Лікарська форма — таблетки масою 0,6 г. Склад однієї таблетки: магній лактат — 470 мг (у перерахунку на магній — 50 мг  $Mg^{2+}$ ), піридоксину гідрохлорид (вітамін В<sub>6</sub>) — 3,87 мг. Допоміжні речовини: лактоза (50 мг), мікрокристалічна целюлоза (Е460) — 100 мг, крохмаль — 75 мг, кремнію діоксид (Е551), кальцію стеарат (Е470), тальк (Е553b), ксантанова камедь (Е415).

Таким чином, вибір зазначених лікарських засобів зумовлений їх широким застосуванням у медичній практиці, різноманітністю лікарських форм та наявністю допоміжних речовин різної хімічної природи. Це дозволяє всебічно оцінити вплив матриці препарату на точність і відтворюваність комплексонометричного визначення магнію.

## **2.2. Реактиви та обладнання**

### *Реактиви*

Сертифікований стандарт  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  для приготування первинного стандарту.

Амоніак –  $NH_3$ , концентрований.

Амоній хлорид –  $NH_4Cl$ , ч.д.а.

Натрій хлорид - $NaCl$ , ч.а.

Амоній оксалат –  $(NH_4)_2C_2O_4$  ч.д.а.

$HCl$ , фіксанал

$NaOH$ , фіксанал

Дистильована/деіонізована вода.

Лимонна кислота, харчова добавка Е 330

Яблучна кислота, харчова добавка Е 296

Натрій лактат, харчова добавка Е 325, 60% розчин  
Крохмаль водорозчинний, ч.д.а  
Целюлоза мікрокристалічна М 102  
Поліетиленгліколь 1500,  
Вітамін В6 солянокислий фарм.(піридоксин)  
Кальцій нітрат, ч.д.а.  
ЕДТА, ч.д.а.  
Еріохром чорний Т, індикатор, ч  
Калмагіт, індикатор, ч  
Буферний розчин для рН-метрів (рН 10.01) на основі 2-метил-2-аміно-1-пропанол, АМР-95

#### *Обладнання*

Скляний посуд- стакани, мірні колби, колби для титрування тощо  
Бюретки, клас А  
Піпетки різного об'єму, клас А  
Аналітичні ваги  
Магнітна мішалка,  
рН-метр.

### **2.3 Розчини та їх приготування**

#### *Стандартний розчин магній сульфату*

Стандартний розчин магній сульфату готували з аналітично чистого  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  (фіксанал). Вміст ампули кількісно переносили у мірну колбу на 1 л, додавали 150-200 мл води очищеної та перемішували до розчинення солі. До позначки доводили водою очищеною, ретельно перемішували. Стандартний розчин має молярну концентрацію еквіваленту 0,1 моль/л, що відповідає масі магнію 1,215 мг/мл.

#### *Модельні розчини*

У серію мірних колб на 100 мл вносили однакові аліквоти стандартного розчину магнію 50 мл (60,8 мг  $Mg^{2+}$ ) . До кожної колби додавали відповідну допоміжну речовину у кількості, що відповідає її типовому вмісту у

таблетованих або комбінованих лікарських формах магнію. Об'єм доводили водою очищеною до мітки та ретельно перемішували.

Контрольний розчин готували аналогічно, але без додавання допоміжних речовин.

Буферний розчин амонійний рН =10 готували змішуванням розчину 54 г амоній хлориду у 200 мл води та 350 мл 10 М розчину аміаку і доведенням водою до 1000 мл.

Розчин лимонної кислоти готували шляхом розчинення її 3,2 г у мірній колбі на 100 мл. Концентрація цитрату у розчині 31,5 мг/мл.

Розчин яблучної кислоти готували розведенням 3,35 г у мірній колбі на 100 мл. Концентрація малату у розчині 29мг/мл.

Розчин натрій лактату об'ємом 100 мл з концентрацією лактат йону 44,5 мг/мл готували розведенням 5,6г натрій лактату.

Розчин амоній оксалату 1% (для осадження кальцію, у варіанті розділення Са і Mg) готували розчиненням 1 г солі у 99 г води очищеної.

Розчин 0,1 моль/л кальцій нітрату готували розчиненням 1,6410 г солі у 100 мл води.

#### **2.4 Методика вивчення впливу допоміжних речовин на результати визначення магнію**

Як модельний розчин використовували водний розчин магнію, отриманий на основі магнезії, з точно відомим вмістом іонів  $Mg^{2+}$  (6,08 мг/мл). Для оцінки точності готували розчини магнезії, що містили 80% та 120% йонів магнію по відношенню до стандартного розчину  $Mg^{2+}$  (6,08 мг/мл) який приймали за 100%.

Дослідження проводили за принципом порівняння результатів титрування: *контрольного розчину*, що містив лише іони магнію; *модельних розчинів*, до яких додавали окремі допоміжні речовини у кількостях, еквівалентних їх вмісту в реальних лікарських засобах магнію.

До контрольного розчину вводили цитрат- (315 мг) та малат- (290 мг), лактат- (445мг) йони, крохмаль (150 мг), мікрокристалічну целюлозу (250 мг), поліетиленгліколь (50 мг) та піридоксину гідрохлорид (4 мг).

Комплексонометричне визначення проводили як описано у розділі 2.5 за методикою 2. Вплив кожної допоміжної речовини оцінювали шляхом порівняння об'єму трилону Б, витраченого на титрування модельного розчину, з об'ємом титранту, витраченого при визначенні контрольного розчину. Результати виражали у відсотках відносно контрольного значення.

Відхилення результатів, що не перевищували межі допустимої аналітичної похибки методу, розцінювали як такі, що не мають істотного впливу на визначення магнію.

## **2.5 Методика комплексонометричного визначення магнію у зразках** *Стандартизація ЕДТА*

Стандартизують робочий розчин ЕДТА титруванням відомого об'єму стандартного розчину  $Mg^{2+}$  у присутності амоніачного буферу (рН 10) і індикатора (Eriochrome Black T). Розраховують концентрацію ЕДТА:

$$C(EDTA)=n(Mg)/V(EDTA)$$

де:  $n(Mg)$  — кількість молей Mg в титрованому об'ємі;

$V(EDTA)$ — об'єм ЕДТА (л).

Процедуру стандартизації повторюють не менше ніж 3 рази.

