

Тернопільський державний педагогічний  
університет  
імені Володимира Гнатюка

# **НАУКОВІ ЗАПИСКИ**

***Серія Хімія***

**ВИПУСК 5**

Тернопіль - 2001

ББК 24  
Н 34

«Наукові записки» Тернопільського державного педагогічного університету  
ім. Володимира Гнатюка. Серія: Хімія. - №5. - 2001. – 57 с.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**Б.Д. Гришук** – доктор хімічних наук, професор (*головний редактор*)  
**Я.Г. Бальон** – доктор хімічних наук, професор  
**М.І. Ганущак** – доктор хімічних наук, професор  
**Г.О. Ковтун** – доктор хімічних наук, професор, член-кор. НАН України  
**В.П. Новіков** – доктор хімічних наук, професор  
**В.І. Станінець** – доктор хімічних наук, професор  
**Я.Ю. Тевтуль** – доктор хімічних наук, професор  
**О.П. Швайка** – доктор хімічних наук, професор  
**М.І. Янчук** – кандидат хімічних наук, доцент (*відповідальний секретар*)

Технічний редактор: В.С. Барановський

*Друкується за рішенням вченої ради Тернопільського державного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка від 6 лютого 2001 р. (протокол № 6)*

ББК 24  
Н 34

© Тернопільський державний педагогічний університет

13. Эпштейн Л.М. Водородные связи и реакционная способность органических соединений в реакциях переноса протона и нуклеофильного замещения // Успехи химии. 1979. Т. 48. Вып. 9. С. 1600-1624.
14. Литвиненко Л.М., Савелова В.А., Заславский В.Г., Соломойченко Т.Н., Яковец А.А., Кожемякина И.М., Плотникова Л.А. Нуклеофильный катализ третичными аминами в реакции образования амидов арилсульфоновых кислот. Кинетика и механизм первой стадии // Реакц. способн. орган. соедин. 1985. Т.22. Вып. 2. С. 183-202.
15. Чимишкян А.Л., Грабарник М.С., Орлов С.И., Бодров Д.Е. Кинетика взаимодействия пиридин-1-оксидов с фосгеном в метилхлориде // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. Вып. 3. С. 608-611.
16. Кондратов В.К., Новиков Е.Г. Журн. физич. химии. 1971. Т. 45. №9. С. 2224-2228.
17. Taft R.W., Gurka D., Joris L., Schleyer P. von R., Rakshys J.W. Studies of hydrogen-bonded complex formation with p-fluorophenol. 5. Linear free energy relationships with OH reference acids // J. Am. Chem. Soc. 1969. Vol. 91. N 17. P. 4801-4808.
18. Joris L., Mitsky J., Taft R.W. The effects of polar aprotic solvents on linear free energy relationships in hydrogen-bonded complex formation // J. Am. Chem. Soc. 1972. Vol. 94. N 10. P. 3438-3442.
19. Янчук Н.И. Каталитическая активность оловоорганических соединений в реакции образования фосфорсодержащих тиосемикарбазидов // Журн. общ. химии. 1991. Т. 61. Вып. 5. С. 1130-1137.
20. Янчук Н.И., Балух В.М. Общий основной катализ пиридином в реакции образования фосфорсодержащих тиосемикарбазидов // Журн. общ. химии. 1984. Т. 54. Вып. 12. С. 2663-2669.
21. Доерфель К. Статистика в аналитической химии. М.: Мир. 1969. 248 с.
22. Литвиненко Л.М., Греков А.П. Ацилирование аминопроизводных бифенила // Укр. хим. журн. 1954. Т. 20. №2. С. 194-203.
23. Шандрук М.И., Янчук Н.И., Греков А.П. Гидразиды фосфиновых и фосфорных кислот // Журн. общ. химии. 1973. Т. 43. Вып. 10. С. 2194-2198.
24. Kreutzkamp N., Schindler H. // Arch. Pharm. 1960. Bd 293. N3. S. 296-305.
25. Греков А.П., Шандрук М.И. Кинетика реакции гидразидов карбоновых кислот со сложными эфирами в бензоле в присутствии пиридиновых оснований // Журн. орган. химии. 1968. Т. 4. Вып. 7. С. 1270-1277.
26. Литвиненко Л.М., Кириченко А.И., Берестецкая В.Д., Шпанько И.В. Каталитическое влияние алкилпиридинов на реакцию бензоилирования м-хлоранилина // Журн. орган. химии. 1968. Т. 4. Вып. 3. С. 462-469.
27. Бондаренко Л.И., Кириченко А.И., Литвиненко Л.М., Дмитренко И.Н., Кобец В.Д. Роль структуры пиридиновых катализаторов при бензоилировании спиртов // Журн. орган. химии. 1981. Т. 17. Вып. 12. С. 2588-2594.
28. Тиг П., Шорт У. // Синтезы органических препаратов. М.: ИЛ, 1954. Т. 5. С. 42.
29. Чумаков Ю.И. // Методы получения химических реактивов и препаратов. М.: ИРЕА, 1962. Вып. 4-5. С. 59-62.

