

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра теоретичної та прикладної хімії

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА БАКАЛАВРА**  
**зі спеціальності 102 «Хімія»**

Тема роботи: «Оптичні методи дослідження лікарських засобів у фармацевтичному аналізі»

Завідувач кафедри                      Большаніна С.Б.                      \_\_\_\_\_

Виконавець  
студентка гр.ПХ-91/1                      Кулемза Софія Олегівна                      \_\_\_\_\_

Науковий керівник                      Воробйова Інесса Геннадіївна                      \_\_\_\_\_

Суми 2023

# СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет технічних систем та енергоефективних технологій  
Кафедра теоретичної та прикладної хімії  
Спеціальність 102 „Хімія”

**ЗАТВЕРДЖУЮ:**

**Зав. кафедрою Большаніна С.Б.**

“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

## **ЗАВДАННЯ**

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ БАКАЛАВРА

Студентці Кулемзі С.О. Група ПХ-91/1

1. Тема кваліфікаційної роботи

«Оптичні методи дослідження лікарських засобів у фармацевтичному аналізі»

2. Вихідні дані

Оптичні методи аналізу, які використовуються при вивченні вмісту інгредієнтів в лікарських формах. Рефрактометричний метод визначення інгредієнтів в лікарських формах.

3. Етапи виконання кваліфікаційної роботи:

№	Етапи і розділи проектування	ТИЖНІ					
		1	2	3	4	5	6
1	Літературний огляд	+	+				
2	Аналіз проблеми			+			
3	Виконання хімічного експерименту				+		
4	Обговорення результатів аналізу					+	
5	Оформлення роботи						+

Дата видачі завдання 10 квітня 2023 р.

Керівник Воробйова Інесса Геннадіївна

\_\_\_\_\_

## РЕФЕРАТ

Бакалаврська кваліфікаційна робота складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків та додатків. Загальний обсяг роботи 66 сторінки, зокрема 16 рисунків, 6 таблиць, 18 літературних джерел, 3 додатки.

Предметом бакалаврської кваліфікаційної роботи є оптичні методи аналізу, які використовуються при вивченні вмісту інгредієнтів в лікарських формах.

Робота складається з п'яти частин: Вступ; Розділ 1. Огляд літературних джерел; Розділ 2. Матеріали та методика експерименту; Розділ 3. Кількісне визначення інгредієнтів в лікарських формах рефрактометричним методом; Список використаних джерел; Додатки.

Об'єкт дослідження – рефрактометричний метод визначення інгредієнтів в лікарських формах.

Одержані результати – здійснено літературний огляд оптичних методів досліджень, що використовують в фармацевтичному аналізі; проаналізовано їх переваги і недоліки; за допомогою рефрактометричного методу проаналізовано кількісний склад розчинів, що містять один лікарський засіб, проведено аналіз двокомпонентних лікарських форм методами рефрактометрії та титриметрії; визначен концентрації етилового спирту у водно-спиртових розчинах лікарських засобів; надано оцінку статистичної достовірності результатів експерименту.

Ключові слова: рефрактометрія, рефрактометр, фармацевтичний аналіз, водно-спиртові розчини, етиловий спирт, лікарський засіб, концентрація.

## **ABSTRACT**

The bachelor's degree qualifying work consists of an introduction, 3 sections, general conclusions and appendices. The total volume of work is 66 pages, including 16 figures, 6 tables, 18 literary sources, 3 appendices.

The subject of the bachelor's qualification work is optical methods of analysis, which are used in the study of the content of ingredients in medicinal forms.

The work consists of five parts: Introduction; Chapter 1. Review of literary sources; Section 2. Materials and experimental technique; Chapter 3. Quantitative determination of ingredients in dosage forms by the refractometric method; References; Appendices.

The object of the research is the refractometric method of determining ingredients in medicinal forms.

Obtained results - a literature review of optical research methods used in pharmaceutical analysis was carried out; their advantages and disadvantages are analyzed; the quantitative composition of solutions containing one drug was analyzed using the refractometric method, the analysis of two-component dosage forms by the methods of refractometry and titrimetry, the determination of the concentration of ethyl alcohol in water-alcohol solutions of drugs; an assessment of the statistical reliability of the results of the experiment is given.

Keywords: refractometry, refractometer, pharmaceutical analysis, water-alcohol solutions, ethyl alcohol, medicine, concentration.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ .....	9
1.1. Загальна класифікація оптичних методів досліджень у фармацевтичному аналізі .....	9
1.2. Фотометричний метод аналізу .....	12
1.3. Поляриметричний метод аналізу .....	17
1.4. Рефрактометричний метод аналізу .....	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ .....	29
2.1. Метод градуйованого (калібрувального) графіка.....	29
2.2. Розрахунковий метод.....	30
2.3. Аналіз спиртових розчинів лікарських засобів.....	31
2.4. Класифікація рефрактометрів та принцип їх застосування.....	33
РОЗДІЛ 3. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІНГРІДІЄНТІВ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ РЕФРАКТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ .....	35
3.1. Кількісний та якісний рефрактометричний аналіз розчинів, що містять один лікарський засіб.....	35
3.1.1. Визначення фактора показника заломлення лікарських препаратів .....	35
3.1.2. Аналіз концентрованих розчинів рефрактометричним методом .....	37
3.1.3. Насичення або розведення розчинів .....	41
3.2. Аналіз двокомпонентних лікарських форм методами рефрактометрії та титриметрії.....	42
3.2.1. Титриметричне визначення аскорбінової кислоти.....	42
3.2.2. Рефрактометричне визначення глюкози .....	43
3.3. Аналіз спиртових розчинів .....	46
3.3.1. Визначення концентрації етилового спирту у водно-спиртових розчинах .....	46
3.3.2. Аналіз спиртових розчинів лікарських засобів .....	49
3.3.3. Визначення концентрації спирту в настоянках .....	51
ВИСНОВКИ.....	55
ДОДАТОК А.....	60

ДОДАТОК Б .....	61
ДОДАТОК В .....	62

## ВСТУП

### **Актуальність**

Методи дослідження лікарських речовин поділяються на фізичні, хімічні, фізико-хімічні і біологічні. Для сучасного фармацевтичного аналізу характерний швидкий розвиток. Пріоритет у цьому процесі мають фізичні та фізико-хімічні методи аналізу, які називаються інструментальними. За допомогою їх вимірюють густину, в'язкість, прозорість, показник заломлення, кут повороту площини поляризації, електропровідність тощо оптично активних речовин. Останні досягнення включають впровадження в практику фармацевтичного аналізу всіх видів хроматографічних і фотометричних методів. Сучасні фізико-хімічні методи, такі як ядерний магнітний резонанс (ЯМР) і електронний парамагнітний резонанс (ЕПР), все частіше застосовуються. У сучасному фармацевтичному аналізі почали широко використовувати неводні розчинники (безводну оцтову кислоту, диметилформамід, діоксан та ін.), які можуть змінювати лужність і кислотність досліджуваної речовини.

Одним із сучасних методів визначення густини середовища, вмісту домішок, концентрації розчинів і якості лікарських засобів є рефрактометрія, кількісне визначення якої базується на залежності показника заломлення від концентрації речовини в розчині. Тому рефрактометричний метод визначення інгредієнтів в лікарських формах є актуальним об'єктом досліджень, використання якого допомагає підвищити точність, чутливість і відтворюваність результатів аналізу.

**Мета** кваліфікаційної роботи полягає у дослідженні кількісного визначення інгредієнтів в лікарських формах за допомогою рефрактометричного методу аналізу.

Для досягнення мети було поставлено та вирішено такі **завдання**:

1. Проаналізувати сучасні оптичні методи, що використовують у фармацевтичному аналізі;
2. Виявити переваги та недоліки існуючих оптичних методів;

3. Провести кількісний аналіз лікарських засобів методом рефрактометрії і статистичну обробку результатів аналізу.

**Об'єкт дослідження** – рефрактометричний метод визначення інгредієнтів в лікарських формах.

**Предмет дослідження** – оптичні методи аналізу, які використовуються при вивченні вмісту інгредієнтів в лікарських формах.

**Методи дослідження:**

В ході кваліфікаційної роботи застосовували наступні методи: систематизація знань, щодо можливих оптичних методів в фармацевтичному аналізі; Дослідження показника заломлення лікарських речовин методом рефрактометрії. Узагальнення та систематизацію отриманих даних експериментів проводили за допомогою комп'ютерного програмного пакету - Microsoft Office.

Апробація результатів роботи на студентських науково-практичних конференціях: Сучасні технології у промисловому виробництві: матеріали та програма ІХ Всеукраїнської науково-технічної конференції (м. Суми, 19–22 квітня 2022 р.).



## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

### 1.1. Загальна класифікація оптичних методів досліджень у фармацевтичному аналізі

В залежності від завдання фармацевтичний аналіз має такі форми контролю якості ліків як фармакопейний аналіз, постадійний контроль фармацевтичного виробництва, аналіз лікарських засобів для індивідуального виробництва, аптечний експрес-аналіз і біофармацевтичний аналіз. Елементом фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз — сукупність методів випробування лікарських засобів і лікарських форм, визначених Державною фармакопеею або іншими нормативно-технічними документами. За результатами фармакопейного аналізу робиться висновок про відповідність лікарського засобу вимогам національної фармакопеї або іншим НТД. При відхиленні від цих вимог препарат не допускається до застосування [1].

Класифікація інструментальних методів аналізу заснована на характері фізичних параметрів досліджуваного об'єкта, а їх значення є функцією кількості речовини. Тому всі інструментальні методи поділяються на групи: електрохімічні методи, оптичні та хроматографічні методи.

В основі методів оптичного аналізу лежить вимірювання оптичних властивостей речовини (випромінювання, поглинання, розсіювання, відбиття, заломлення, поляризація світла), які проявляються при взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною.

Фотометричні вимірювання засновані на двох законах поглинання світла, які вказують на залежність поглинання монохроматичного випромінювання (відповідної довжини хвилі) від товщини поглинаючого шару і кількості світлопоглинаючих частинок.

Перший закон поглинання світла (закон Бугера-Ламбера) виражає залежність між інтенсивностями  $I$  і  $I_0$ : однорідний шар однієї і тієї ж речовини однакової товщини поглинає однакову частину світлового потоку (при не змінній концентрації розчиненої речовини). Тобто, частка світлового потоку, яку поглинає однорідне середовище, пропорційна товщині поглинаючого шару [2]:

$$\lg \frac{I_0}{I} = k_1 * l, \quad (1.1)$$

де  $k_1$  – коефіцієнт пропорційності;  $l$  – товщина шару.

Застосовується також математичний вигляд даного закону в експоненціальній формі:

$$I = I_0 * e^{-k_1 l}, \quad (1.2)$$

Формулювання другого закону світлопоглинання (закон Бугера-Бера) наступне: тонкий шар однофазного середовища поглинає світло пропорційно концентрації розчиненої речовини (при однакової товщині поглинаючого шару) [2].

$$\lg \frac{I_0}{I} = k_2 * C, \quad (1.3)$$

де  $k_2$  – коефіцієнт пропорційності;  $C$  – концентрація розчиненої речовини.

Попередні два закони об'єднали в один основний закон світлопоглинання Бугера-Ламберта-Бера, який є основою більшості фотометричних методів і використовується лише до поглинання монохроматичного світла відповідних довжин хвиль: частка світлового потоку, що поглинуто (оптична густина) прямо пропорційна концентрації розчиненої речовини та товщині шару, що поглинає розчин.

$$A = k \cdot C \cdot l, \quad (1.4)$$

При концентрації  $C$  вираженій в молях на літр  $k$  являє собою молярний коефіцієнт світлопоглинання і позначається  $\epsilon$ . Тоді:

$$A = \epsilon \cdot C \cdot l, \quad (1.5)$$

При концентрації  $C$  вираженій у відсотках питомим коефіцієнтом поглинання  $\epsilon$  та позначається  $A_{1\text{ см}}^{1\%}$ . Тоді:

$$A = A_{1\text{ см}}^{1\%} * C * l, \quad (1.6)$$

Залежно від характеру взаємодії речовини з електромагнітним випромінюванням розрізняють такі методи [3]:

1. Абсорбційний метод аналізу заснований на здатності молекул (атомів) речовини поглинати електромагнітне випромінювання.