### *Підготовка зразків для комплексонометричного визначення магнію*

Кількісне визначення магнію проводили за методикою 1 та 2 (розділ 2.5). Для забезпечення порівнюваності результатів усі зразки готували таким чином, щоб концентрація іонів  $Mg^{2+}$  в аліквоті перебувала в оптимальному для титрування діапазоні (0,5–1,0 ммоль).

### *Зразок 1.*

Для аналізу використовували 25% розчин магнію сульфату. За допомогою піпетки відбирали 25,0 мл, переносили у мірну колбу на 50 мл та доводили дистильованою водою до мітки. Для титрування відбирали 10 мл приготовленого розчину.

### *Зразок 2.*

Для аналізу відбирали вміст однієї капсули, що містила 68 мг магнію у вигляді цитрату. Вміст капсули кількісно переносили у мірну колбу на 250 мл, розчиняли у присутності 1 М хлоридної кислоти з нагріванням, охолоджували та доводили об'єм до мітки водою очищеною. Для титрування відбирали 10,0 мл розчину, доводили рН до 10, додаючи буферний розчин. *Зразок 3*

10 таблеток масою 1г подрібнювали до однорідного порошку, після чого наважку 1 г переносили у колбу, обробляли 20 мл розчину 1 моль/л хлоридної кислоти та нагрівали. Для відокремлення кальцію додавали 1% розчин амоній оксалату: нейтралізували до рН 5–6, додавали надлишок розчину амонію оксалату та витримували при нагріванні 50-60<sup>0</sup>С до повного осадження CaC<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Осад кальцій оксалату відокремили фільтруванням. Розчин після фільтрування витримували при слабкому кипінні, після чого охолоджували, фільтрували, переносили у мірну колбу 250 мл та доводили об'єм до мітки. Для титрування відбирали 10,0 мл розчину, доводили рН до 10, додаючи буферний розчин.

### *Зразок 4*

10 таблеток масою 1г подрібнювали до однорідного порошку, після чого наважку 1г обробляли 20 мл розчину 1 моль/л хлоридної кислоти та нагрівали до повного розчинення. Відокремлення кальцію та приготування розчину до аналізу проводили аналогічно до зразку 3.

### *Процедура титрування (основна, комплексонометрична)*

*Методика 1 (за ДФУ).* Аліквотну частину досліджувального чи контрольного розчину у переносять у конічну колбу, додають 10 mL амонійного буферу (рН 10), 2–3 краплі індикатору еріохром чорний Т (або на кінчику шпателя суміші індикатора з натрій хлоридом 1:100). Розчин набуває винно-червоного кольору у присутності іонів Mg. Титрують стандартним розчином ЕДТА до переходу винно-червоного кольору в синьо-фіолетовий (індикатор змінює колір при зв'язуванні всієї вільної Mg<sup>2+</sup>). Записують об'єм титранту V (л). Повторюють титрування 5 разів.

*Методика 2 (модифікована).* До аліквоти досліджуваного або контрольного розчину додавали визначений об'єм буферного розчину 2-метил-2-аміно-1-пропанолу для встановлення рН у межах 9,8–10,2. Після цього вносили 2–3 краплі спиртового розчину калмагіту.

Титрування проводили стандартним розчином трилону Б до чіткого переходу забарвлення розчину з винно-червоного у синій, що відповідало точці еквівалентності. Для кожного зразка титрування виконували не менше ніж у п'яти паралельних визначеннях.

*Розрахунок вмісту іонів магнію*

Кількісний вміст іонів магнію в аналізованому зразку розраховують за результатами комплексометричного титрування з урахуванням об'єму витраченого титранту, концентрації розчину ЕДТА та коефіцієнтів розведення. Кількість речовини іонів магнію (моль) в аліквоті визначають за формулою:

$$n(\text{Mg}) = C(\text{EDTA}) \cdot V(\text{EDTA})$$

де:

$C(\text{EDTA})$  - молярна концентрація розчину ЕДТА, моль/л;

$V(\text{EDTA})$  - об'єм розчину ЕДТА, витрачений на титрування, л.

Масу іонів магнію в аліквоті розраховують за формулою:

$$m(\text{Mg}) = n(\text{Mg}) \cdot M(\text{Mg})$$

де  $M(\text{Mg})$  - молярна маса магнію (24,305 г/моль).

З урахуванням загального об'єму підготовленого розчину та об'єму відібраної аліквоти масу магнію в аналізованому лікарському засобі обчислюють за формулою:

$$m(\text{Mg})_{\text{заг}} = m(\text{Mg}) \cdot V_{\text{заг}} / V_{\text{ал}}$$

де :  $V_{\text{заг}}$  - загальний об'єм підготовленого розчину, мл;

$V_{\text{ал}}$  - об'єм аліквоти, відібраної для титрування, мл.

*Перерахунок на лікарську форму*

*Для таблеток / капсул*

Вміст іонів магнію у перерахунку на одну таблетку (капсулу) визначають за формулою:

$$m(\text{Mg}/\text{табл})=m(\text{Mg}) \cdot m_{\text{наважки}}/m_{\text{табл}}$$

де:  $m(\text{Mg}/\text{табл})$  - маса іонів магнію в одній таблетці, мг;

$m_{\text{табл}}$  - середня маса таблетки, г;

$m_{\text{наважки}}$  - маса наважки, взятої для аналізу, г.

*Для розчинів для ін'єкцій (ампул)*

Вміст іонів магнію в одній ампулі розраховують за формулою:

$$m(\text{Mg}/\text{амп})= m(\text{Mg}) \cdot V_{\text{ал}}/V_{\text{амп}}$$

де:  $m(\text{Mg}/\text{амп})$  - маса іонів магнію в одній ампулі, мг;

$V_{\text{амп}}$  - номінальний об'єм ампули, мл;

$V_{\text{ал}}$  - об'єм розчину, відібраний для аналізу, (аліквота) мл.

Кінцевий результат подають як середнє арифметичне значення не менше ніж п'яти паралельних визначень із зазначенням відносного стандартного відхилення (RSD, %). Отримані результати вважають достовірними за умови, що RSD не перевищує встановлені фармакопейні вимоги [7,8].

## **2.6. Методика статистичної обробки результатів**

Кінцевий результат подавали як середнє арифметичне значення не менше ніж трьох паралельних визначень із зазначенням відносного стандартного відхилення (RSD, %) [7, 23]. Отримані результати вважали достовірними за умови, що RSD не перевищує встановлені фармакопейні вимоги [7].