*Поступило до Редакції 24.04.2000 р.*

**М.Є.Блажеєвський**

**Національна фармацевтична академія України, м. Харків**

**УДК 541.427.2:543.872:547.569.1/3:54.063:541.459**

### **КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ Й АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ НА ОСНОВІ РЕАКЦІЙ ІЗ АЛІФАТИЧНИМИ ДИПЕРОКСИКИСЛОТАМИ**

Ацетилцистеїн – 2-(N-ацетиламіно)-3-меркаптопропанова кислота – за хімічною будовою є похідним амінокислоти цистеїну, у якому один із атомів водню аміногрупи замінений залишком оцтової кислоти [9].

В медичній практиці ацетилцистеїн (АЦЦ) відомий як ефективний муколітичний і відхаркувальний засіб прямої дії [9]. Завдяки здатності наявних у молекулі сульфгідрильних угруповань зв'язувати вільні радикали, він також володіє антиоксидантними і пневмопротекторними властивостями. Крім того, АЦЦ сприяє підвищенню синтезу глутатіону,

який є важливим фактором детоксикації живого організму. Ця здатність АЦЦ дає можливість застосовувати його як протиотруту у випадках гострих отруєнь парацетамом, альдегідами, фенолами тощо [8,9].

Застосовують АЦЦ у вигляді 20% розчину для інгаляцій, 5 і 10% ін'єкційних розчинів, а також грануляту і швидко розчинних пігулок дозуванням по 0,1, 0,2 і 0,6 г (АЦЦ-лонг), як правило, у поєднанні із аскорбіновою кислотою (АК) [8, 9].

Згідно із нормативно-технічною документацією кількісне визначення АЦЦ здійснюють методом йодометричного титрування в середовищі 1 М хлороводневої кислоти при 2...4°C (ФС, ВФС, монографія ЄФ) [3,4,10,11,13]. Виконання аналізу в такий спосіб дозволяє уникнути заважаючого впливу більшості супутніх домішок на результати визначення [13], – а відтак забезпечити стехіометричну витрату титранту на утворення ацетилцистину – продукту аналітичної реакції.

При наявності у розчині АЦЦ аскорбінової кислоти знаходять їх суму, оскільки редокс-потенціали цих сполук вельми близькі. Вміст АЦЦ розраховують за різницею результатів йодометричного титрування і визначення аскорбінової кислоти індофеноловим методом в незалежному досліді [20].

До недоліків йодометричного методу визначення АЦЦ відносяться необхідність глибокого охолодження розчину проби перед титруванням, обмежено низькі чутливість і точність, обумовлені застосуванням відносно концентрованого розчину титранта, – а звідси значними коливаннями величин "холостого" досліді, та наявністю постійної складової помилки, характерної для йодометричних визначень в сильно кислому середовищі.

Цих недоліків можна легко уникнути, якщо виконувати визначення АЦЦ в помірно кислому середовищі достатньо розбавленим розчином титранта-окисника в присутності калію йодиду, генеруючи йод безпосередньо в титрованому розчині.

Спроба виконати визначення АЦЦ в присутності аскорбінової кислоти в грануляті АЦЦ-100 (ГЕКСАЛ ФАРМА, Німеччина) відомим методом куприметрії [6] виявилася безуспішною: титрування відбувається нестехіометрично, перехід забарвлення індикатора поблизу еквівалентної точки розтягнений, що утруднює спостереження кінця титрування.