Він включає: а) колориметричний аналіз – в основі методу лежить візуальне порівняння кольору або інтенсивності кольору стандартного розчину та досліджуваного розчину; б) фотоелектроколориметричний аналіз - передбачає використання обладнання зі спрощенням монохроматизації та заснований на вимірюванні поглинання немонохроматичного світла речовиною, яка випромінює у вузькому діапазоні видимої частини спектра; в) спектрофотометрія - передбачає вимірювання поглинання монохроматичного світлового потоку речовиною в ультрафіолетовому, видимому або інфрачервоному спектрі; г) атомно-абсорбційний метод - заснований на вимірюванні поглинання монохроматичного світла атомами газоподібної речовини.

2. Нефелометричний метод (нефелометрія) полягає у вимірюванні інтенсивності світла, що розсіяне твердими частинками у завислому розчині.

3. Турбідиметрія полягає у вимірюванні інтенсивності світлового потоку, що проходить через розчин, що містить завислі частинки. Інтенсивність знижується за рахунок поглинання і розсіювання світлового потоку. Використовується для аналізу суспензій, емульсій, каламутних розчинів.

4. Рефрактометричний метод аналізу (рефрактометрія) ґрунтується на вимірюванні показника заломлення розчину.

5. Люмінесцентний метод аналізу заснований на явищі виділення надлишкової енергії від збуджених атомів аналіту.

6. Емісійна спектроскопія – метод, що ґрунтується на вивченні світла, яке випромінюється атомами в газоподібному стані речовини.

## 1.2. Фотометричний метод аналізу

Фотометричний метод аналізу ґрунтується на вибірковому поглинанні ультрафіолетового, видимого та інфрачервоного світла розчинів речовин. Цей метод поєднує під однією назвою методи 1(а-в), зазначені в пункті 1.1.

Фотометричний аналіз широко використовується для визначення концентрації речовин (іонів) у воді або інших розчинниках; при контролі технологічних процесів і готової продукції: аналіз природних і хімічних матеріалів, в металургійній промисловості, аналіз гірських порід, природних вод; контроль навколишнього середовища (повітря, води, ґрунту), при визначенні домішок у високочистих речовинах.

Усі фотометричні методи дуже чутливі та вибіркові, які вимагають використовувати різноманітне обладнання.

У випадку фотоколориметрії поглинання поліхроматичного світла аналізується за допомогою фотоелементів.

Коефіцієнт пропускання  $T$  (%) або поглинання  $D$  світла вимірюють за допомогою фотоелектроколориметра (ФЕК, ЛМФ, КФК) у видимій частині спектра та спектрофотометра (СФ) в ультрафіолетовому, видимому та інфрачервоному діапазонах спектру. Ці пристрої мають схожу конструкцію, відрізняючись лише способом монохроматизації світла.

Основними структурними елементами спектрофотометра є [3]:

1. Джерело випромінювання. В залежності від меж роботи обладнання та мети дослідження існують наступні джерела випромінювання: а) лампи розжарювання - використовуються в діапазоні довжин хвиль 350-3500 нм; б) водневі лампи - використовуються в діапазоні довжин хвиль 220 -350 нм

2. Система лінз, дзеркал, діафрагм - необхідні для створення паралельних потоків випромінювання.

3. Монохроматор - пристрій для вибіркового виділення вузького діапазону довжин хвиль із спектра безперервного джерела випромінювання.

4. Оптика. Вся оптика і кювети виготовлені зі скла для роботи у видимому та ближньому інфрачервоному діапазонах. При роботі в ультрафіолетовій частині спектра використовують кварцову оптику і кювети.

5. Фотоелемент - застосовується для перетворення світлової енергії в електричну. Це металева пластинка, на яку напилено шар напівпровідника (Se, Ag<sub>2</sub>S). Падаючий на фотоелемент світловий потік, збуджує в ньому електричний струм (фотострум). Сила фотоструму пропорційна інтенсивності світлового потоку.

6. Підсилювач сигналу.

7. Міліамперметр – прилад, що використовується для реєстрації фотоструму. Шкала міліамперметра відкалібрована в одиницях пропускання T (%) або поглинання D.

У фотоколориметрі світлофільтри можна використовувати для монохроматизації ділянок спектру. За допомогою фільтра вибирають ділянку спектра в діапазоні довжин хвиль, де розчин найменше поглинає світло. Фільтри для фотометрії вибирають таким чином, щоб максимальне поглинання розчину відповідало максимальному пропусканню світлофільтра [4].

Принцип вибору світлофільтра: для кожного розчину світлофільтр підбирають так, щоб забезпечити співпадіння максимального поглинання розчином речовини з максимальним пропусканням світла (мінімальним поглинанням) такої ж самої довжини хвилі світлофільтром [3].

Таблиця 1.1 - Колір розчину і відповідні їм світлофільтри

<b>Колір розчину</b>	<b>Область максимального поглинання променів розчином, нм</b>	<b>Колір світлофільтра</b>
Жовто-зелений	400-450	Фіолетовий
Жовтий	450-480	Синій
Оранжевий	480-490	Зелено-синій
Червоний	490-500	Синьо-зелений
Пурпурний	500-560	Зелений
Фіолетовий	560-575	Жовто-зелений
Синій	575-590	Жовтий
Зелено-синій	590-625	Оранжевий
Синьо-зелений	625-700	Червоний

Вибір товщини кювети. Оскільки  $D = \epsilon \cdot C \cdot l$ , то зрозуміло, що збільшення товщини кювети призведе до підвищення чутливості визначення  $D$ . Тому видається, що необхідно використовувати кювети з великою оптичною товщиною поглинаючого шару. Однак це не так, оскільки втрати, пов'язані з розсіюванням світла, значно зростають зі збільшенням товщини шару. Кювети з товщиною шару понад 5 см зазвичай непридатні для фотометрії розчинів [3].

На прикладі приладу КФК-2 розглянемо принцип роботи фотоелектричного колориметра з одним фотоелементом, призначенням якого є вимірювання коефіцієнта пропускання та оптичної густини рідких розчинів з довжиною хвиль від 315 до 980 нм та визначення концентрації речовин у розчині за цими даними (рис. 1.1) [5].

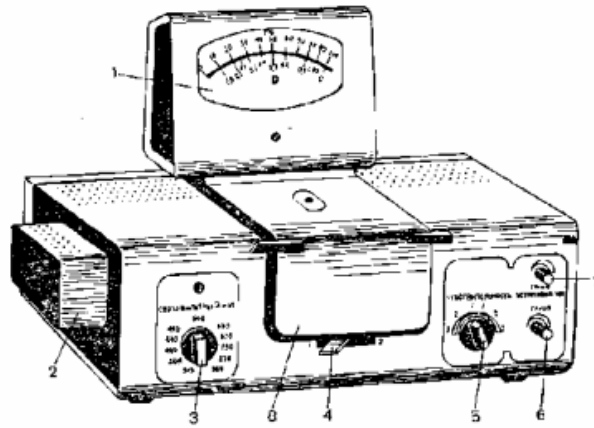


Рисунок 1.1 - Фотоелектроколориметр КФК-2 [5]:

1-мікроамперметр, 2-лампа розжарювання, 3-рукоятка для введення світлофільтрів, 4-перемикач кювет, 5-перемикач фотоприймача, 6-ручка «установка 100 грубо», 7-ручка «установка 100 точно», 8-кришка кюветного відділення

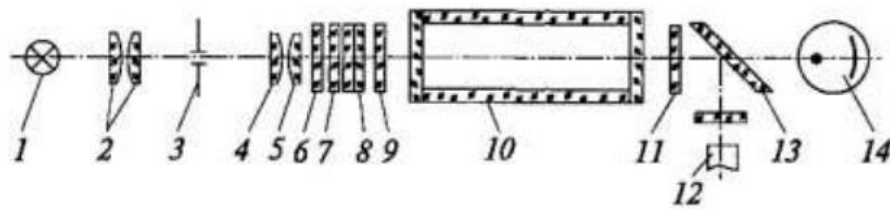


Рисунок 1.2 – Оптична схема фотоелектроколориметра КФК-2 [5]:

1 - лампа; 2 - конденсатор; 3 - діафрагма; 4,5 - об'єктиви; 6 - теплозахисний світлофільтр; 7 - нейтральні світлофільтри; 8 - кольорові світлофільтри; 9,11 - захисні скла; 10 - кювета; 12 - фотодіод; 13 - пластина; 14 - фотоелемент.

Світловий потік з лампи 1 проходить через конденсор 2, діафрагму 3, лінзи 4,5 і світлофільтри 6,7,8. Кювету 10, що містить досліджуваний розчин вносять у промінь між захисними скельцями 9 та 11. Пластина 13 розбиває промінь на два пучки: один з яких потрапляє на фотодіод 12, інший — на фотоелемент 14.

Фотоприймачі працюють в різних спектральних областях: фотоелемент в діапазоні 315-540 нм і фотодіод в діапазоні 590-980 нм. Світлоприймач підключається за допомогою відповідного вимикача. Струм фотоприймача посилюється і подається на мікроамперметр, який реєструє силу струму, пропорційну інтенсивності світла, що проходить через досліджуваний розчин [5].

В фотоелектроколориметрії концентрацію речовин у розчинах визначають за допомогою наступних методів:

- методи порівняння оптичної густини стандартних і досліджуваних розчинів;
- методи визначення середнього молярного або питомого коефіцієнта поглинання;
- методи градуювального графіка;
- метод добавок.

Завдяки простоті аналітичних операцій, достатній чутливості метод знайшов широке застосування у фармацевтичному аналізі. Фотометрія використовується для визначення автентичності, доброякісності та кількості окремих лікарських речовин, компонентів сумішей, а також при аналізі лікарської рослинної сировини. Метод використовується для визначення біодоступності, фармакокінетики, досліджуваної стабільності та терміну придатності лікарських речовин та їх лікарських форм на етапі дослідження.

Основними перевагами фотометричного аналізу є: доступність і простота обладнання, велика кількість чутливих і селективних фотометричних методів для органічних і неорганічних речовин, хороша сумісність з різними методами концентрування і розділення [6].

Незважаючи на всі переваги, фотометрія має недолік - низьку точність визначення в 2-5%. Високі концентрації аналіту призводять до збільшення абсорбції, що знижує точність вимірювання.



### 1.3. Поляриметричний метод аналізу

Поляриметрія — метод якісної та кількісної оцінки оптично активних речовин, заснований на вимірюванні кута обертання площини поляризації лінійно поляризованого світла.

Речовини, здатні змінювати площину поляризації, називаються оптично активними речовинами. Ця властивість зумовлена наявністю в молекулі асиметричних атомів Карбону, тобто один атом пов'язаний з чотирма різними атомами або групами атомів. Відхилення площини поляризації від початкового положення, виражене в кутових градусах, називається кутом обертання і позначається  $\alpha$ .

Величина кута обертання залежить від природи оптично активної речовини, шляху поляризованого світла в оптично активному середовищі (чистій речовині або розчині) і довжини світлової хвилі. У випадку розчинів величина кута обертання залежить від природи розчинника і концентрації оптично активних речовин, а також від температури, хоча вплив температури зазвичай незначний.

Щоб порівняти здатність різних речовин обертати площину поляризації світла, розраховується питома величина обертання  $[\alpha]$ . Питоме обертання є константою для оптично активних речовин. Питоме обертання  $[\alpha]$  визначається розрахунковим шляхом як кут повороту площини поляризації монохроматичного світла на шляху довжиною 1 дм у середовищі, що містить оптично активну речовину за умови її концентрації 1 г/см<sup>3</sup>.

Якщо не зазначено спеціальних вказівок, оптичні обертання вимірюють при 20°C і на довжині хвилі D-лінії спектру натрію (589,3 нм). Відповідне значення питомого обертання записується як  $[\alpha]_D^{20}$ .