Для порівняння середніх значень між двома пов'язаними вибірками застосовували парний t-тест (парний t-критерій Стьюдента). Такий підхід є обґрунтованим, оскільки для кожної допоміжної речовини отримано пари даних для Методики 1 і Методики 2. Парний t-тест дозволяє встановити, чи є відмінності між двома залежними вибірками статистично значущими при заданому рівні значущості.

Валідацію методики за параметрами: точність, прецизійність, специфічність проводили відповідно [7,8].

Статистичні розрахунки проводилися з використанням стандартних функцій пакетів обробки даних Microsoft Excel.

### РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті бібліосистематичного аналізу було встановлено класи допоміжних речовин, які можуть впливати на точність комплексометричного визначення магнію у лікарських засобах. Запропоновано можливий механізм їх впливу на результат визначення та очікуваний аналітичних ефект.

У розчинах, що містять карбоксилатні аніони (цитрат, малат, лактат), можливе часткове зв'язування іонів  $Mg^{2+}$  у слабкі комплекси [24]. Найбільш виражений вплив очікується для цитрат-іонів, що зумовлено їх трикарбоксилатною структурою та здатністю до хелатоутворення. Це може призвести до зменшення кількості вільних іонів  $Mg^{2+}$ , доступних для комплексоутворення з ЕДТА, і, відповідно, до зменшення об'єму титранту, необхідного для досягнення точки еквівалентності.

Малат- і лактат-іони утворюють з  $Mg^{2+}$  утворюють менш стійкі комплекси, тому їх вплив на результати титрування очікується мінімальним і, у більшості випадків, не перевищуватиме меж допустимої аналітичної похибки методу.

Допоміжні речовини неіонної природи (крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, поліетиленгліколь) не здатні до комплексоутворення з  $Mg^{2+}$ , тому їх присутність не повинна істотно впливати на результати визначення. Незначні коливання об'єму титранту можуть бути пов'язані з фізичними ефектами (в'язкість середовища, дисперсність системи).

Піридоксину гідрохлорид може проявляти слабкі координаційні властивості за рахунок гетероатомів у молекулі, однак очікуване відхилення результатів є незначним і, як правило, не виходить за межі допустимої похибки.

#### **3.1. Вплив допоміжних речовин на точність комплексометричного визначення іонів $Mg^{2+}$ у модельних розчинах**

За відсутності сторонніх компонентів комплексометричне титрування іонів  $Mg^{2+}$  стандартним розчином трилону Б (ЕДТА) у лужному середовищі

(pH  $\approx$  10) забезпечує кількісне зв'язування магнію з утворенням стійкого хелатного комплексу. Об'єм титранту, витрачений на титрування контрольного розчину, можна прийняти за еталонне значення (100 %).

Додавання допоміжних речовин може: не впливати на визначення (інертні наповнювачі), частково зменшувати доступність  $Mg^{2+}$  через утворення слабких комплексів, викликати систематичне заниження або завищення результату залежно від характеру взаємодії [6].

Визначення вмісту магнію у присутності допоміжних речовин проводили комплексометрично титруванням трилоном Б при pH  $\approx$  10 за методикою 2 (розділ 2.5.). Результати наведено у вигляді середнього значення об'єму титранту та статистичних характеристик (табл. 3.1). Контрольні розчини містили іони  $Mg^{2+}$  - 80%, 100%, 120% від концентрації магнію у стандартному розчині 6,08 мг/л.

**Таблиця 3.1.** Результати вивчення впливу допоміжних речовин на точність комплексометричного визначення магнію (n = 5) за методикою 2.

Досліджуваний розчин	Об'єм трилону Б, мл ( $\bar{x} \pm s$ )	RSD, %	Результат, % від контролю	Відхилення, %
Контроль (100% $Mg^{2+}$ )	10,00 $\pm$ 0,04	0,40	100,0	—
$Mg^{2+}$ + цитрат	9,69 $\pm$ 0,06	0,62	96,8	3,2
$Mg^{2+}$ + малат	9,86 $\pm$ 0,05	0,51	98,6	1,4
$Mg^{2+}$ + лактат	9,93 $\pm$ 0,04	0,40	99,4	0,6
$Mg^{2+}$ + крохмаль	10,03 $\pm$ 0,03	0,30	100,1	0,1
$Mg^{2+}$ + МКЦ	9,99 $\pm$ 0,04	0,40	99,9	0,1
$Mg^{2+}$ + ПЕГ	9,96 $\pm$ 0,05	0,50	99,7	0,3
$Mg^{2+}$ + піридоксин	9,93 $\pm$ 0,05	0,51	99,0	1,0

Контроль (80% Mg <sup>2+</sup> )	8,00 ± 0,04	0,50	100,0	—
Mg <sup>2+</sup> + цитрат	7,52 ± 0,06	0,80	94,0	6,0
Mg <sup>2+</sup> + малат	7,74 ± 0,05	0,65	96,8	3,2
Mg <sup>2+</sup> + лактат	7,86 ± 0,04	0,51	98,3	1,7
Mg <sup>2+</sup> + крохмаль	8,02 ± 0,03	0,37	100,3	0,3
Mg <sup>2+</sup> + МКЦ	7,98 ± 0,04	0,50	99,8	0,2
Mg <sup>2+</sup> + ПЕГ	7,95 ± 0,05	0,63	99,4	0,6
Mg <sup>2+</sup> + піридоксин	7,84 ± 0,05	0,64	98,0	2,0
Контроль (120 % Mg <sup>2+</sup> )	12,00 ± 0,05	0,42	100,0	—
Mg <sup>2+</sup> + цитрат	11,78 ± 0,06	0,51	98,2	1,8
Mg <sup>2+</sup> + малат	11,86 ± 0,05	0,42	98,8	1,2
Mg <sup>2+</sup> + лактат	11,93 ± 0,04	0,34	99,4	0,6
Mg <sup>2+</sup> + крохмаль	12,02 ± 0,03	0,25	100,2	0,2
Mg <sup>2+</sup> + МКЦ	11,99 ± 0,04	0,33	99,9	0,1
Mg <sup>2+</sup> + ПЕГ	11,97 ± 0,05	0,42	99,8	0,2
Mg <sup>2+</sup> + піридоксин	11,90 ± 0,05	0,42	99,2	0,8

Аналіз наведених даних у табл. 3.1 показує, що ступінь впливу допоміжних речовин на результати комплексонометричного визначення магнію істотно залежить від співвідношення між концентрацією Mg<sup>2+</sup> та кількістю потенційних комплексоутворювачів. Отримані значення RSD для всіх серій визначень не перевищують 1 %, що свідчить про добру повторюваність методики та відсутність істотного випадкового розсіювання результатів.