Інші повідомлені в літературі методи також недостатньо селективні або надто складні у виконанні, передбачають розділення інгредієнтів суміші [5,14-17,19]. Жодний із запропонованих методів не дозволяє одночасно визначати АЦЦ й аскорбінову кислоту в препаратах за однією аліквотою розчину проби.

Отже необхідність опрацювання нового способу сумісного визначення АЦЦ й аскорбінової кислоти у лікарських формах (пігулках, грануляті тощо) є очевидною. Разом з тим для контролю за якістю ліків в умовах аптеки доцільно використовувати прості у виконанні методи, забезпечуючи селективність і правильність визначення застосуванням нових аналітичних реагентів.

Ми дослідили можливість здійснення кількісного визначення АЦЦ й аскорбінової кислоти окремо та при сумісній присутності методом окисно-відновного титрування за реакціями із аліфатичними дипероксикарбоновими кислотами (ДНК) у водному середовищі. Головною перевагою цього реагенту над існуючими є його унікальна здатність в кислому середовищі вибірково окиснювати аскорбінову кислоту в присутності АЦЦ, а відтак – і сам АЦЦ зі швидкістю, достатньою для здійснення прямого титрування суміші. З іншого боку, як показали наші досліді, АЦЦ в реакції з ДНК може утворювати два різних за природою продукти окиснення, причому за певних умов, стехіометрично і кількісно.

При титруванні суміші АЦЦ й аскорбінової кислоти відбувається послідовне окиснення спочатку аскорбінової кислоти, а потім АЦЦ – внаслідок кінетичної загальмованості процесу окиснення останнього динадкислотою.

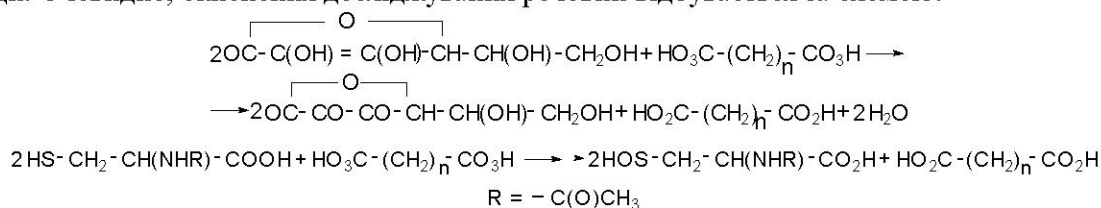
Вигляд типової потенціограми титрування суміші АЦЦ й аскорбінової кислоти динадкислотою наведений на рисунку. На початковій ділянці кривої титрування спостерігається незначна зміна потенціалу аж до самої кінцевої точки (к.т.т. 1), що обумовлено відновленням динадкислоти аскорбіновою кислотою. Після її досягнення в реакцію з реагентом зачинає вступати АЦЦ, концентрація продукту окиснення якого зростає, а відтак – симбатно їй змінюється і

величина е.р.с. гальванічного кола. Кінцева точка титрування аскорбінової кислоти (к.т.т. 1) визначається за перетином прямих, одержаних екстраполяцією нижньої частини кривої і залежності потенціалу від надлишку титранта (ділянка нагромадження продукту окиснення АЦЦ), як це показано на рис.

При подальшому титруванні АЦЦ потенціограма набуває характерного S-подібного вигляду: початкова ділянка характеризується дуже невеликою зміною потенціалу, при досягненні кінцевої точки (к.т.т. 2) відбувається стрибкоподібне зростання е.р.с. кола у відповідності до експоненціальної нернстової залежності потенціалу від активностей утвореного продукту окиснення АЦЦ та надлишку вільної динадкислоти після завершення реакції окиснення АЦЦ. На рис. штрихові вертикальні прямі вказують на стехіометричні кінцеві точки титрування. Слід зауважити, що поблизу точки кінця титрування к.т.т. 2 швидкість встановлення стабільних значень потенціалу електрода дуже мала і тому необхідно витримувати кожну точку не менше 2 хв.