Питоме оптичне обертання речовини в розчині розраховується за формулою:

$$[\alpha] = \frac{\alpha * 100}{l * c}, \quad (1.7)$$

де  $\alpha$  — вимірний кут обертання, град.;  $l$  — товщина шару, дм;  $C$  — концентрація розчину, г/100 см<sup>3</sup> розчину.

За допомогою величини кута обертання оцінюють чистоту оптично активних речовин та визначають їх концентрації в розчині [5]. Для оцінки чистоти речовини розраховують значення її питомого обертання  $[\alpha]$  за рівнянням 1.7. Концентрацію оптично активної речовини в розчині визначають за формулою:

$$C = \frac{\alpha * 100}{[\alpha] * l}, \quad (1.8)$$

Поляриметр — прилад, що призначений для проведення вимірів кута обертання площини поляризації монохроматичного світла в оптично активній речовині [7].

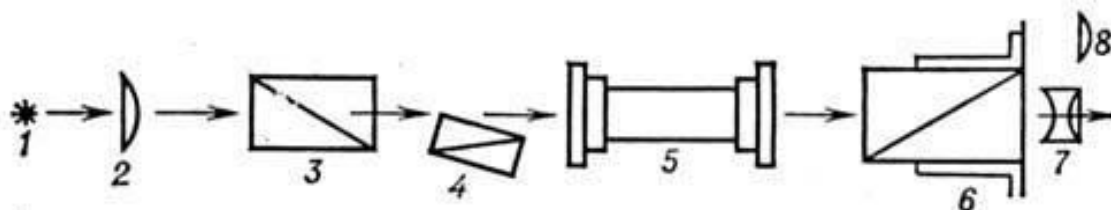
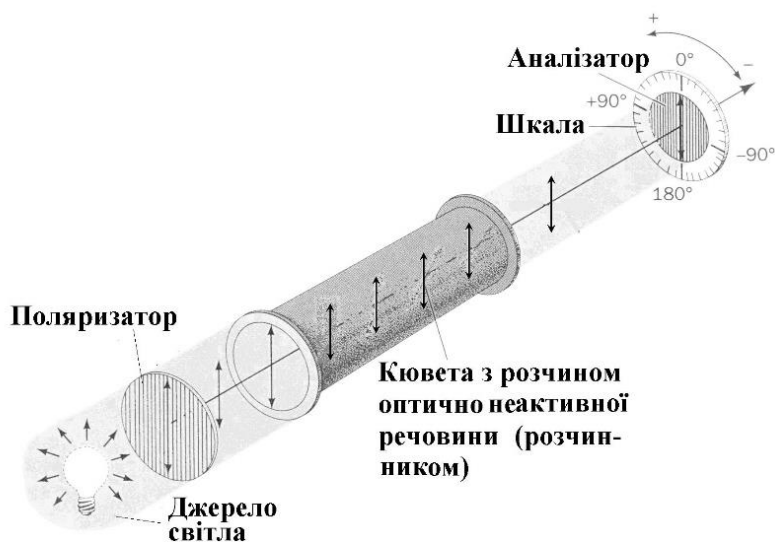


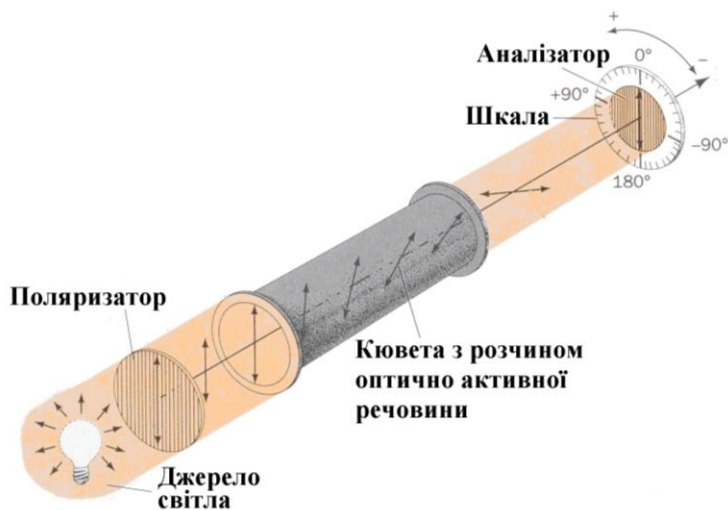
Рисунок 1.3 – Принципова схема напівтіньового поляриметра:

1 — джерело світла; 2 — конденсор; 3 — напівтіньовий поляризатор; 4 — трубка з досліджуваною оптично активною речовиною; 5 — аналізатор з відліковим пристроєм; 7 — зорова труба; 8 — окуляр відлікового пристрою.

Існує багато моделей поляриметрів. Однак, принципова схема поляриметру включає такі основні частини як джерело світла, світлофільтр, поляризатор, кювета, аналізатор, шкала. При налагодженні приладу в кювету вносять розчинник, який є оптично інертною речовиною (вода, спирт). Поляризоване світло проходить через кювету, при цьому не змінюючи напрямок пучка, а кут обертання площини поляризації дорівнює нулю (рис. 1.4 а). Якщо кювету заповнити розчином оптично активної речовини, то площина поляризації буде повернута на певний кут (рис. 1.4 б), величина якого визначається шкалою [8].



а)



б)

Рисунок 1.4 - Схема поляриметра:

а) з розчинником; б) з розчином оптично активної речовини

Найбільш часто використовується напівтіньовий поляриметр. Поляризатор приладу складається з пари призм Ніколя, при цьому менша призма охоплює половину поля зору. Поляриметр використовує принцип порівняння освітленості розділеного поля зору на дві частини (рис. 1.5). Розділення поля зору на дві частини досягнуто за допомогою введення в оптичну систему поляриметра кварцової пластинки. Проводять порівняння освітлення двох половин біля повного затемнення поля зору. Найбільш часто використовується напівтіньовий поляриметр. Поляризатор складається з двох призм Ніколя, при цьому менша призма охоплює

половину поля зору. Поляриметр використовує принцип порівняння освітленості розділеного поля зору на дві частини (рис. 1.5). Розділення поля зору на дві частини досягнуто за допомогою введення в оптичну систему поляриметра кварцової пластинки. Проводять порівняння освітлення двох половин біля повного затемнення поля зору.

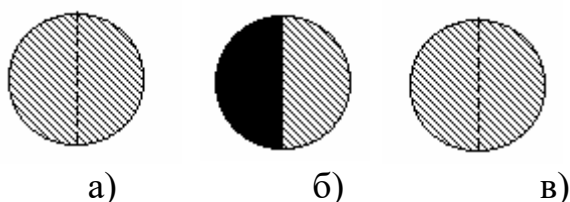


Рисунок 1.5 - Поле зору поляриметру:

- а) при встановленні аналізатора на однакову освітленість обох половинок поля зору; б) після введення кювети з розчином оптично активної речовини; в) при встановленні аналізатора на однакову освітленість полів порівняння з кюветою, що заповнена розчином оптично активної речовини.

Задля відновлення попередньої рівності яскравостей, потрібно повернути аналізатор на кут, що є рівним куту обертання ( $\alpha$ ) площини поляризації. Значення розраховується за допомогою шкали (лімба), що рухається одночасно з обертанням аналізатора, і фіксованого ноніуса.

Данна шкала являє собою дві супряженні шкали (рис. 1.6). Верхня шкала нерухома (ноніус), нижня шкала рухома.

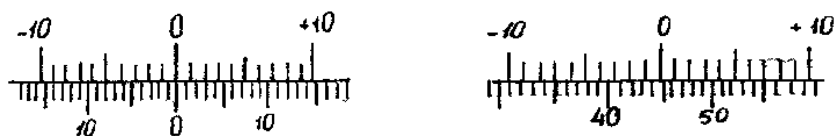


Рисунок 1.6 - Визначення кута за шкалою ноніус

Порядок роботи на поляриметрах [8]:

1. Наповнити трубку поляриметра дистильованою водою, переконавшись у відсутності бульбашок повітря. Помістити поляриметр в кюветну камеру, увімкнути прилад і встановити його;

2. За курсором перевірити правильність налаштування приладу: верхня і нижня шкали «0» повинні збігатися;

3. Наповнити пробірку досліджуваним розчином (попередньо кілька разів промити пробірку розчином). Помістити трубку з розчином у кюветний відсік і встановити пристрій на «затемнення»;

4. Зняти показання із шкали ноніуса. При необхідності внести поправку;

5. Розрахувати показання приладу на кутові градуси (відповідно до інструкції з експлуатації пристрою);

6. Вимірювання провести тричі та взяти середнє значення.

Поляриметрія широко використовується для вимірювання концентрації оптично активних речовин. Зміна кута обертання при зміні довжини хвилі світла (спектрополяризація) дозволяє досліджувати будову речовин і визначати вміст оптично активних речовин у сумішах. Метод застосовується в різних галузях промисловості для аналізу органічних сполук, продуктів переробки гірничої та хімічної сировини, в основному використовується для визначення концентрації цукрів, глюкози, інших оптично активних речовин, алкалоїдів і ефірних олій у водних розчинах для їх ідентифікації та кількісного визначення. Поляриметр, який використовується для визначення вмісту сахарози, називається сахариметром.

У фармацевтиці поляриметрію можна використовувати для вимірювання концентрації та чистоти широкого спектру речовин і сполук, які мають оптичну активність. По-перше, вони включають усі енантіомери та хіральні речовини. По-друге, це різні знеболюючі, антибіотики, вітаміни, стероїди, транквілізатори і діуретики. По-третє, для вимірювання глюкози, фруктози, амінокислот і аміноцукрів, крохмалю, сахарози та натуральних олій. Поляриметричний контроль чистоти і, відповідно, якості препаратів прописаний як еталонний у багатьох світових стандартах (GLP/GMP/ISO/GOST та ін.) і є обов'язковим для міжнародних фармакопей. Так, моногідрат лактози часто використовують у процесі пресування

таблеток через його хорошу текучість і високу стисливість. Лактоза також може бути використана у виробництві сухих порошкових інгаляторів і допоміжних речовин. Поляриметрія була опублікована в усьому світі як метод визначення чистоти лактози відповідно до фармакопеї.

Протипухлинні препарати мають дуже короткий термін придатності і часто високотоксичні та тератогенні. Тому необхідний ретельний контроль на кожному етапі виробництва та обігу. Поляриметрія вимірює чистоту та концентрацію оптично активних ліків від раку, таких як S-метотрексат, доксорубіцин, вінкристин, преднізон, вінбластин, етопозид, епірубіцин, капецитабін і оксаліплатин.

Переваги поляриметрії перед іншими методами: експересний метод, не потрібні реактиви, аналітичний розчин після поляриметрії можна використовувати для подальших досліджень [9].

#### 1.4. Рефрактометричний метод аналізу

Важливе місце в аптечному контролі посідає метод рефрактометричного дослідження лікарських засобів. Сьогодні переважна більшість аптек-виробників оснащена цим приладом. Достатня для практичного використання точність, незначна витрата досліджуваної речовини (2-3 краплі), просте виконання і нескладні розрахунки дозволяють звільнити провізора-аналітика від виснажливих розрахунків і тим самим заощадити його робочий час, а також заощадити частину реагентів, що важливо в сучасній ринковій економіці.

Рефрактометрія - один з найпростіших і доступних методів оптичного аналізу. Кількісною властивістю заломлення світла є показник заломлення [3].

Рефрактометрія заснована на спостереженні меж заломлення або повного відбиття променя світла при переході його з одного середовища в інше. Це явище є наслідком різної швидкості поширення світла в різних середовищах ( $V_1$  і  $V_2$ ) [10]. Для цих двох середовищ показник заломлення ( $n$ ) є постійною величиною.