Найбільше систематичне відхилення спостерігається у присутності цитрат-іонів (3,2 %), що перевищує типову аналітичну похибку комплексометричного методу і вказує на їх помітний вплив на доступність іонів  $Mg^{2+}$  для комплексоутворення з ЕДТА. У присутності малат- і лактат-іонів відхилення результатів є меншими та переважно не виходять за межі допустимої похибки. Допоміжні речовини неіонної природи (крохмаль, МКЦ, ПЕГ) не чинять істотного впливу на результати визначення магнію.

Порівняльний вплив допоміжних речовин на точність комплексометричного визначення магнію залежно від концентрації магнію 80%, 100%, 120% від стандартного розчину за методикою 2 представлено у вигляді діаграм на рис.3.1.

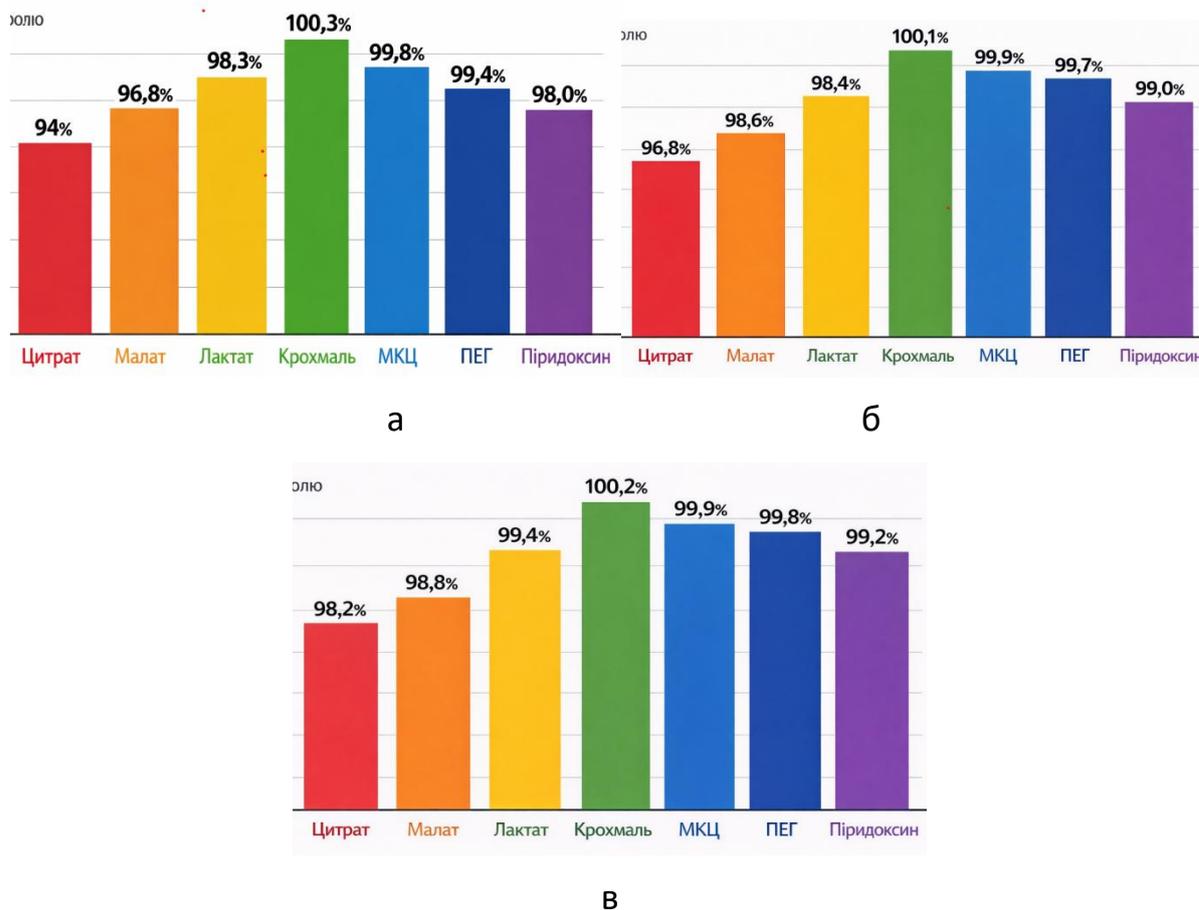


Рис. 3.1 Вплив допоміжних речовин на результат визначення магнію за методикою 2 (% від контрольного вмісту). Контрольний вміст магнію у мг/л: а – 4,86 ; б - 6,08; в- 7,30.

Отримані експериментальні дані свідчать про різний ступінь впливу органічних аніонів та допоміжних речовин на результати комплексометричного визначення магнію.

#### *Вплив органічних аніонів*

Найбільш виражений вплив на точність визначення магнію спостерігався у присутності цитрат-іонів. Визначена кількість йонів магнію становила 96,8 % від вмісту у стандартному розчині, а систематична похибка дорівнювала 3,2 %, що не відповідає прийнятим критеріям точності [7,8,21-23]. Заниження результатів зумовлене утворенням термодинамічно стійких комплексів Mg–цитрат, які знижують ефективну концентрацію вільних іонів Mg<sup>2+</sup>, доступних для комплексоутворення з ЕДТА [24,25].

У присутності малат-іонів вплив на результати аналізу був помірним: Отримані значення перебувають у допустимих межах, що свідчить про менш виражену комплексоутворювальну здатність малат-іонів щодо магнію порівняно з цитратами.

Лактат-іони практично не впливали на результати визначення магнію, що вказує на високу точність методу та слабку здатність лактат-іонів утворювати конкурентні комплекси з Mg<sup>2+</sup> в умовах аналізу.

Таким чином, інтенсивність матричного ефекту органічних аніонів зменшується в ряду: *цитрат* > *малат* > *лактат*.