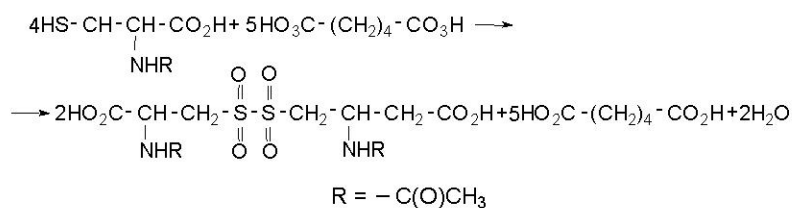
Тому, як варіант визначення, титрування АЦЦ запропоновано виконувати в присутності йодиду калію. Йодид окиснюється у вільний йод лише після того, як прореагує увесь АЦЦ і залишиться надлишковий йодид. Отже, на кривих титрування розчинів АЦЦ стрибок потенціалу, обумовлений окисненням йодиду динадкислотою, проявляється лише після завершення взаємодії із АЦЦ. Незалежно від того, яка речовина є окисником – динадкислота чи генерований в реакції йодид-іонів з надкислотою йод, – стехіометричні відношення речовин, що реагують, не змінюються; титрування за даним способом проводять в середовищі фосфатного буферного розчину з рН 4.7, яке є оптимальним для титрування одразу обох складників досліджуваної суміші. Час досягнення стабільних значень потенціалу індикаторного платиногового електрода скорочується до 1 хв.

На 1 моль аскорбінової кислоти і АЦЦ витрачається 0.5 моль динадкислоти незалежно від її природи. Очевидно, окиснення досліджуваних речовин відбувається за схемою:



Детальне вивчення кінетики реакції показало, що в умовах незначного надлишку динадкислоти проти еквімолярної кількості АЦЦ при рН середовища 6.0-6.5 спостерігається глибше стехіометричне окиснення АЦЦ, – очевидно, з утворенням відповідного дисульфону: 1 моль АЦЦ витрачається 1/25 моль динадкислоти.

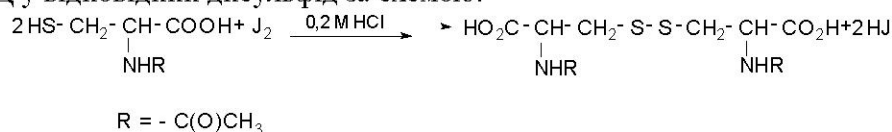
Витрата стандартного розчину динадкислоти в межах допустимої помилки експерименту відповідала молярній масі еквівалента АЦЦ, розрахованого згідно стехіометрії наведеного нижче рівняння:



На основі одержаних результатів для кількісного визначення АЦЦ у відсутності аскорбінової кислоти був запропонований метод непрямого титрування: до розчину досліджуваної проби додають виміряну кількість титрованого розчину окисника, узятим у надлишку проти кількості визначуваного АЦЦ, після чого титрують залишок реактиву йодометрично.

Як варіант йодометричного методу визначення АЦЦ у субстанції чи його лікарських препаратах, що не містять аскорбінової кислоти (пігулках, грануляті тощо), пропонується виконувати шляхом прямого титрування проби в середовищі хлороводневої кислоти розбавленим титрованим розчином динадкислоти (0.001-0.01 М) у присутності йодиду калію при кімнатній температурі.

Генерований в реакції йодиду калію з динадкислотою вільний йод практично миттєво оксидує АЦЦ у відповідний дисульфід за схемою:



Застосування більш розбавлених розчинів титранта-динадкислоти, – а відтак низьких концентрацій генерованого *in situ* йоду, призводить до зменшення швидкості реакції окиснення меркаптогруп АЦЦ, що дозволяє виконувати визначення безпосередньо при кімнатній температурі [2].

### Експериментальна частина

В роботі використовували: N-ацетил-L-цистеїн і аскорбінову кислоту фармакопейної чистоти (вміст основної речовини не менший 98%), калію йодид, калію фосфат однозаміщений, калію хлорид та ін. кваліфікації х.ч. і ч.д.а.