Показник заломлення - це відношення швидкості світла у вакуумі до швидкості світла в розчині, який необхідно визначити - це абсолютний показник заломлення. На практиці визначається відносний показник заломлення - відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла в розчині. Показник заломлення середовища також дорівнює відношенню синуса кута падіння  $\alpha$  світлового променя до синуса його кута заломлення  $\beta$  в цьому середовищі. Таким чином, фізичний зміст показника заломлення відображає рівняння:

$$n = \frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin\alpha}{\sin\beta}, \quad (1.9)$$

У виробничій практиці показник заломлення світла  $n$  використовується для контролю ступеня чистоти та якості речовин; в аналітичних цілях – для ідентифікації хімічних сполук та їхнього кількісного визначення. Таким чином, рефрактометрія – це метод дослідження речовин, заснований на визначенні показника заломлення (коефіцієнта рефракції) та деяких його функцій. З функцій  $n$ , які у хімії, найбільше значення мають: функція Лоренца-Ленца, похідна  $n$  за концентрацією розчинених речовин (інкремент  $n$ ) і дисперсійні формули, що включають різниці показників заломлення для двох довжин хвиль. Інкременти  $n$  використовують у рідинній хроматографії та при визначенні молекулярної маси полімерів методом розсіювання світла. Для рефрактометричного аналізу розчинів у широких діапазонах концентрацій користуються таблицями або емпіричними формулами, найважливіші з яких (для розчинів сахарози, етилового спирту та ін.) затверджуються міжнародними угодами та лежать в основі побудови шкал спеціалізованих рефрактометрів для аналізу промислової та сільськогосподарської продукції [11].

Розглянемо вплив різних факторів, що впливають на значення показника заломлення, за допомогою рівняння 1.9:

1. Природа речовини - чим більша густина середовища, тим менше швидкість поширення світла в ньому  $V_2$ , тим вище значення показника заломлення, наприклад, показник заломлення води 1,333, скла 1,519.

2. Концентрація речовини - зі збільшенням концентрації речовини в розчині показник заломлення збільшується. Це пов'язано зі збільшенням густини розчину і збільшенням взаємодії світла з речовиною, що призводить до зменшення швидкості світла  $V_2$ . Залежність  $n$  від концентрації речовини в розчині має вигляд лінійного рівняння:

$$n = n_0 + kC, \quad (1.10)$$

де  $n$  – показник заломлення чистого розчинника;  $C$  – концентрація речовини в розчині;  $k$  – емпіричний коефіцієнт.

Графік залежності показника заломлення від концентрації має вигляд прямої не з початку координат (рис.1.7).

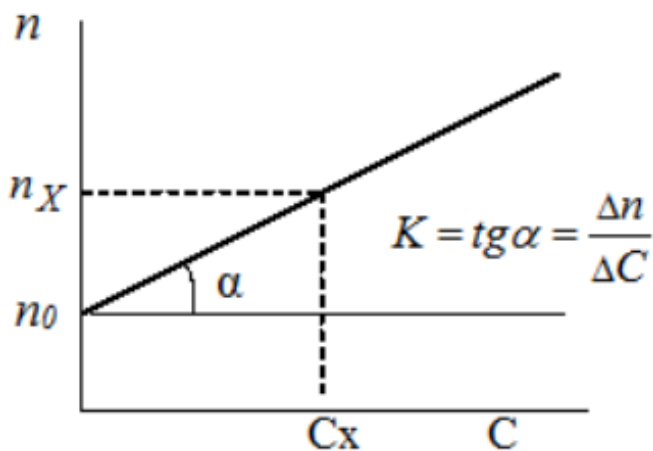


Рисунок 1.7 – Залежність показника заломлення від концентрації

Цей факт має практичне значення при визначенні концентрації речовини в розчиннику. Емпіричний коефіцієнт  $k$  розраховується наступним чином:

$$k = \operatorname{tg} \alpha = \frac{\Delta n}{\Delta C}, \quad (1.11)$$



3. Довжина хвилі  $\lambda$  падаючого світла. Залежність показника заломлення від довжини хвилі  $\lambda$  (дисперсія D). Чим менше значення  $\lambda$ , тим вищий показник заломлення (рис. 1.8).

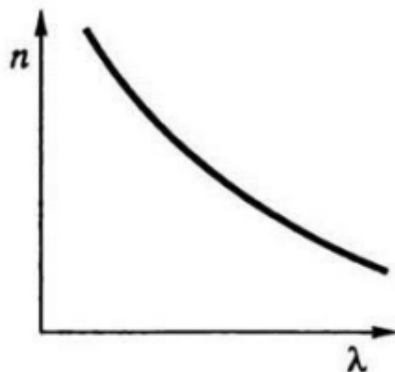


Рисунок 1.8 – Залежність показника заломлення від довжини хвилі

Результатом дисперсії є спектральний розподіл пучка білого світла при його проходженні через скляну призму. Отже, очевидно, що фіолетове світло викривляється найбільше, а червоне – найменше. Щоб отримати порівняльні результати при вимірюванні показника заломлення різних речовин, вимірювання виконується з використанням монохроматичного світла однієї довжини хвилі, переважно жовтого світла ( $\lambda=589$  нм, D-лінія спектру газоподібного натрію). На це вказує індекс  $D_n$ .

4. Температура - зі збільшенням температури показник заломлення зменшується, що спричинено зменшенням густини розчину і збільшенням швидкості поширення світла. Щоб отримати порівняльні результати, вимірювання показника заломлення виконується при монохроматичному світлі та постійній температурі (зазвичай  $20^\circ\text{C}$ ), що позначається верхнім індексом  $n^{20}$ . Таким чином, остаточний запис показника заломлення має вигляд  $n_D^{20}$ . Емпірично встановлено, що в діапазоні температур  $15\text{-}25^\circ\text{C}$  підвищення температури на  $1^\circ\text{C}$  зменшує показник заломлення на  $0,0005$  [3]:

$$n_D^t = n_D^{20} - (20 - t) * 0,0005, \quad (1.12)$$

Для вимірювання показника заломлення використовується прилад під назвою рефрактометр. У таких приладах основною частиною є призма з відомим показником заломлення, яка контактує з досліджуваною речовиною. Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або очищену воду [12].

У лабораторній практиці для вимірювання показника заломлення використовують рефрактометр типу Аббе, принципова схема якого зображена на рисунку 1.9.

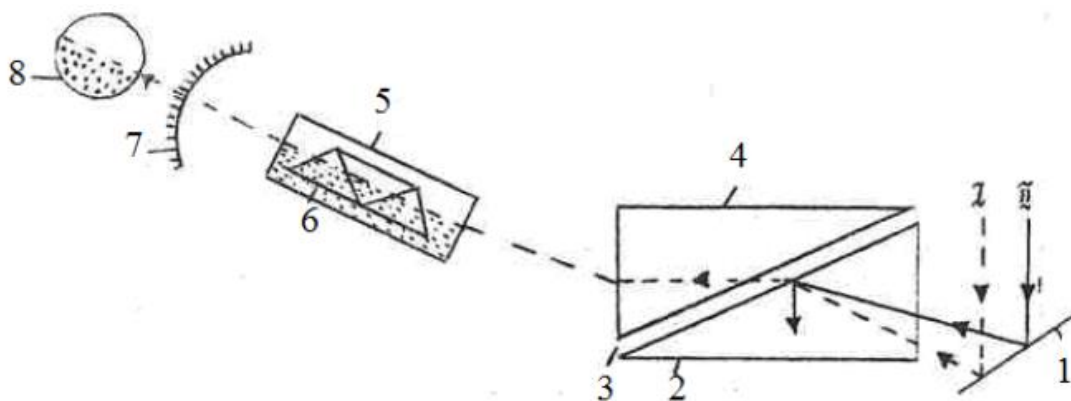


Рисунок 1.9 – Принципова схема рефрактометра Аббе:

1– дзеркало; 2– освітлювальна призма; 3– досліджувана речовина; 4– вимірювальна призма; 5– зорова трубка; 6–призма Амічі; 7– шкала рефрактометра; 8– об’єктив окуляра

Основними частинами рефрактометра є дві прямокутні призми, замкнуті діагональними площинами (2,4). Верхня скляна призма з матовими гранями гіпотенузи — освітлювальна (2), а нижня призма з полірованими гранями гіпотенузи — вимірювальна (4). Біле поліхроматичне світло (сонячне або електричне) спочатку потрапляє на дзеркало (1), розташоване під блоком призми, від якого відбивається і потрапляє в освітлювальну призму (2), де сильно відбивається від її матової поверхні. Перше заломлення відбувається на межі між освітлюючою призмою (2) і розчином речовини (3). Друге заломлення відбувається

на межі між розчином речовини (3) і вимірювальною призмою (4) (промінь I на рис.1.9). Потім заломлений промінь 1 потрапляє в зорову трубу (5) і окуляр (8).

Через цей шлях проходять усі промені, що падають під кутами, меншими за критичний кут  $\varphi$ . Обертаючи тіло призми відносно джерела світла (махове колесо зліва), можна досягти положення, коли кут падіння світла  $\alpha$  на освітлювальну призму дорівнює або перевищує граничний кут  $\varphi$ . Тоді світлові промені не потрапляють ні в розчин, ні в вимірювальну призму, ні в зорову трубку, ні в окуляр внаслідок повного внутрішнього відбивання (промінь II, рис. 1.9).



Рисунок 1.10 – Поле зору об'єктива рефрактометра

Вимірюючи показник заломлення, потрібно змінювати кут нахилу призми відносно дзеркала до тих пір, поки межа між світлою і темною половинами не буде точно на перехресті окуляра (8). Значення показника заломлення отримують за шкалою (7). При цьому в полі зору об'єктива видно точку перетину (візирний хрест), межу поділу світла і тіні, шкалу показника заломлення з візирною лінією (рис. 1.10), які жорстко з'єднані з призматичним блоком.

Переваги рефрактометрії: швидке вимірювання показника заломлення, проста і точна методика, незначна витрата матеріалів і реагентів [13].

## Висновки за розділом 1

Проаналізовано оптичні методи аналізу фотоколориметрії, рефрактометрії та поляриметриї, які мають певні переваги перед класичними хімічними методами. Це простота методу, використання невеликих кількостей реагентів швидкість, можливість аналізу різноманітних лікарських сполук, експрес-аналіз багатокomпонентних сумішей. Вони також підвищують чутливість, точність і відтворюваність результатів тесту.

Рефрактометричний метод має ряд переваг перед іншими методами, тому він став найбільш придатним для аптечного моніторингу. До них відносяться швидке вимірювання показника заломлення, проста і точна методика, низька витрата матеріалів і реактивів, відносно легке і компактне обладнання, швидкість обчислення концентрації досліджуваної речовини.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИКА ЕКСПЕРИМЕНТУ

### 2.1. Метод градуйованого (калібрувального) графіка

У фармацевтичному аналізі рефрактометрія використовується для ідентифікації речовин, оцінки їх чистоти та проведення кількісного аналізу. У практиці внутрішнього аптечного контролю рефрактометрію найчастіше використовують для оцінки якості виробництва концентрованих розчинів, рідких лікарських форм. Для отримання досить точних результатів концентрація досліджуваної речовини в розчині повинна бути не менше 5%. Визначення ґрунтується на значеннях показника заломлення з використанням таблиці показників заломлення або розрахунках за відомими формулами, які включають показник заломлення очищеної води (або добре приготовленого контрольного розчину) і значення фактора, що дорівнює збільшенню показнику заломлення, яке збільшується з 1 % збільшення концентрації [14].

Визначення концентрації речовини можна проводити методом градуйованого (калібрувального) графіка. Для його побудови:

- готують 4-6 стандартних розчинів відомої концентрації досліджуваної речовини С;
- вимірюють показник заломлення кожного стандартного розчину при певній температурі, а також досліджуваного розчину ( $n_x$ );
- для стандартного розчину будують градуйований графік залежності показника заломлення від концентрації  $n = f(C)$  (рис.2.1) і знаходять  $C_x$  для  $n_x$ .