#### *Вплив неіонних допоміжних речовин*

У присутності крохмалю, мікрокристалічної целюлози та поліетиленгліколю визначена кількість йонів магнію знаходиться у межах 99,7–100,1% від вмісту у стандартному розчині, а систематична похибка - у діапазоні від -0,3 до +0,1 %. Це свідчить про відсутність матричного ефекту з боку неіонних допоміжних речовин та підтверджує, що за умов обраної пробопідготовки вони не вступають у хімічну або координаційну взаємодію з іонами Mg<sup>2+</sup> і не впливають на перебіг комплексометричного титрування.

#### *Вплив піридоксину гідрохлориду*

Присутність піридоксину гідрохлориду не призводила до істотного спотворення результатів аналізу. Визначена кількість йонів магнію становила 99,0 % від вмісту у стандартному розчині, а систематична похибка 1,0 %, що відповідає встановленим критеріям точності. Це свідчить про те, що можливі слабкі координаційні взаємодії піридоксину з іонами  $Mg^{2+}$  не мають суттєвого впливу на їх комплексоутворення з ЕДТА за умов проведення аналізу.

*Вплив концентрації магнію у контрольному розчині на точність визначення*

Аналіз результатів, наведених у таблиці 3.1 і рис 3.1 показав залежність точності методики від концентрації йонів магнію у розчині. При концентрації 80% від стандартної у присутності цитрат-іонів спостерігалось перевищення систематичної похибки, що свідчить про недостатню точність методики без додаткових коригувальних заходів. Натомість при збільшенні концентрації магнію до 120% від стандартного значення кількості йонів магнію від вмісту у стандартному розчині для всіх досліджуваних допоміжних речовин перебували в межах 98,5–101,0 %, що відповідає вимогам точності навіть у присутності органічних комплексоутворювачів.

Таким чином, результати, наведені в табл. 3.1 та рис. 3.1, демонструють, що модифікована комплексометрична методика характеризується достатньою точністю, високою збіжністю та селективністю щодо йонів магнію навіть у присутності потенційно інтерферуючих компонентів, окрім цитрату.

### **3.2 Порівняльна оцінка результатів визначення магнію у присутності допоміжних речовин у залежності від умов титрування**

Результати комплексометричного визначення магнію у присутності допоміжних речовин залежно від методик титрування наведено у табл. 3.2. Контрольне значення для обох методів прийнято за 100 %.

**Таблиця 3.2** Вплив допоміжних речовин на результати комплексонометричного визначення магнію залежно від методик (n = 5)

Допоміжна речовина	Методика 1 $\bar{x} \pm s, \text{Mg}^{2+} \%$	RSD, %	Методика 2 $\bar{x} \pm s, \text{Mg}^{2+} \%$	RSD, %
Контроль	100,0 ± 0,7	0,70	100,0 ± 0,4	0,40
Цитрат-йони	98,8 ± 0,6	0,63	96,8 ± 0,8	0,61
Малат-йони	98,6 ± 0,8	0,81	99,5 ± 0,5	0,50
Лактат-йони	99,4 ± 0,6	0,60	99,8 ± 0,4	0,40
Крохмаль	100,1 ± 0,5	0,50	100,0 ± 0,4	0,40
МКЦ	99,9 ± 0,6	0,60	100,1 ± 0,5	0,50
ПЕГ	99,7 ± 0,7	0,70	99,9 ± 0,4	0,40
Піридоксин гідрохлорид	99,0 ± 0,8	0,81	99,6 ± 0,5	0,50

Результати, неведені у табл. 3.2. свідчать про відповідність RSD фармакопейним вимогам.

У табл. 3.3 подано статистичне порівняння впливу допоміжних речовини для Методики 1 і Методики 2 із застосуванням t-критерію Стьюдента.

Статистичне порівняння показало, що для більшості допоміжних речовин різниця між результатами, отриманими з використанням еріохром чорного Т та калмагіту, не є статистично значущою ( $t_{\text{exp}} < t_{\text{табл}}$ ). Це свідчить про еквівалентність методик за відсутності сильних лігандів-конкурентів. Водночас у присутності цитрат-йонів встановлено статистично значущу різницю між методиками за низьких концентрацій магнію ( $t_{\text{exp}} = 3,67$ ), що підтверджує вплив цитратів на результати визначення магнію за методикою 2.

**Таблиця 3.3** Статистичне порівняння результатів визначення магнію двома методиками залежно від допоміжної речовини:  $n=5$ ,  $P=95\%$ ,  $t_{\text{табл}} = 2,31$

Допоміжна речовина	Методика 1, $\bar{x} \pm s$ (%)	Методика 2, $\bar{x} \pm s$ (%)	$t_{\text{exp}}$	Статистична значущість
Контроль	$100,0 \pm 0,7$	$100,0 \pm 0,4$	0,00	різниця відсутня
Цитрат-йони	$98,8 \pm 0,6$	$96,8 \pm 0,8$	3,67	значуща
Малат-йони	$98,6 \pm 0,8$	$99,5 \pm 0,5$	2,09	незначуща
Лактат-йони	$99,4 \pm 0,6$	$99,8 \pm 0,4$	1,26	незначуща
Крохмаль	$100,1 \pm 0,5$	$100,0 \pm 0,4$	0,35	незначуща
МКЦ	$99,9 \pm 0,6$	$100,1 \pm 0,5$	0,57	незначуща
ПЕГ	$99,7 \pm 0,7$	$99,9 \pm 0,4$	0,58	незначуща
Піридоксину гідрохлорид	$99,0 \pm 0,8$	$99,6 \pm 0,5$	1,48	незначуща

### 3.3 Оптимізація умов комплексометричного титрування у присутності цитрат йонів

З метою усунення впливу цитрат-йонів та забезпечення повного вивільнення магнію у формі вільних йонів  $Mg^{2+}$  було запропоновано стадію попереднього розчинення зразка у присутності 1 М хлоридної кислоти з нагріванням. За цих умов відбувається протонування карбоксильних груп цитрату та руйнування магній-цитратних комплексів, що забезпечує кількісний перехід магнію у розчинну йонну форму [20,24,25].

Оцінка точності та відтворюваності комплексометричного визначення магнію цитрату, виконаного за оптимізованих умов, показала, що відносне стандартне відхилення результатів не перевищує значень, допустимих фармакопейними вимогами до методів кількісного аналізу. Отримані результати перебувають у межах допустимих відхилень від

номінального вмісту діючої речовини, що свідчить про адекватність і надійність запропонованої методики (табл. 3.4).