Титрування виконували з використанням електродної пари платиновий індикаторний мікроелектрод ЕПВ-1 – насичений хлорсрібний електрод порівняння (НХЕ). Електрорушійну силу гальванічного кола без переносу реєстрували цифровим лабораторним потенціометром И-130 (НПО "Аналитприбор") з точністю  $\pm 0.1$  мВ. Використовували мікrobюретку з ціною поділки 0.02 мл. Вимірювання рН розчинів здійснювали електрометричним методом на лабораторному потенціометрі-іонометрі И-130 зі скляним електродом ЭСЛ-43-07. Для підтримки значення рН на рівні  $6.5 \pm 0.05$  застосовували фосфатний буферний розчин: розчиняли 13.1 г однозаміщеного фосфату калію і 16.98 г двозаміщеного фосфату калію в 1 л дистильованої води.

Опрацювання методик надкислотметричного визначення аскорбінової кислоти і АЦЦ здійснювали на модельних сумішах відомого кількісного складу та готових лікарських формах АЦЦ з точними додатками визначуваних речовин. Необхідні зважування виконували з точністю  $\pm 0.1$  мг. Розчини виготовляли на дистильованій воді щоденно.

Аналізували пігулки N-ацетил-L-цистеїну 0.2 г "Acetylcystein 200 Heumann Brausetabletten (N 2/50)" виробництва фармацевтичної фірми Heumann Pharma GmbH (NÜRNBERG, Німеччина); серія 60/338. Склад однієї пігулки: N-ацетил-L-цистеїну – 200 мг, допоміжних речовин – достатня кількість до одержання пігулки масою 1.5 г;

Гранулят АЦЦ 100 (HEXAL PHARMA GmbH, Німеччина) складу: N-ацетил-L-цистеїну, 12.5 мг аскорбінової кислоти як стабілізатора, 2.9 г сахарози, ароматизатор; № партії 74SC56 та ін. допоміжні речовини – достатня кількість до одержання гранулята масою 3 г (на один пакетик).

Як реагенти використовували динададипінову (ДНАК) і динадазелаїнову (ДНАЗК) кислоти, які одержували ацилюванням пероксиду водню відповідною дикарбоновою кислотою за методикою [18]. Вміст основної речовини в продуктах за даними йодометрії становив не менше 96%. Концентрацію водних розчинів динадкислот (ДНК) установлювали методом йодометричного титрування [1]. Титрований 0.1 М розчин тіосульфату натрію виготовляли із фіксаналу стандарт-титру [12]. Робочі стандартні розчини тіосульфату натрію готували із вихідного відповідним розведенням його на двічі дистильованій воді. Час завершення реакції окисації N-ацетил-L-цистеїну і аскорбінової кислоти встановлювали за витратою динадкислоти методом йодометрії [1].

### Методика потенціометричного титрування аскорбінової кислоти і N-ацетил-L-цистеїну у грануляті АЦЦ-100

Зважують 5 пакетиків гранулята по 3 г і розтирають в агатовій ступці. Біля 3 г одержаного порошку (точна наважка) розчиняють в дистильованій перевареній воді у мірній колбі на 100 мл і доводять об'єм водою до риски. Піпеткою 5.00 мл розчину переносять у склянку на 50 мл, додають 15-20 мл дистильованої води, 0.2 г однозаміщеного фосфату калію безводного і вмикають магнітний змішувач. В розчин занурюють електроди і через кожні 60-120 с порціями по 0.02-0.1 мл вносять титрант (0.01-0.02 М розчин динадазелаїнової кислоти), реєструючи величину е.р.с. гальванічного кола. Після досягнення кінцевої точки титрування (к.т.т. 1) до склянки вносять 1 мл 0.01 М розчину йодиду калію і продовжують титрування, фіксуючи е.р.с. кола через кожні 60 с



після додавання чергової порції титранта. Витрачений на титрування об'єм розчину визначали графічно за кривою потенціограми.