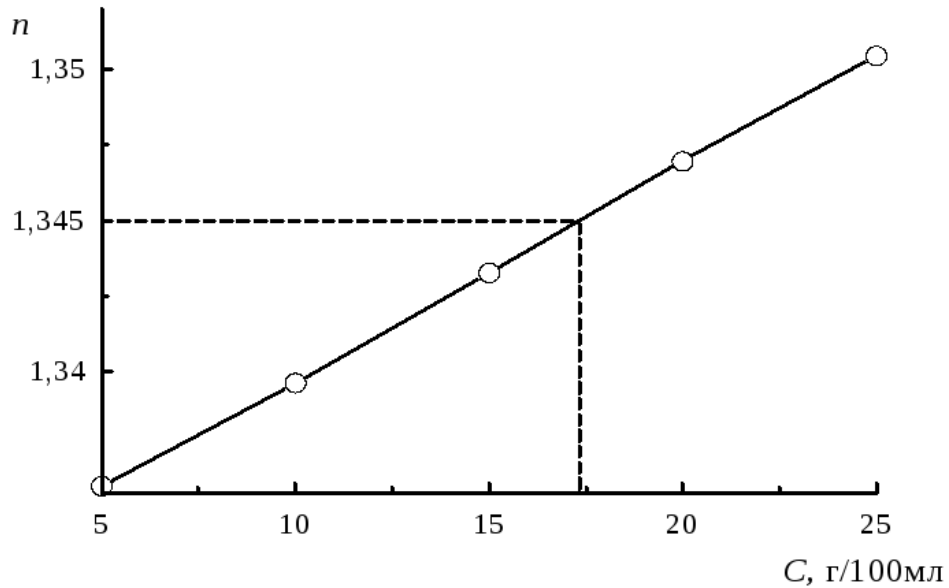


Рисунок 2.1 – Градуировальний графік залежності показника заломлення від концентрації  $n = f(C)$

## 2.2. Розрахунковий метод

Для розчинів різних речовин у широкому діапазоні концентрацій залежність показника заломлення від концентрації розчину може бути лінійною і нелінійною. Якщо ця залежність є лінійною в діапазоні концентрацій, то рівняння залежності  $n$  від концентрації розчину має вигляд:

$$n = n_0 + F * C, \quad (2.1)$$

де  $n_0$  – показник заломлення чистого розчинника;  $C$  – концентрація розчину, %;  $F$  – рефрактометричний фактор.

Рефрактометричний фактор  $F$  характеризує збільшення показника заломлення при збільшенні концентрації розчину на 1%.

Отже, концентрацію речовини  $C$  можна розрахувати за формулою:

$$C = \frac{n - n_0}{F}, \quad (2.2)$$

Рефрактометричний фактор  $F$  визначають дослідним шляхом. Для цього вимірюють значення показників заломлення світла  $n_1$  і  $n_2$  двох розчинів, що містять зазначені речовини  $C_1$  і  $C_2$  відповідно, і розраховують рефрактометричний фактор:

$$F = \frac{n_2 - n_1}{C_2 - C_1}, \quad (2.3)$$

Значення  $n_1$  і  $n_2$  вибирають таким чином, щоб  $n$  досліджуваного розчину знаходилося як найближче до  $n_1$  і  $n_2$ , а сам інтервал  $(n_2 - n_1)$  був невеликим [3].

Для розрахунку фактора розчинів, отриманих гравіметричними вимірюваннями, визначають показник заломлення серії розчинів. Для цього використовують препарати, які відповідають усім вимогам Фармакопеї.

Збільшення показника заломлення ділять на концентрацію препарату, визначену об'ємним титруванням, і визначають приріст показника за кожний відсоток речовини в інтервалах зазначеної концентрації.

Для визначення середнього показника заломлення визначають наростаюче значення різних концентрацій в діапазоні 5% і 10%, дані сумують та ділять на кількість досліджуваних розчинів.

Аналіз складних лікарських сумішей шляхом об'ємного титрування займає багато часу у внутрішньоаптечному контролі. Однак, наявність рефрактометрів дозволяє проводити швидкий контроль аптечних препаратів.

### 2.3. Аналіз спиртових розчинів лікарських засобів

Спирт етиловий (етанол, *Spiritus aethylicus*) - один з найбільш широко використовуваних органічних розчинників у медичній та фармацевтичній практиці. Структурна формула етанолу  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$  [15].

Етанол володіє бактеріостатичними та бактерицидними властивості, його широко використовують для приготування настоянок, екстрактів, лікарських форм для зовнішнього застосування. Якість спиртових розчинів залежить від

концентрації спирту, в якому розчиняється препарат. У кожному разі необхідна оптимальна концентрація, при якій лікарська речовина не випадає в осад [12]. Тому готують водно-спиртові розчини з різною концентрацією спирту.

Рефрактометричний метод кількісного визначення вмісту етилового спирту полягає у визначенні концентрації спирту у водно-спиртових розчинах шляхом вимірювання показника заломлення  $n$ . Експериментально встановлено, що показник заломлення водно-спиртових розчинів лінійно зростає зі збільшенням концентрації. в діапазоні 1-55%, в діапазоні 55-75% зростає менш помітно, від 75% до 90% не змінюється і від 90% до 96% - зменшується. Тому розчини з вмістом спирту вище 55% необхідно розбавити перед аналізом.

Для визначення концентрації етанолу в спиртовому розчині лікарського засобу, приготовленого на 70% спирті, зазвичай проводять розведення 1:2, лікарського засобу, приготовленого на 95% спирті, - 1:3. Винятком є розчин саліцилової кислоти в 70 % спирті, який розводять 2:1 через обмежену розчинність саліцилової кислоти в очищеній воді.

При цьому необхідно враховувати, що при змішуванні спирту з чистою водою об'єм розчину дещо зменшиться, тому необхідно скоригувати коефіцієнт розведення, тобто: при змішуванні 2 мл спирту з 1 мл води, помножити на коефіцієнт 1,47 (замість 1,5); 1 мл спирту і 2 мл води - це 2,98 (замість 3); 1 мл спирту і 3 мл води - це 3,93 (замість 4). Після відповідного розведення визначають показник заломлення отриманого розчину, віднімають значення показника заломлення, що відповідає кількості розчиненої речовини (або речовини) у розведеному розчині, вносять поправку на температуру і знаходять концентрацію спирту в приготованому розчині. Щоб визначити концентрацію спирту лікарської форми, знайдене значення концентрації множать на коефіцієнт розведення. Для кількісного визначення лікарських речовин у спиртовому розчині необхідно використовувати об'ємний метод аналізу, оскільки для їх рефрактометричного



вимірювання необхідно приготувати ( $n_0$ ) розчин етанолу такої ж концентрації, як і досліджуваний розчин як контроль, що ускладнює аналіз [12].

#### 2.4. Класифікація рефрактометрів та принцип їх застосування

Для рефрактометрів характерна наступна класифікація:

- промислові;
- лабораторні;
- портативні цифрові;
- ручні портативні.

Призначення промислових і лабораторних рефрактометрів - випробування речовин в наукових лабораторіях, контроль технологічних виробничих процесів. Вони мають високу точність вимірювання, але відносно великі за розміром.

Портативні рефрактометри необхідні для експресного контролю речовин в лабораторіях, на виробництвах або в польових умовах. Портативні рефрактометри можна розділити на цифрові та ручні.

Зазвичай портативні цифрові рефрактометри мають рідкокристалічний дисплей, на якому відображаються отримані вимірювання. У більшості випадків вони також мають додаткові можливості, такі як одночасне вимірювання густини та показника заломлення розчину, перетворення результату в інші одиниці вимірювання, підтримка температури зразка тощо [16].

Перед проведенням вимірювань ручні рефрактометри відкалібровують. Для калібрування більшості рефрактометрів використовується дистильована вода. За допомогою піпетки крапають кілька крапель води на призму, потім закривають захисне скло. При цьому слід стежити, щоб вода під захисним склом рівномірно покривала поверхню призми, не залишаючи бульбашок повітря. Потім за допомогою калібрувального гвинта встановлюють на шкалі приладу значення 0,0.

Після того, як призму вирівняно, ретельно протирають її м'якою тканиною (бажано тканиною для окулярів, виготовленою з матеріалу, який не пошкодить лінзи рефрактометра). Якщо шкала рефрактометра не починається з нуля (0 — дистильована вода), рефрактометр калібрують за допомогою спеціального масла.

Для проведення вимірювання виконують ті ж операції, що і при калібруванні, але замість дистильованої води на призму приладу наносять досліджуваний розчин. При цьому калібрувальний гвинт залишається у вихідному положенні. Після нанесення розчину очікують 30 секунд, щоб температура розчину досягла температури пристрою. Потім наводять рефрактометр на джерело світла (сонячне світло або лампу розжарювання) і знімають показання.

Ручний рефрактометр не можна занурювати у воду, це призводить до потрапляння води в пристрій і затуманення шкали. Рефрактометр не використовують для вимірювання твердих або корозійних речовин, оскільки вони можуть пошкодити покриття призми. Також ними не вимірюють дуже гарячі розчини, оскільки основна лінза може впасти. Для більшості рефрактометрів гранична температура становить 50°C [16].

## **Висновки за розділом 2**

Розглянуто застосування рефрактометричного методу аналізу в фармацевтичному аналізі, методи визначення концентрації речовини за калібрувальним графіком і рефрактометричним фактором, класифікація рефрактометрів і принцип їх роботи. Показано особливості проведення аналізу спиртових розчинів лікарських речовин за допомогою метода рефрактометрії.

## РОЗДІЛ 3. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІНГРІДІЄНТІВ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ РЕФРАКТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

3.1. Кількісний та якісний рефрактометричний аналіз розчинів, що містять один лікарський засіб

3.1.1. Визначення фактора показника заломлення лікарських препаратів

Фактор показника заломлення (рефрактометричний фактор) – це величина приросту показника заломлення зі збільшенням концентрації за кожен відсоток. Якщо відомий рефрактометричний фактор для розрахунку концентрацій використовують формулу 3.3.

Величина збільшення показника заломлення ( $F$ ) для багатьох лікарських речовин не є постійною при змінненні їх концентрації в розчинах. Для таких лікарських речовин постійне значення  $F$  спостерігається тільки в певних межах концентрації. Для цих речовин величину  $F$  розраховують за експериментальними даними для тих концентрацій розчинів, які використовують у лікарських формах [17].

Для визначення фактора показника заломлення використовували водні розчини магній сульфату, натрій хлориду, натрій гідрокарбонату з кроком змінення концентрації для магній сульфату 5%, натрій хлориду 1%, натрій гідрокарбонату 1% [12].

### 1. Підготовка досліджуваних розчинів

Було приготовано розчини  $MgSO_4$  з концентраціями 5 %, 10 %, 15 %, 20 %,  $NaCl$  та  $NaHCO_3$  з концентраціями 3 %, 4 %, 5 %, 6 %. Для цього обчислили (за формулою 3.2.) та взяли наважки на аналітичних вагах, кількісно перенесли в мірні колби ємністю 50 см<sup>3</sup>. Розчини довели до мітки дистильованою водою та перемішали.



Рисунок 3.1 – Приготування розчинів  $MgSO_4$ ,  $NaCl$  та  $NaHCO_3$

$$w = \frac{m_{\text{наважки}}}{m_{\text{р-ну}}} * 100\%, \quad (3.1)$$

$$m_{\text{наважки}} = \frac{w}{100\%} * m_{\text{р-ну}}, \quad (3.2)$$

Розрахунок наважок для досліджуваних розчинів:

$$m_{1\text{нав.}}(MgSO_4) = \frac{5\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 2,5 \text{ г};$$

$$m_{2\text{нав.}}(MgSO_4) = \frac{10\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 5 \text{ г};$$

$$m_{3\text{нав.}}(MgSO_4) = \frac{15\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 7,5 \text{ г};$$

$$m_{4\text{нав.}}(MgSO_4) = \frac{20\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 10;$$

$$m_{1\text{нав.}}(NaCl/NaHCO_3) = \frac{3\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 1,5 \text{ г};$$

$$m_{2\text{нав.}}(NaCl/NaHCO_3) = \frac{4\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 2 \text{ г};$$

$$m_{3\text{нав.}}(NaCl/NaHCO_3) = \frac{5\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 2,5 \text{ г};$$

$$m_{4\text{нав.}}(NaCl/NaHCO_3) = \frac{6\%}{100\%} * 50 \text{ г} = 3 \text{ г};$$

2. Вимірювання показника заломлення та обчислення

Показники заломлення виміряли за допомогою рефрактометра ИРФ-22 (№661544). Кожен вимір виконали три рази. Розрахували значення фактора показника заломлення для кожної концентрації.