**Таблиця 3.4.** Оцінка точності та збіжності комплексометричного визначення магнію у присутності цитрат-йонів за модифікованою методикою (n = 5)

Номінальний вміст Mg <sup>2+</sup> , %	Об'єм трилону Б, мл ( $\bar{x} \pm s$ )	RSD, %	Результат, % від введеного	Відхилення, %
80	8,01 ± 0,05	0,62	100,1	+0,1
100	10,02 ± 0,04	0,40	100,2	+0,2
120	11,98 ± 0,05	0,42	99,8	-0,2

Таким чином, оптимізація умов комплексометричного титрування дозволила усунути вплив цитрат-йонів на перебіг реакції комплексоутворення, забезпечити повноту взаємодії Mg<sup>2+</sup> з ЕДТА та досягти високої точності й відтворюваності результатів. Запропонована методика відповідає фармакопейним вимогам до методів кількісного визначення. Це дозволяє рекомендувати її для кількісного визначення магнію у лікарських формах, що містять магній у вигляді органічних солей, зокрема цитрату.

### 3.4. Визначення вмісту магнію у зразках, що містять допоміжні речовини

Визначення іонів Mg<sup>2+</sup> у зразках проводили двома методиками. Результати наведено у відсотках від номінального вмісту Mg<sup>2+</sup> (табл.3.5).

Результати наведені у табл. 3.5 свідчать про те, що отримані значення визначення магнію у зразках 1-4 за методиками 1 та 2 у загальному відповідають номінальному вмісту катіонів магнію, що підтверджує коректність запропонованою модифікованою методикою 2.

**Таблиця 3.5** Результати визначення магнію у досліджених зразках (n = 5),  
критерій прийнятності 98-102%

Зразок	Номинальний вміст Mg <sup>2+</sup>	Метод	$\bar{x} \pm s, \%$	RSD, %	Характер відхилення
1	24,3 мг/мл	Метод 1	99,8 ± 0,6	0,60	відповідає
		Метод 2	100,1 ± 0,4	0,40	відповідає
2	68 мг/капс	Метод 1	97,9 ± 0,9	0,94	відповідає
		Метод 2	98,6 ± 0,6	0,61	відповідає
3	106 мг/табл	Метод 1	101,5 ± 1,2	1,11	відповідає
		Метод 2	100,2 ± 0,8	0,77	відповідає
4	50 мг/табл	Метод 1	97,9 ± 0,8	0,82	відповідає
		Метод 2	99,1 ± 0,5	0,50	відповідає

## ВИСНОВКИ

1. Експериментально підтверджено, що комплексометричне визначення магнію у модельних та реальних лікарських зразках є чутливим до складу матриці, зокрема до наявності органічних аніонів і супутніх іонів металів.
2. Показано, що неіонні допоміжні речовини (крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, поліетиленгліколь) не чинять істотного впливу на результати комплексометричного визначення магнію, тоді як органічні аніони здатні спричиняти систематичні відхилення результатів.
3. Доведено, що оптимізація умов титрування (вибір індикатора, буферного середовища та умов пробопідготовки) дозволяє зменшити матричний вплив допоміжних речовин і забезпечити відповідність результатів комплексометричного визначення магнію фармакопейним вимогам.
4. Порівняльний аналіз двох двох варіантів комплексометричного титрування (з використанням різних індикаторів і буферних систем) показав, що використання калмагіту в поєднанні з буферним розчином 2-метил-2-аміно-1-пропанолу забезпечує відповідність вимогам ДФУ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. de Baaij J. H. F., Hoenderop J. G. J., Bindels R. J. M. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*. 2015. Vol. 95, No. 1. P. 1–46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014.
2. DiNicolantonio J. J., O’Keefe J. H. Magnesium and cardiovascular disease. *Open Heart*. 2018. Vol. 5, No. 2. e000775. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000775.
3. Volpe S. L. Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition*. 2016. Vol. 7, No. 1. P. 56–65. DOI: 10.3945/an.115.010330.
4. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач, С.Д. Бончев, В.З. Сікора, Л.Ф. Суходуб, С.М. Данильченко – Суми: Вид-во СумДУ, 2010. – 147 с.
5. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
6. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт.- уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. — Х. : Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
7. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. в 3 т.- Т.1. -1128 с.
8. Настанова 42–3. 6:2004. Допоміжні речовини. -К.: МОЗ України, 2004. -11 с.
9. Tarsitano MG, Quinzi F, Folino K, Greco F, Oranges FP, Cerulli C, Emerenziani GP. Effects of magnesium supplementation on muscle soreness in different type of physical activities: a systematic review. *J Transl Med*. 2024 Jul

5;22(1):629. doi: 10.1186/s12967-024-05434-x. PMID: 38970118; PMCID: PMC11227245

10. Garg V, Narang P, Taneja R. Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J Int Med Res.* 2022 Mar;50(3):3000605221086457. doi: 10.1177/03000605221086457. PMID: 35343261; PMCID: PMC8966100.

11. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther.* 2001 Sep-Oct;8(5):345-57. doi: 10.1097/00045391-200109000-00008. PMID: 11550076.

12. Garg V, Narang P, Taneja R. Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *Journal of International Medical Research.* 2022;50(3). doi:10.1177/03000605221086457

13. Guerrero MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. *Am Fam Physician.* 2009 Jul 15;80(2):157-62. PMID: 19621856.

14. Marta R. Pardo M.Sc., Elena Garicano Vilar M.Sc., Ismael San Mauro Martín Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition.*- 2021.- Volume 89, 111294 <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111294>

15. Koc, B., Hosgorler, F., Kandis, S. *et al.* Chronic Organic Magnesium Supplementation Enhances Tissue-Specific Bioavailability and Functional Capacity in Rats: A Focus on Brain, Muscle, and Vascular Health. *Biol Trace Elem Res* (2025). <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04678-y>

16. Tate S. S., Grzybowski A. K., Datta S. P. The stability constants of magnesium citrate complexes, *J. Chem. Soc.* 1965;3905–3912. DOI:10.1039/JR9650003905

17. Singh A., Sharma N. Potentiometric end-point detection in EDTA titration of magnesium. *Journal of Electroanalytical Chemistry.* 2022; 918: 116510

18. Skoog D. A., West D. M., Holler F. J., Crouch S. R. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 9th ed. Cengage Learning, 2014. Розділ: Complexometric titrations and instrumental end-point detection/3 e, Metroh.- 8p. <https://lcms.labrulez.com/paper/25132?utm>