Вміст аскорбінової кислоти ( $X_{AK}$ ) і N-ацетил-L-цистеїну ( $Y_{АЦЦ}$ ) в грануляті в г розраховують за формулами:  $X_{AK} = 0.0035226 \cdot V_1 \cdot \frac{V_o}{V_a} \cdot \frac{\bar{m}}{m_H}$ ,  $Y_{АЦЦ} = 0.0032638 \cdot V_2 \cdot \frac{V_o}{V_a}$ , де  $V_1$  і  $V_2$  – об'єми титранта, витрачені відповідно на титрування аскорбінової кислоти і N-ацетил-L-цистеїну, мл;  $V_a$  – об'єм розчину гранулята, взятий на аналіз, мл;  $V_o$  – загальний об'єм розчину гранулята, мл; 1 мл 0.01 М розчину ДНҚ відповідає 0.0035226 г аскорбінової кислоти і 0.0032638 г N-ацетил-L-цистеїну;  $\bar{m}$  – середня маса гранулята в пакетику, г;  $m_H$  – наважка гранулята, г.

#### Методика кількісного визначення N-ацетил-L-цистеїну в пігулках

##### АЦЦ 0.2 г "Acetylcystein 200 Heumann Brausetabletten (N 2/50)"

Відважують 20 пігулок по 1.5 г і розтирають в агатовій ступці. Біля 1.5 г одержаного порошку (точна наважка) розчиняють в дистильованій перевареній воді у мірній колбі на 100 мл і доводять об'єм водою до риски. До 10.00 мл 0.2 М розчину хлороводневої кислоти за допомогою піпетки додають 5.00 мл досліджуваного розчину, 5 мл 10% розчину йодиду калію, збовтують і титрують  $5 \cdot 10^{-3}$  –  $1.5 \cdot 10^{-2}$  М розчином ДНАК до появи жовтого забарвлення. Від величини витраченого на титрування об'єму розчину віднімають кількість мл розчину ДНАК холостого досліді (звичайно 0.02 мл).

Вміст N-ацетил-L-цистеїну (X) в г розраховують за формулою:  $X = \frac{V \cdot c \cdot E \cdot 100}{5 \cdot 1000}$ , або  $X = \frac{V \cdot 0.001619 \cdot 100}{5}$ , якщо визначення виконують 0.01 н. розчином титранта; де  $V$  – об'єм титрованого розчину ДНАК, витрачений в досліді, мл;  $c$  – молярна концентрація еквівалента розчину ДНАК, моль/л;  $E$  – молярна маса еквівалента N-ацетил-L-цистеїну ( $E = M$ ), г/моль; 5 – об'єм розчину, взятий на аналіз, мл; 100 – загальний об'єм аналізованого розчину, мл. 1 мл 0.01 н. розчину ДНАК відповідає 0.0016319 г N-ацетил-L-цистеїну.

#### Методика кількісного визначення N-ацетил-L-цистеїну в пігулках

##### АЦЦ 0.2 г "Acetylcystein 200 Heumann Brausetabletten (N 2/50)" (варіант 2)

До 10 мл розчину фосфатної буферної суміші з рН 6.5 додають 1.00 мл досліджуваного розчину (його виготовлення див. у попередній методиці), 2.00 мл  $1.5 \cdot 10^{-2}$  М розчину ДНАК і збовтують на протязі 1 хв. Після цього, продовжуючи збовтувати розчин, приливають 1 мл 10% розчину йодиду калію і титрують вивільнений йод 0.02 М стандартним розчином тіосульфату натрію.

Аналогічно виконують контрольний дослід із реактивами без проби.

Вміст N-ацетил-L-цистеїну (X) в г розраховують за формулою:  

$$X = \frac{C(Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O) \cdot (V_o - V) \cdot E \cdot 100 \cdot \bar{a}}{V_a \cdot a \cdot 100} \quad \text{або} \quad X = \frac{100 \cdot \bar{a} \cdot (V_o - V) \cdot 0.0006528}{a}, \quad \text{якщо визначення}$$

виконують 0.02 М розчином натрію тіосульфату, де  $\bar{a}$  – середня маса пігулки, г;  $a$  – наважка порошку препарату N-ацетил-L-цистеїну, г;  $C(Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O)$  – молярна концентрація еквівалента тіосульфату, моль/л;  $V_o$  – об'єм тіосульфату натрію, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;  $V$  – об'єм тіосульфату натрію, витрачений на титрування, мл; 100 – загальний об'єм досліджуваного розчину, мл;  $V_a$  – об'єм досліджуваного розчину, взятий на аналіз, мл;  $E$  – молярна маса еквівалента N-ацетил-L-цистеїну, г/моль ( $E = M/5$ ). 1 мл 0.0200 М розчину тіосульфату натрію відповідає 0.00065276 г N-ацетил-L-цистеїну.