Результаті експерименту представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 - Результати визначення фактора показника заломлення ( $n_0 = 1,3330$ )

№ проби	Препарат	C, %	m <sub>нав.</sub> , Г	n (з трьох вимірів)	$F = \frac{n - n_0}{C}$
1	MgSO <sub>4</sub>	5	2,5	1,338	0,0009
2		10	5	1,342	0,0009
3		15	7,5	1,346	0,0009
4		20	10	1,350	0,0009
$F_{\text{сер.}}(\text{MgSO}_4) = 0,0009; F_{\text{дов.}} = 0,0009$					
5	NaCl	3	1,5	1,338	0,0017
6		4	2	1,339	0,0017
7		5	2,5	1,342	0,0017
8		6	3	1,343	0,0017
$F_{\text{сер.}}(\text{NaCl}) = 0,0017; F_{\text{дов.}}(\text{NaCl}) = 0,0017$					
9	NaHCO <sub>3</sub>	3	1,5	1,337	0,0013
10		4	2	1,338	0,00125
11		5	2,5	1,339	0,0012
12		6	3	1,340	0,0012
$F_{\text{сер.}}(\text{NaHCO}_3) = 0,00125; F_{\text{дов.}}(\text{NaHCO}_3) = 0,00125$					

Як видно з представлених даних фактор показника заломлення, який отримали експериментальним шляхом співпадає с теоретичним значеннями (Додаток А).

### 3.1.2. Аналіз концентрованих розчинів рефрактометричним методом

**Концентровані розчини** - це робочі розчини лікарських речовин з певною концентрацією, вищою за концентрацію рецептурних розчинів. Застосування концентрованих розчинів полегшує роботу провізора, що підвищує ефективність роботи, покращує якість рідких лікарських форм і прискорює їх відпуск населенню.

Для аналізу було приготовано 10 % розчин натрію хлориду (NaCl) та 5 % розчин глюкози безводної. Після чого виміряли показники заломлення двох концентрованих розчинів із використанням рефрактометра ИРФ-22 (№661544). Кожен вимір проводили п'ять разів, обчислили середнє значення до четвертого знака після коми та довірчий інтервал відхилень (ДІВ). Довірчий інтервал відхилень для р-нів (накази МОЗ України № 197 від 07.09.93 р. і № 812 від 17.10.12 р.) з вмістом лікарського засобу до 20% складає не більше +/-2% від зазначеного відсотка.

Концентрацію розчинів розраховували двома способами [12]:

1) за формулою:

$$C = \frac{n - n_0}{F}, \quad (3.3)$$

де  $n_0$  - показник заломлення розчинника ( $n_0 = 1,3330$ ); значення  $F$  взято з рефрактометричної таблиці (додаток А).

Розрахунок концентрації розчинів за формулою 3.3.:

$$C(\text{NaCl}) = \frac{1,350 - 1,333}{0,00164} = 10,37 \% ;$$

$$C(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6) = \frac{1,343 - 1,333}{0,00142} = 4,93\%.$$

2) за рефрактометричними таблицями

За виміряним показником заломлення в рефрактометричній таблиці знаходили відповідне йому значення концентрації для даної речовини. Отриманні дані внесли до таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 - Результати аналізу концентрованих розчинів

Препарат	C, % (ДІВ)	n (з трьох вимірів)	C, % (за формулою)	C, % (табл.)
NaCl	1,03%	1,350	10,37	10,41
Глюкоза	0,18%	1,340	4,93	4,93

З метою оцінки достовірності результатів аналізу розраховували довірчий інтервал відхилень (ДІВ) та відносну похибку розрахованих концентрацій.

*Для розчину натрій хлориду:*

1. Середнє значення

$$C_{\text{сер.}} = \frac{11,25 + 10,37 + 9,58 + 10,35 + 10,3}{5} = 10,37\%$$

2. Відхилення результатів від середнього значення

$$S = C_{\text{сер.}} - C$$

$$S = 10,37 - 10,25 = 0,12$$

$$S = 10,37 - 10,37 = 0$$

$$S = 10,37 - 9,58 = 0,79$$

$$S = 10,37 - 10,35 = 0,02$$

$$S = 10,37 - 10,3 = 0,07$$

3. Дисперсія

$$\Delta S^2 = \frac{0,12^2 + 0^2 + 0,79^2 + 0,02^2 + 0,07^2}{5 - 1} = 0,16095$$

4. Стандартне відхилення

$$\Delta S = \sqrt{\Delta S^2} = 0,4011$$

5. Довірчий інтервал

$$\Delta x = t * \Delta S$$

$t = 2,57$  – коефіцієнт Стьюдента

$\Delta x = 2,57 * 0,4011 = 1,03\%$  – таким чином, довірчий інтервал відхилень в нашому експерименті не перевищує 2%, як зазначають накази МОЗ України № 197 і № 812.

$$X = C_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 10,37 + 1,03 = 11,4\%$$

$$X = C_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 10,37 - 1,03 = 9,34\%$$

*Для розчину глюкози:*

- 1) Середнє значення

$$C_{\text{сер.}} = \frac{4,95 + 4,94 + 4,93 + 4,96 + 4,97}{5} = 4,93\%$$

2) Відхилення результатів від середнього значення

$$S = C_{\text{сер.}} - C$$

$$S = |5,06 - 4,93| = 0,13$$

$$S = |4,93 - 4,93| = 0$$

$$S = |4,97 - 4,93| = 0,04$$

$$S = |4,90 - 4,93| = 0,03$$

$$S = |4,79 - 4,93| = 0,14$$

3) Дисперсія

$$\Delta S^2 = \frac{0,13^2 + 0^2 + 0,04^2 + 0,03^2 + 0,14^2}{5 - 1} = 0,004899$$

4) Стандартне відхилення

$$\Delta S = \sqrt{\Delta S^2} = \sqrt{0,004899} = 0,0699$$

5) Довірчий інтервал

$$\Delta x = t * \Delta S$$

$t = 2,57$  – коефіцієнт Стьюдента- залежить від довірчої вірогідності та кількості проведених експериментів; знаходять за таблицею: при довірчій вірогідності 95% і 5 проведених експериментів коефіцієнт Стьюдента дорівнює  $t = 2,57$ .

$\Delta x = 2,57 * 0,0699 = 0,18$  – таким чином, довірчий інтервал відхилень в нашому експерименті не перевищує 2%, як зазначають накази МОЗ України № 197 і № 812.

$$X = C_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 4,93 + 0,18 = 5,11\%$$

$$X = C_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 4,93 - 0,18 = 4,75\%$$

Таким чином, значення довірчого інтервалу відхилень та відносної похибки експерименту свідчить про достовірність результату визначення концентрації розчинів рефрактометричним методом. Результати кількісного рефрактометричного аналізу концентрованих водних розчинів натрій хлориду і



глюкози дають змогу зробити висновок що даним методом можливо коректно провести визначення водних розчинів при допусках вмісту речовини 10%.

### 3.1.3. Насичення або розведення розчинів

Так, як концентрація розчинів в попередньому досліді має відхилення від табличних значень, нами були проведені розрахунки, що відповідають насиченню або розведенню розчинів до приведення їх до відповідності із заявленими концентраціями за формулами [12]:

*Об'єм води* ( $V_{\text{доб.}}$ ,  $\text{см}^3$ ), необхідний для розведення розчину:

$$V_{\text{доб.}} = \frac{V_p \cdot (C_{\text{факт.}} - C_{\text{заявл.}})}{C_{\text{заявл.}}}, \quad (3.4)$$

де  $V_p$  - об'єм вихідного розчину ( $\text{см}^3$ ).

Розраховали об'єм води, який необхідний для розведення розчину натрій хлориду за формулою 2.4.:

$$V_{\text{доб.}}(\text{NaCl}) = \frac{V_p \cdot (C_{\text{факт.}} - C_{\text{заявл.}})}{C_{\text{заявл.}}} = \frac{50 \cdot (10,37 - 10)}{10} = 1,85 \text{ (см}^3\text{)};$$

*Маса речовини* ( $m_{\text{доб.}}$ , г) для насичення розчину:

$$m_{\text{доб.}} = \frac{V_p \cdot (C_{\text{факт.}} - C_{\text{заявл.}})}{100 \cdot \rho_{20} - C_{\text{заявл.}}}, \quad (3.5)$$

де  $\rho_{20}$  - щільність розчину при  $20^\circ\text{C}$  ( $\text{г/см}^3$ ).

Розраховали масу глюкози для насичення розчину за формулою 3.5:

$$m_{\text{доб.}}(\text{глюкоза}) = \frac{V_p \cdot (C_{\text{заявл.}} - C_{\text{факт.}})}{100 \cdot \rho_{20} - C_{\text{заявл.}}} = \frac{50 \cdot (5 - 4,93)}{100 \cdot 1,54 - 5} = 0,0235 \text{ (г)}.$$

З проведених розрахунків можна дійти висновку, що заявлена концентрація розчинів натрію хлориду та глюкози безводної майже відповідає дійсній концентрації, яку визначили рефрактометричним методом, через показник заломлення розчинів. Проте має певні відхилення, які усунули за допомогою розведення та насичення розчинів.

### 3.2. Аналіз двокомпонентних лікарських форм методами рефрактометрії та титриметрії

Комбінація різних методів аналізу використовується в тих випадках, коли кількісне визначення всіх компонентів досліджуваної лікарської форми ускладнене за допомогою лише хімічних методів. Наприклад, у багатоконпонентному розчині вміст усіх компонентів, крім одного, визначають титруванням, а вміст, що залишився, який найбільш важко піддається хімічному аналізу, визначають рефрактометриєю. Розрізняють аналіз рідких і порошкових лікарських форм.

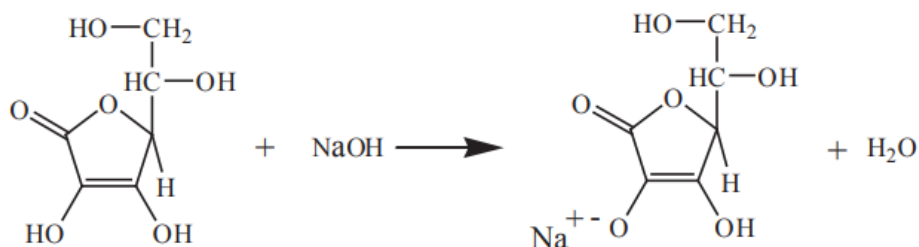
Для аналізу використовували таблетки «Кислота аскорбінова з глюкозою» складу: аскорбінова кислота (вітамін С) - 100мг; глюкоза - 877мг. Виробник - ПАТ Київський вітамінний завод.

Аскорбінову кислоту визначали шляхом кислотного титрування розчином гідроксиду натрію. Глюкозу визначали рефрактометричним методом.

#### 3.2.1. Титриметричне визначення аскорбінової кислоти

Досліджуваний порошок який отримали подрібненням 10 таблеток препарату, зважений на аналітичних вагах ( $m=0,0809$  г) розчинили у вільному об'єму води і титрували 0,1 н. розчином натрій гідроксиду до появи рожевого забарвлення (індикатор – фенолфталеїн). Титрування повторили двічі, середній об'єм титранту дорівнює 0,5 мл. 1 мл стандартного розчину натрій гідроксиду відповідає 0,0176 аскорбінової кислоти.

Під час титрування протікає реакція нейтралізації:



Вміст кислоти аскорбінової (г) розраховували за формулою 3.6:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot b}{a}, \quad (3.6)$$

де  $V$  – об’єм стандартного розчину натрій гідроксиду, витраченого на титрування, мл;  $K$  – поправковий коефіцієнт до концентрації титранту;  $a$  – маса наважки порошку (0,05), взятої для визначення, г;  $b$  – середня маса порошку, г;  $T$  – титр стандартного розчину за кислотою аскорбіновою, г/мл.

$$X = \frac{0,5 \text{ мл} \cdot 0,99 \cdot 0,0176 \cdot 1,0000 \text{ г}}{0,0809 \text{ г}} = 0,1076 \text{ г.}$$

### 3.2.2. Рефрактометричне визначення глюкози

Для визначення вмісту глюкози виміряли показник заломлення розчину ( $n$ ) якій приготували розчиненням наважки аналізованої лікарської форми масою 0,2697 г у 2 мл води. Показник заломлення аналізованого розчину  $n = 1,351$ .