19. “Complexometric (Chelometric) Titrations” (Monograph).- 2020.- 100p.[https://lcms.cz/labrulez-bucket-strapih3hsga3/81085042\\_EN\\_bc4af2af85/81085042EN.pdf?utm](https://lcms.cz/labrulez-bucket-strapih3hsga3/81085042_EN_bc4af2af85/81085042EN.pdf?utm)
20. Zhao X. Combination of titrimetric and spectrophotometric methods for accurate determination of magnesium in drug formulations. *Journal of Analytical Science*. 2023;12(5):215–224
21. Borman Phil, Elder David Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: An Implementation Guide/ In book: ICH Quality Guidelines - 2017.- (pp.127-166) DOI - 10.1002/9781118971147.ch5
22. Валідація аналітичних методик і випробувань//Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків:PIPEГ, 2001.- С.58 - 67. Доповнення 1, 2004.- С. 2 - 4.
23. Пушкарьова Я. М., Зайцева Г. М. Основи хімічної метрології. Навчально-методичний посібник .-Київ, НМУ - 2024. 115 с.
24. Covington, A. K. & Danish, E. Y. *Measurement of magnesium stability constants of biologically relevant ligands by simultaneous use of pH and ion-selective electrodes*. *Journal of Solution Chemistry*, 2009.- V38.-p.1449–1462. DOI: 10.1007/s10953-009-9459-3.
25. Case, D. R., Zubieta, J., & Doyle, R. P. The Coordination Chemistry of Bio-Relevant Ligands and Their Magnesium Complexes. *Molecules*, 2020. - V.25(14), p.3172. DOI: 10.3390/molecules25143172

# ДОДАТКИ

Додаток 1

## Сертифікат учасника

**FMU** **UC UNIVERSITY OF OPOLE**

# СЕРТИФІКАТ

 №044/2026

Цим засвідчується, що

## Моцюк М. В.

з постерною доповіддю

брав(-ла) участь у VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю

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

23 січня 2026 р.,  
м. Київ, Україна

Конференція зареєстрована у ДНУ «Український інститут науково-технічної експертизи та інновацій» (Посвідчення України ЕІ № 741 від 28 жовтня 2025 р.)

**PLANTA+**  
НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА

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



Юрій КУЧИН

В. о. завідувача кафедри фармакогнозії та ботаніки, д. фарм. н., професор

Уляна КАРПЮК

**FMU** **UC UNIVERSITY OF OPOLE**

# СЕРТИФІКАТ

 №185/2026

Цим засвідчується, що

## Моцюк М. В.

брав(-ла) участь у VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю

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

Тривалістю 6 годин (0,2 кредита ЕКТС)

23 січня 2026 р.,  
м. Київ, Україна

Конференція зареєстрована у ДНУ «Український інститут науково-технічної експертизи та інновацій» (Посвідчення України ЕІ № 741 від 28 жовтня 2025 р.)

**PLANTA+**  
НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА

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

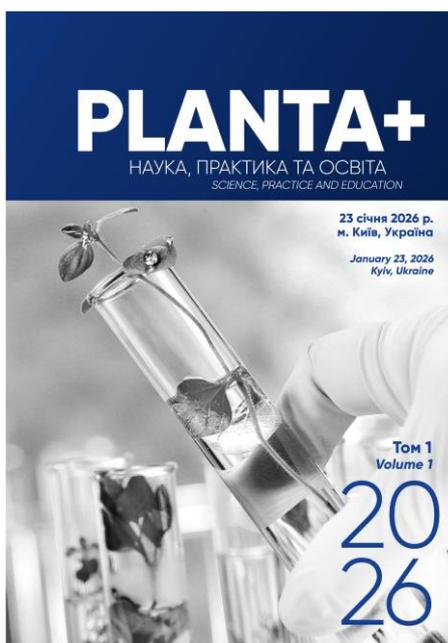


Юрій КУЧИН

В. о. завідувача кафедри фармакогнозії та ботаніки, д. фарм. н., професор

Уляна КАРПЮК

## Тези доповіді



#### КОМПЛЕКСОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МАГНІЮ У БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Молюк М. В., Зайцева Г. М.

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

[mocukmilana9@gmail.com](mailto:mocukmilana9@gmail.com), [g.zaitseva@nmu.ua](mailto:g.zaitseva@nmu.ua)

**Ключові слова:** магній, допоміжні речовини, контроль якості, комплексометрія, трилон Б, металохромні індикатори.

**Вступ.** Магній є одним із життєво необхідних макроелементів, що бере участь у численних біохімічних процесах організму, зокрема у регуляції нервово-м'язової провідності, енергетичного обміну та функціонуванні серцево-судинної системи. У фармацевтичній практиці магній широко застосовується у вигляді різних солей - сульфату, цитрату, лактату, малату та оксиду - у лікарських засобах різних лікарських форм.

Визначення вмісту магнію у готових лікарських препаратах є важливою складовою контролю якості, оскільки відхилення від заявленого вмісту можуть впливати на ефективність і безпеку терапії. Одним із найбільш поширених методів кількісного аналізу іонів  $Mg^{2+}$  є комплексометричне титрування з використанням трилону Б (ЕДТА) та металохромних індикаторів. Разом з тим багатокомпонентний склад сучасних лікарських засобів, наявність органічних аніонів, допоміжних речовин та супутніх іонів металів може призводити до виникнення матричних ефектів і систематичних похибок визначення. Це зумовлює необхідність експериментальної оцінки впливу допоміжних речовин на точність комплексометричного визначення магнію. Метою даної роботи було дослідити вплив типових допоміжних речовин на результати комплексометричного визначення магнію та порівняти ефективність різних варіантів титрування.

**Матеріали та методи.** Як модельний об'єкт використовували водний розчин магнію з відомим вмістом іонів  $Mg^{2+}$ , отриманий на основі магnezії. Комплексометричне визначення магнію проводили титруванням стандартним розчином трилону Б при  $pH \approx 10$ . Дослідження виконували за двома методиками. У методі 1 використовували амонійний буфер ( $pH 10$ ) та індикатор еріохром чорний Т. У методі 2 застосовували буферний розчин 2-метил-2-аміно-1-пропанолу для встановлення  $pH 9,8-10,2$  та індикатор калмагіт.