Одержані результати аналізу наведені в табл. 1-3.

Результати аналізу препаратів АЦЦ новоопрацьованим методом надкислотометрії за трьома методиками приведені в табл. 1-3.

Відсутність систематичної помилки визначення встановлена за результатами аналізу модельних сумішей та готових препаратів методом добавок (див. табл. 1). Визначенню АЦЦ й аскорбінової кислоти в лікарських формах не заважають наповнювачі і допоміжні речовини (цукор, натрію цитрат, ароматизатори та ін.).

Невідповідність результатів аналізу пігулок АЦЦ по 0.2 г (без аскорбінової кислоти), одержаних прямим титруванням динадкислотою в присутності надлишку калію йодиду (титрування йодом, утвореним *in situ*) і способом оберненого титрування надлишку динадкислоти - йодометрично, можна пояснити частковим окисненням АЦЦ в препараті під час його зберігання у відповідний дисульфід та наявністю певної кількості технологічних домішок у субстанції АЦЦ. Різниця ж в результатах аналізу дозволяє оцінити глибину цього процесу і таким чином зробити висновок про якість препарату більш об'єктивно, ніж на основі результатів аналізу рекомендованим йодометричним методом. В цьому, мабуть, полягає основна перевага новоопрацьованого надкислотнометричного методу над існуючими.

Що стосується запропонованої методики окисно-відновного потенціометричного титрування, то її переваги очевидні: вона дозволяє визначити одразу АЦЦ й аскорбінову кислоту в препараті за однією аликвотою розчину проби.

При аналізі гранулята АЦЦ-100 з аскорбіновою кислотою методом потенціометричного титрування відносна похибка визначення 0.6 мг аскорбінової кислоти і 5 мг АЦЦ не перевищує  $\pm 1.8\%$  і  $\pm 0.6\%$  відповідно; при аналізі пігулок АЦЦ-200 (10 мг АЦЦ) вона становить  $\pm 1.5\%$ . Визначення 2 мг АЦЦ в швидкокорозчинних пігулках АЦЦ по 0.2 г методом оберненого титрування динадкислоти виконується із відносною похибкою  $\pm 0.7\%$ .

Таблиця 1

**Метрологічна характеристика результатів сумісного визначення аскорбінової кислоти й N-ацетил-L-цистеїну у грануляті АЦЦ-100 (ГЕКСАЛ ФАРМА, Німеччина) методом потенціометричного титрування динадкислотою\* (n = 5, P = 0.95)**

№ п/п	$\bar{X}$ , г		$S \cdot 10^{-4}$		$S\bar{X} \cdot 10^{-4}$		$\Delta\bar{X} \cdot 10^{-4}$		$\varepsilon$ , %		$\delta$ , %	
	АК	АЦЦ	АК	АЦЦ	АК	АЦЦ	АК	АЦЦ	АК	АЦЦ	АК	АЦЦ
1	0.01198	0.09891	1.54	5.02	0.692	2.24	1.92	6.24	$\pm 1.60$	$\pm 0.63$	-	-
2	З додатком 0.00625 АК: 0.01822	0.09910	1.62	4.90	0.725	2.11	2.02	6.10	$\pm 1.10$	$\pm 0.61$	-0.16	-
3	З додатком 0.01250 АК: 0.02440	0.09871	1.89	5.10	0.845	2.28	2.35	6.34	$\pm 0.96$	$\pm 0.64$	-0.64	-
4	0.01203	З додатком 0.0251 г АЦЦ: 0.12391	1.75	4.90	0.783	2.19	2.17	6.10	$\pm 1.81$	$\pm 0.49$	-	+0.39
5	0.01199	З додатком 0.0499 г АЦЦ: 0.148454	1.69	5.36	0.756	2.39	2.10	6.66	$\pm 1.75$	$\pm 0.45$	-	-0.32

\*Як титрант використовували 0,01 М розчин динадазелаїнової кислоти

Таблиця 2

**Результати аналізу шипучих пігулок N-ацетил-L-цистеїну по 0.2 г методом потенціометричного титрування динададипіновою кислотою в присутності йодиду калію (n = 5; P = 0.95)**