Вміст глюкози обчислили за формулою:

$$m_{\text{глюк.}} = \frac{(n - n_0 - C_1 \cdot F_1) \cdot b \cdot V_p \cdot 1,11}{F_2 \cdot a \cdot 100}, \quad (3.7)$$

де  $n$  – показник заломлення розчину, що аналізують;  $n_0$  – показник заломлення води;  $F_1$  – чинник показника заломлення розчину кислоти аскорбінової (0,00160);  $F_2$  – чинник показника заломлення розчину безводної глюкози (0,00142);  $a$  – маса наважки порошку, взятої для аналізу, г;  $b$  – середня маса порошку, г;  $V_p$  – загальний об’єм розведення, мл; 1,11 – коефіцієнт перерахунку на безводну глюкозу;  $C_1$  –

концентрація кислоти аскорбінової в аналізованому розчині, виражена у відсотках і розрахована за формулою 3.8.

$$C_1 = \frac{a \cdot X_1}{b \cdot V_p} * 100\%, \quad (3.8)$$

$$m_{\text{глюк.}} = \frac{((1,351-1,333)-0,0016*1,45)*1,000*2,00*1,11}{0,00142*0,2697*100} = 0,9080 \text{ (г)};$$

$$C_1 = \frac{0,2697*0,1076*100}{1,0000*2,0} = 1,45\%.$$

З метою оцінки достовірності результатів аналізу розраховали довірчий інтервал відхилень (ДІВ) та відносну похибку експерименту.

*Для вмісту глюкози:*

1) Середнє значення

$$C_{\text{сер.}} = \frac{906 + 908 + 910 + 908 + 908}{5} = 908 \text{ мг}$$

2) Відхилення результатів від середнього значення

$$S = m_{\text{сер.}} - m$$

$$S = |906 - 908| = 2$$

$$S = |908 - 908| = 0$$

$$S = |910 - 908| = 2$$

$$S = |906 - 908| = 2$$

$$S = |906 - 908| = 2$$

3) Дисперсія

$$\Delta S^2 = \frac{2^2 + 0^2 + 2^2 + 0^2 + 0^2}{5-1} = 2$$

4) Стандартне відхилення

$$\Delta S = \sqrt{\Delta S^2} = \sqrt{2} = 1,4142$$

5) Довірчий інтервал

$$\Delta x = t * \Delta S$$

$$\Delta x = 2,57 * 1,4142 = 3,63$$

$$X = m_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 908 + 3,63 = 911,63 \text{ мг}$$

$$X = m_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 908 - 3,63 = 904,37 \text{ мг}$$

б) Відносна похибка

$$X = 3,63 / 908 * 100 = 0,39 \%$$

*Для вмісту аскорбінової кислоти:*

1) Середнє значення

$$C_{\text{сер.}} = \frac{105,5 + 107,6 + 109,7 + 107,6 + 107,6}{5} = 107,6 \text{ мг}$$

2) Відхилення результатів від середнього значення

$$S = m_{\text{сер.}} - m$$

$$S = |105,5 - 107,6| = 2,1$$

$$S = |107,6 - 107,6| = 0$$

$$S = |109,7 - 107,6| = 2,1$$

$$S = |107,6 - 107,6| = 0$$

$$S = |107,6 - 107,6| = 0$$

3) Дисперсія

$$\Delta S^2 = \frac{2,1^2 + 0^2 + 2,1^2 + 0^2 + 0^2}{5 - 1} = 2,205$$

4) Стандартне відхилення

$$\Delta S = \sqrt{\Delta S^2} = \sqrt{2,205} = 1,4849$$

5) Довірчий інтервал

$$\Delta x = t * \Delta S$$

t = 2,57 – коефіцієнт Стьюдента

$$\Delta x = 2,57 * 1,4849 = 2,38$$

$$X = m_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 107,6 + 2,38 = 109,98 \text{ мг}$$

$$X = m_{\text{сер.}} \pm \Delta x = 107,6 - 2,38 = 105,22 \text{ мг}$$

б) Відносна похибка

$$X = 2,38 / 107,6 * 100 = 2,21 \%$$

Отриманні данні аналізу лікарської форми та статистична обробка результатів аналізу свідчить про високу достовірність результатів аналізу. Виробник зазначив, що вміст глюкози становить 877мг, а вміст аскорбінової кислоти – 100 мг. За результатами експерименту маса глюкози складає 908 мг (відносна похибка 0,39 %) та аскорбінової кислоти – 107,6мг (відносна похибка 2,21%) . За нормативною базою максимально допустиме відхилення вмісту діючої речовини в готовому лікарському засобі на момент його виробництва не повинно перевищувати  $\pm 5\%$ , за винятком відповідних обґрунтованих випадків. На підставі проведених випробувань стабільності виробник повинен запропонувати та обґрунтувати допустимі межі вмісту діючої речовини в готовому лікарському засобі протягом рекомендованого терміну зберігання до його закінчення. Передбачені під час випуску межі  $\pm 5\%$  є прийнятними без подальшого обґрунтування [18]. Таким чином, відхилення вмісту діючих речовин в аналізованому нами препараті не перевищує  $5\%$  і є нормативно обґрунтованим.

### 3.3. Аналіз спиртових розчинів

#### 3.3.1. Визначення концентрації етилового спирту у водно-спиртових розчинах

Для аналізу було взято водно-спиртовий розчин із вмістом етилового спирту 70% (рис.3.2).



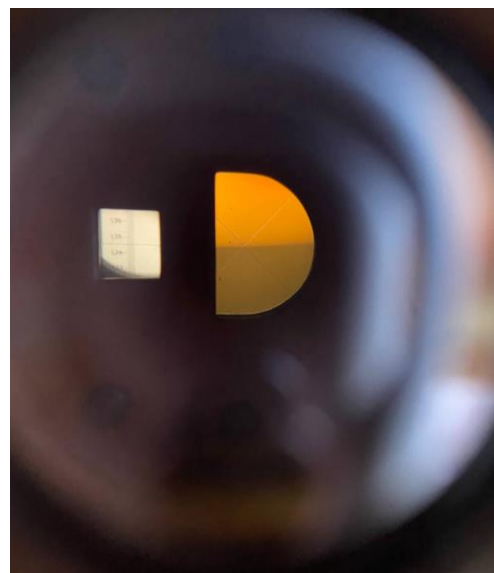
Рисунок 3.2 – Водно-спиртовий розчин «Септавіол 70%»

1) Підготовка розчинів та вимірювання показника заломлення

Водно-спиртовий розчин із вмістом спирту 70% перед аналізом розвели у співвідношенні 1 : 2. Коефіцієнт розведення при цьому - 1,47 (з урахуванням зменшення об'єму розчину при змішуванні спирту із водою). Для рефрактометричного визначення концентрації спирту на призму рефрактометра нанесли 5-6 крапель спиртового розчину та визначають показник заломлення  $n^t$  (рис. 3.3).



а)



б)

Рисунок 3.3 – Вимірювання показника заломлення: а) Рефрактометр ИРФ-22; б)

Поле зору об'єктива рефрактометра.

## 2) Розрахунки

Визначення проводили при температурі, відмінній від 20 °С, тому розраховуємо  $n^{20}$  з урахуванням поправки на температуру за формулою 3.9.

$$n_{20} = n^t - (\Delta n^t * \Delta t), \quad (3.9)$$

де  $\Delta n^t$  - поправка показника заломлення на 1 ° С;  $\Delta t$  — різниця між температурою експерименту та 20 °С.

У разі проведення експерименту при температурі вище 20 °С поправку додають до знайденої величини  $n^t$ , якщо аналіз проведений при температурі нижче 20 ° С, поправку віднімають.

Потім знаходили по таблиці (додаток Б) концентрацію спирту, що відповідає отриманій величині  $n^{20}$ . Через відсутності в таблиці такої величини показника заломлення знайшли найближчу до неї величину і відповідну їй концентрацію спирту ( $C_{\text{табл}}$ , %). Розраховали поправку концентрації спирту за формулою 3.10, яку додають (або віднімають) до знайденої концентрації за формулою 3.11.

$$\Delta C = \frac{n^{20} - n_{\text{табл}}^{20}}{\Delta n_{\text{спирта}}}, \quad (3.10)$$

$$C, \% = C_{\text{табл}} \pm \Delta C, \quad (3.11)$$

Справжній вміст спирту в розчині визначали за формулою 3.12.

$$C_{\text{іст}}, \% = C \cdot K_{\text{розвед.}}, \quad (3.12)$$

Результати аналізу представлені в табл.3.3

Таблиця 3.3 - Результати аналізу водно-спиртового розчину

Величина	Досліджуваний розчин
Температура, t °С	12
Показник заломлення водно-спиртового розчину, $n^t$	1,360
Поправка n на температуру ( $\Delta n^t \cdot \Delta t$ )	0,00024*8=0,00192
Показник заломлення при 20 °С, $n^{20}$	1,35808
Найближче к $n^{20}$ значення n, $n_{\text{табл}}^{20}$	1,35700
Концентрація спирту, відповідна $n_{\text{табл}}^{20}$ , $C_{\text{табл}}$ , %	45



Поправка показника заломлення на 1 % спирта для $C_{\text{табл}}, \Delta n_{\text{спирта}}$	0,0004
Поправка концентрації $\Delta C, \%$	2,7%
Концентрація спирта з урахуванням поправки, $C = C_{\text{табл}} \pm \Delta C, \%$	$45\% + 2,7\% = 47,7\%$
Істинний вміст спирту з урахуванням розведення, $C_{\text{іст}} = C \cdot K_{\text{розвед}}, \%$	$47,7\% \cdot 1,47 = 70,119\%$

Виробник даного препарату «Септавіол 70%» зазначив на етикетці, що при температурі 20 °С препарат містить не менше 69,3% і не більше 70,7% етанолу. З результатів проведеного дослідження концентрація етанолу у водно-спиртовому розчині склала 70,119%, що відповідає концентрації зазначеній виробником. Отже, даний препарат є якісним та виготовлений з дотриманням вимог Державної фармакопеї.

### 3.3.2. Аналіз спиртових розчинів лікарських засобів

Для аналізу було взято розчин борної кислоти концентрації 3% (приготовлений на 70% спирту).

#### 1) Підготовка розчину до аналізу та вимірювання показника заломлення

Для визначення у суху колбу внесли піпеткою 1 см<sup>3</sup> розчину борної кислоти та 2 см<sup>3</sup> дистильованої води (розведення 1: 2, зазвичай використовується для лікарських засобів, приготовлених на 70 % спирті), перемішали і визначили показник заломлення  $n^t$  отриманого розчину, нанеши на призму рефрактометра 5-6 крапель розчину.

#### 2) Обчислення

З отриманого значення  $n^t$  віднімають поправку показника заломлення на вміст борної кислоти в розведеному розчині ( $\Delta n_{\text{КБ}}$ ) і, якщо необхідно, вносять поправку на температуру ( $\Delta n^t$ ):

$$n^{20} = n^t - \Delta n_{\text{КБ}} \pm \Delta n^t, \quad (3.13)$$

Потім знаходили по таблиці (додаток Б) концентрацію спирту, що відповідає отриманій величині  $n^{20}$ . Через відсутності в таблиці такої величини показника заломлення знайшли найближчу до неї величину і відповідну їй концентрацію спирту ( $C_{\text{табл}}$ , %). Розраховували поправку концентрації спирту за формулою 3.10, яку додають (або віднімають) до знайденої концентрації за формулою 3.11. Справжній вміст спирту в розчині визначали за формулою 3.12.