Для оцінки матричних ефектів до модельних розчинів магнію окремо вводили допоміжні речовини у кількостях, еквівалентних їх вмісту в лікарських засобах: шпрат-, малат- і лактат-іони, крохмаль, мікрористалічну целюлозу, поліетиленгліколь та піридоксину гідрохлорид. Титрування проводили у п'яти паралельних визначеннях.

Результати обробляли статистично з розрахунком середнього значення, стандартного відхилення та відносного стандартного відхилення (RSD).

**Результати та їх обговорення.** Контрольні визначення магнію у відсутності допоміжних речовин характеризувалися високою відтворюваністю та стабільністю результатів. Значення відносного стандартного відхилення

(RSD) не перевищували 0,4 %, що свідчить про належну прецизійність комплексометричного методу за оптимальних умов титрування та коректну фіксацію точки еквівалентності. Отримані результати підтверджують можливість використання обраних умов титрування для подальшого аналізу складніших модельних і реальних зразків.

Додавання неіонних допоміжних речовин, зокрема крохмалю, мікрористалічної целюлози та поліетиленгліколю, практично не впливало на результати визначення магнію. Відхилення від контрольного значення не перевищували  $\pm 0,3$  %, що перебуває в межах допустимої аналітичної похибки методу. Це свідчить про інертність зазначених речовин відносно іонів  $Mg^{2+}$  та відсутність їх участі у процесах комплексоутворення або інтерференції з металохромними індикаторами.

На відміну від неіонних компонентів, органічні аніони проявляли помітний вплив на результати комплексометричного визначення магнію. Найбільше систематичне заниження результатів зафіксовано у присутності шпрат-іонів, де середній результат становив 96,8 % від контрольного значення. Такий ефект пояснюється високою комплексоутворювальною здатністю шпрат-іонів щодо  $Mg^{2+}$ , що призводить до зменшення концентрації вільних іонів магнію, доступних для реакції з трилоном Б.

У присутності малат- і лактат-іонів вплив на результати визначення магнію був менш вираженим. Відхилення становили відповідно 1,4 % та 0,6 %, що узгоджується з меншою термодинамічною стійкістю комплексів магнію з цими аніонами. Отримані дані свідчать про залежність величини аналітичної похибки від природи органічного аніону та його комплексоутворювальної здатності.

Присутність піридоксину гідрохлориду також супроводжувалася незначним заниженням результатів визначення магнію (близько 1,0 %), що може бути пов'язано з координаційною взаємодією функціональних груп вітаміну з іонами  $Mg^{2+}$  або опосередкованим впливом на рівновагу комплексоутворення в розчині.

Порівняльний аналіз двох методів титрування показав, що використання калмагіту в поєднанні з буфером 2-метил-2-аміно-1-пропанолу забезпечує більш чітку зміну забарвлення у точці еквівалентності та дещо кращу відтворюваність результатів у присутності органічних комплексоутворювачів. Це має важливе практичне значення при аналізі багатокомпонентних лікарських засобів магнію, де матричні ефекти можуть суттєво впливати на точність аналітичного визначення.

**Висновки.** Показано, що комплексометричне визначення магнію є чутливим до складу матриці лікарського засобу. Неіонні допоміжні речовини не чинять істотного впливу на результати аналізу, тоді як органічні аніони, зокрема шпрат-іони, можуть спричиняти систематичне заниження визначеного вмісту магнію.

## **SUMMARY**

**Motsiuk Melania**

### **INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON THE ACCURACY OF COMPLEXOMETRIC DETERMINATION OF MAGNESIUM IN PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS**

**Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry**

**Scientific supervisor: Zaitseva Galyna**

**Keywords:** magnesium ions, complexometric titration, EDTA, excipients, pharmaceutical analysis, accuracy, validation.

#### **Introduction**

Magnesium-containing medicinal products are widely used in medical practice for the prevention and treatment of magnesium deficiency and related disorders. Due to the variety of pharmaceutical dosage forms and the presence of numerous excipients, accurate quantitative determination of magnesium ions remains an important analytical task. Complexometric titration with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) is a pharmacopoeial method commonly applied for magnesium assay. However, auxiliary substances and coexisting ions may affect the accuracy and reliability of the results. Therefore, systematic evaluation of excipient influence on the complexometric determination of magnesium is essential for ensuring analytical validity and compliance with pharmacopoeial requirements.

#### **Materials and Methods**

The study focused on modeling and evaluating the complexometric determination of magnesium ions in the presence of common pharmaceutical excipients. Complexometric titration with EDTA (Trilon B) at  $\text{pH} \approx 10$  using metallochromic indicators was applied according to pharmacopoeial principles. Model solutions containing magnesium ions and selected excipients (citrate, malate,

lactate ions, starch, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, and pyridoxine hydrochloride) were prepared.

Two analytical approaches were compared under controlled conditions. Quantitative measurements were performed in five parallel determinations. Statistical processing included calculation of mean values, standard deviation, relative standard deviation (RSD), and percentage deviation relative to control solutions containing only  $Mg^{2+}$  ions.

### **Results**

The obtained results demonstrated that the presence of excipients has a differentiated effect on the accuracy of complexometric determination of magnesium. Non-ionic excipients such as starch, microcrystalline cellulose, and polyethylene glycol did not cause statistically significant deviations from the control values, with deviations not exceeding  $\pm 0.3\%$  and RSD values below 0.5%. In contrast, organic anions capable of complex formation showed a noticeable influence on analytical results. Citrate ions caused the most pronounced systematic underestimation of magnesium content (up to  $-3.2\%$ ), indicating strong complexation with  $Mg^{2+}$  ions and reduced availability for EDTA binding. Malate and lactate ions exhibited a weaker effect, with deviations of  $-1.4\%$  and  $-0.6\%$ , respectively.

The precision of the method under optimized conditions was satisfactory, with RSD values generally below 1%, confirming good repeatability. Comparative analysis of the applied methods showed that appropriate adjustment of analytical conditions reduces matrix effects and improves result accuracy.

### **Conclusions**

The study confirmed that excipients present in pharmaceutical dosage forms may significantly influence the accuracy of complexometric determination of magnesium. Organic complex-forming anions, particularly citrate ions, cause systematic analytical errors, whereas non-ionic excipients have negligible impact. Optimization of analytical conditions and consideration of excipient composition are essential to ensure compliance with pharmacopoeial accuracy requirements. The

obtained results demonstrate that complexometric titration remains a reliable method for magnesium determination in multicomponent pharmaceutical products when matrix effects are properly controlled, supporting its applicability for routine quality control.