Таблиця 3.4 - Результати аналізу спиртового розчину борної кислоти 3%

Величина	Досліджуваний розчин
Температура, $t$ °C	12
Показник заломлення спиртового розчину, $n^t$	1,356
Поправка $n$ на температуру ( $\Delta n^t \cdot \Delta t$ )	$0,00024 \cdot 8 = 0,00192$
Поправка на вміст кислоти борної, $\Delta n_{\text{КБ}}$	0,00042
Показник заломлення при 20 °C, $n^{20}$	1,3575
Найближче к $n^{20}$ значення $n$ , $n_{\text{табл}}^{20}$	1,35500
Концентрація спирту, відповідна $n_{\text{табл}}^{20}$ , $C_{\text{табл}}$ , %	40
Поправка показника заломлення на 1 % спирта для $C_{\text{табл}}$ , $\Delta n_{\text{спирта}}$	0,0004
Поправка концентрації $\Delta C$ , %	6,25
Концентрація спирта з урахуванням поправки, $C = C_{\text{табл}} \pm \Delta C$ , %	$40 + 6,25 = 46,25\%$
Істинний вміст спирту з урахуванням розведення, $C_{\text{іст}} = C \cdot K_{\text{розвед}}$ , %	67,98%

З отриманих даних данного дослідження концентрація склала 67,98%. Данна концентрація має відхилення від коцентрації, що вказана виробником (70%). Різниця може пояснюватись похибками під час розведення або вимірювань. Так, як рефрактометр, на якому проводили дослід має точність до третього знаку точність вимірювань знижується.

### 3.3.3. Визначення концентрації спирту в настоянках

Для аналізу було взято настоянки календули, глоду, евкаліпта, пустирника та валеріани (рис.3.4).



Рисунок 3.4. – Аналізовані настоянки на основі 70% етилового спирту.

Рефрактометричне визначення концентрації спирту у настоянках полягає у видаленні екстрактивних речовин настоянки з використанням адсорбентів і подальшим визначенням показника заломлення спиртового розчину.

Для аналізу у колбочку місткістю  $25 \text{ см}^3$  відміряли піпеткою  $5 \text{ см}^3$  дистильованої води та  $2,5 \text{ см}^3$  настоянки. Потім для адсорбції екстрактивних речовин додали  $0,5-1,0 \text{ г}$  окису алюмінію, збовтали протягом 3 хв., та внесли  $0,5 \text{ г}$  активованого вугілля і знову збовтали 3 хв. Рідину фільтрували крізь складчастий фільтр у мірну колбу місткістю  $25 \text{ см}^3$  (рис.3.5). Фільтр з осадом промили невеликими порціями води, зливаючи фільтрат у цю ж колбу, довели об'єм розчину до мітки водою і ретельно перемішали. Після чого визначили показник заломлення фільтрату, для цього на призму рефрактометра нанесли 3-5 крапель отриманого розчину. Далі розраховували вміст спирту в розчині за алгоритмом, описаним у пункті 3.3.1.



Рисунок 3.5 – Процес фільтрування настоянки після адсорбції

Таблиця 3.5 - Результати аналізу спиртових настоянок

Величина	Настоянки календули, евкалипта, пустирника та валеріани	Настоянка глodu
Температура, t °C	12	12
Показник заломлення спиртового розчину, n <sup>t</sup>	1,359	1,360
Поправка n на температуру (Δn <sup>t</sup> · Δt)	0,00024*8=0,00192	0,00024*8=0,00192
Показник заломлення при 20 °C, n <sup>20</sup>	1,35708	1,35808
Найближче к n <sup>20</sup> значення n, n <sub>табл.</sub> <sup>20</sup>	1,35700	1,35700
Концентрація спирту, відповідна n <sub>табл.</sub> <sup>20</sup> , C <sub>табл.</sub> , %	45	45
Поправка показника заломлення на 1 % спирта для C <sub>табл.</sub> , Δn <sub>спирта</sub>	0,0004	0,0004

Поправка концентрації $\Delta C$ , %	0,2%	2,7%
Концентрація спирта з урахуванням поправки, $C = C_{\text{табл}} \pm \Delta C$ , %	$45+0,2=45,2\%$	$45+2,7=47,7\%$
Істинний вміст спирту з урахуванням розведення, $C_{\text{іст}} = C \cdot K_{\text{розвед}}$ , %	66,45%	70,119%

За даними, отриманими в ході проведення експерименту концентрація етилового спирту в настоянках календули, евкаліпта, пустирника та валеріани склала 66,45%, що не відповідає заявленій концентрації, що може бути пов'язано з похибкою вимірювання. Однак концентрація настоянки глоду склала 70,119%, яка є допустимою і свідчить про високу якість препарату.

Однак, проведена статистична обробка результатів аналізу показала, що відносна похибка знаходиться в межах до 5% при рівні довірчої ймовірності 95%, що свідчить про досить високу ймовірність результатів експерименту при 5-кратній повторності. Відхилення вмісту етанолу в настоянках календули, евкаліпта, пустирника та валеріани складає  $(66,45-70)/70 \cdot 100 = 5,07\%$  є допустимим і не свідчить про недостовірність результатів аналізу і неякісність препарату.

### **Висновки за розділом 3**

За допомогою рефрактометричного методу були проаналізовані розчини, що містять один лікарський засіб. Результати кількісного рефрактометричного аналізу концентрованих водних розчинів натрій хлориду і глюкози дають змогу зробити висновок, що даним методом можливо коректно провести визначення водних розчинів при допусках вмісту речовини 10%.

Аналіз двокомпонентні лікарських форм методами рефрактометрії та титриметрії показав, що відхилення вмісту діючих речовин в аналізованому нами препараті не перевищує 5%. і є нормативно обґрунтованим.

Досліджено концентрації етилового спирту у водно-спиртових розчинах. Проведена статистична обробка результатів аналізу показала, що відносна похибка знаходиться в межах до 5% при рівні довірчої ймовірності 95%, що свідчить про досить високу ймовірність результатів експерименту при 5-кратній повторності.

Отже, рефрактометричний аналіз є незамінним методом у внутрішньоаптечному контролі якості фармацевтичних препаратів, що дозволяє за допомогою показника заломлення визначати кількісний склад розчинів, що містять один лікарський засіб, кількісний вміст речовин в двокомпонентних лікарських формах та концентрацію спирту у водно-спиртових розчинах.

## ВИСНОВКИ

Проаналізовано оптичні методи аналізу фотоколориметрії, рефрактометрії та поляриметрії, які мають певні переваги перед класичними хімічними методами. Це простота методу, використання невеликих кількостей реагентів швидкість, можливість аналізу різноманітних лікарських сполук, експрес-аналіз багатокomпонентних сумішей. Вони також підвищують чутливість, точність і відтворюваність результатів тесту. Серед зазначених вище методів рефрактометричний метод має ряд переваг перед іншими методами, тому він став найбільш придатним для аптечного моніторингу. До них відносяться швидке вимірювання показника заломлення, проста і точна методика, низька витрата матеріалів і реактивів, відносно легке і компактне обладнання, швидкість обчислення концентрації досліджуваної речовини.

За допомогою рефрактометричного методу були проаналізовані розчини, що містять один лікарський засіб. Значення довірчого інтервалу відхилень та відносної похибки експерименту свідчить про достовірність результату визначення концентрації розчинів рефрактометричним методом. Результати кількісного рефрактометричного аналізу концентрованих водних розчинів натрій хлориду і глюкози дають змогу зробити висновок що даним методом можливо коректно провести визначення при допусках вмісту речовини 10%.

В фармацевтній практиці існують випадки, коли кількісне визначення всіх компонентів досліджуваної лікарської форми ускладнене за допомогою лише хімічних методів. Проведене аналіз двокомпонентних лікарських форм методами рефрактометрії та титриметрії. Для аналізу використовували таблетки «Кислота аскорбінова» з глюкозою складу аскорбиновая кислота (вітамін С) 100мг; глюкоза: 877мг. Оцінювання отриманих характеристик дають змогу зробити висновок що аналіз двокомпонентних лікарських форм методом рефрактометрії відповідно до сучасних вимог можливо і відповідають граничному значенню критеріїв прийнятості для допусків вмісту  $\pm 5\%$ .

Проведене дослідження з визначення концентрації етилового спирту у водно-спиртових розчинах і настоянках лікарських трав відповідають граничному значенню критеріїв прийнятності для допусків вмісту  $\pm 5\%$ .

Отже, рефрактометричний аналіз є незамінним методом у внутрішньоаптечному контролі якості фармацевтичних препаратів, що дозволяє за допомогою показника заломлення визначати кількісний склад розчинів, що містять один лікарський засіб, кількісний вміст речовин в двокомпонентних лікарських формах та концентрацію спирту у водно-спиртових розчинах.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Методи досліджень у фармацевтичному аналізі [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://studfile.net/preview/5193570/page:14/>
2. Васюк С. О., Коржова А. С., Нагорна Н. О., Жук Ю. М. Кількісний аналіз. Інструментальні методи аналізу. Навчально-методичний посібник для студентів 2 курсу спеціальності «Фармація». Запоріжжя. 2017
3. Мураєва О. О. Конспект лекцій з дисципліни «Фізико-хімічні методи аналізу води» (для студентів 2–3 курсів денної та заочної форм навчання напряму підготовки 6.060103 – Гідротехніка (водні ресурси)) / О. О. Мураєва; Харків. нац. ун-т міськ. госп-ва ім. О. М. Бекетова. – Харків: ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2015. – 64 с.
4. Фотоелектроколорометрія в фармацевтичному аналізі [Електронний ресурс]. –Режим доступу: [http://4ua.co.ua/chemistry/xa2ac79a5d43b88421316d37\\_1.html](http://4ua.co.ua/chemistry/xa2ac79a5d43b88421316d37_1.html)
5. Шпилик О.Б., Кушнірук Н.В. Методичні вказівки до лабораторної роботи №2 з курсу «Інструментальні методи аналізу» для студентів напряму 6.051702 «Технологічна експертиза та безпека харчової продукції»– Тернопіль: ТНТУ, 2017.
6. Костенко Є. Є. Фотометричний аналіз – ефективний метод контролю якості та безпечності об'єктів довкілля. Національний університет харчових технологій – Київ.
7. Поляриметрія. Методичні вказівки до виконання лабораторної роботи з дисципліни "Методи дослідження процесів". Кафедра обладнання переробних і харчових виробництв імені професора Ф.Ю. Ялпачика – Мелітополь. 2018.
8. Апаратурне оснащення поляриметричного методу [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://studfile.net/preview/9894583/page:69/>

9. Поляриметрія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://kegt.rshu.edu.ua/images/dustan/2020/m\\_ah\\_04.pdf](https://kegt.rshu.edu.ua/images/dustan/2020/m_ah_04.pdf)
10. Рефрактометрія. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1092/refraktometriya>
11. Кулемза С.О. Рефрактометричний метод аналізу в хімії. Курсова робота з дисципліни: «Фізико-хімічні методи аналізу» - Суми. 2022.
12. Моряк З.Б., Скорина Д.Ю., Шабельник К.П., Парнюк Н.В. Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу лікарських речовин і лікарських форм. Навчально-методичний посібник для студентів IV курсу спеціальності «Фармація» - Запоріжжя. 2016.
13. Маркевич О.О. Рефрактометричний метод на основі поверхневого плазмонного резонансу. Пояснювальна записка до магістерської кваліфікаційної роботи магістр – Вінниця, ВНТУ 2017.
14. Євтіфєєва О.А., Ганєва О.В. Використання рефрактометричного методу для оцінювання якості рідких лікарських форм аптечного виготовлення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [file:///C:/Users/%D1%82%D0%B0%D0%BD%D1%8F/Downloads/751-Article%20Text-1328-1-10-20191204%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/%D1%82%D0%B0%D0%BD%D1%8F/Downloads/751-Article%20Text-1328-1-10-20191204%20(3).pdf)
15. Етиловий спирт. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. Режим доступу: [https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/607/spirt-etilovij\\_18](https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/607/spirt-etilovij_18)
16. Рефрактометр. Класифікація, принцип дії і застосування [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://mpr-lab.com/ua/a289388-refraktometr-klassifikatsiya-printsip.html>
17. Вимоги до виготовлення стерильних лікарських засобів в умовах аптек / Методичні рекомендації. / За ред. проф. О.І.Тихонова, проф. Т.Г.Ярних. — К.: МОЗ України, 2005. — 76 с.16

18. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. Посібник з якості [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42322004.pdf>