Взято розчину на	Витрачено на	Знайдено	Метрологічні
------------------	--------------	----------	--------------



аналіз, мл	титрування ДНК*, мл	N-ацетил-L-цистеїну, мг	характеристики
5.00	0.95	198.45	$\bar{X} = 199.3$ $S = 2.4; S_{\bar{X}} = 1.1;$ $\Delta \bar{X} = 3.06;$ $\varepsilon = \pm 1.53\%$
5.00	0.96	200.54	
5.00	0.97	202.69	
5.00	0.95	198.45	
5.00	0.94	196.36	

\*Титрування здійснювали  $1,6 \cdot 10^{-2}$  М розчином динададипінової кислоти

Таблиця 3

Результати аналізу шипучих пігулок N-ацетил-L-цистеїну по 0.2 г за реакцією з надлишком динададипінової кислоти методом йодометрії (n = 5; P = 0.97)

Взято розчину на аналіз, мл	Витрачено 0.02 н. розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ( $\Delta V$ ), мл	Знайдено N-ацетил-L-цистеїну, мг	Метрологічні характеристики
1.00	3.10	202.37	$\bar{X} = 204.196;$ $S = 1.25; S_{\bar{X}} = 0.56;$ $\Delta \bar{X} = 1.56;$ $\varepsilon = \pm 0.74\%$
1.00	3.14	204.98	
1.00	3.12	203.67	
1.00	3.13	204.33	
1.00	3.15	205.63	

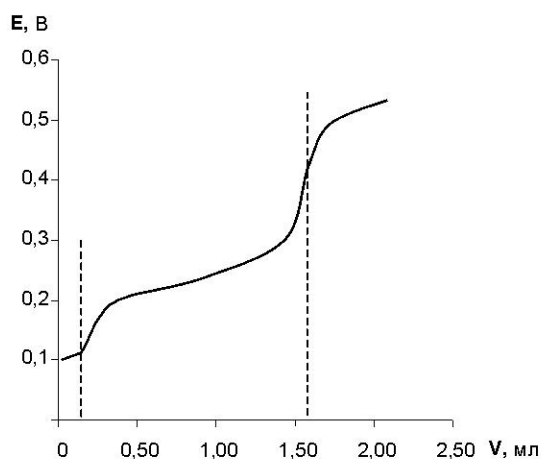


Рис. Потенціограма титрування 5 мл розчину АЦЦ-100 (3 г грануляту до 100 мл) 0.01 М ДНАК при рН 4.7

Перевагою надкислотнометричного методу є також його вища чутливість за йодометричну методику: нижня межа визначуваних концентрацій АЦЦ становить 0.1 мг в досліджуваному об'ємі.

Отже, на основі проведених досліджень показана можливість застосування опрацьованого методу надкислотометрії для кількісного визначення N-ацетил-L-цистеїну й аскорбінової кислоти в лікарських препаратах АЦЦ.

## РЕЗЮМЕ

Запропонований до застосування новий надкислотнометричний метод кількісного визначення АЦЦ й аскорбінової кислоти в лікарських формах АЦЦ, в основі якого лежать реакції вибіркового окиснення їх алифатичною динадакарбоною кислотою у водних розчинах.

## РЕЗЮМЕ

Предложен новый пероксикислотнометрический метод количественного определения ацетилцистеина и аскорбиновой кислоты в лекарственных формах АЦЦ, основанный на реакциях избирательного окисления их алифатическими дипероксикарбоновыми кислотами в водных растворах.

## SUMMARY

*A new peroxyacidmetryc analysis of ACC and ascorbic acid in pharmaceutical dosage forms ACC, based on the oxidative reactions by diperoxyaliphatic acids in an aqueous medium has been proposed.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Блажеєвський М.Є. // Наукові розробки лікарських препаратів: Матеріали Наукової сесії Відділення хімії НАН України. Харків: Основа, 1998. С. 352-358.
2. Блажеєвський М.Є., Антоненко О.В., Ключова Р.Г. // Фармац. журн. 1999. №5. С.55-60.
3. ВФС 42-1390-83 Раствор ацетилцистеина 5% для инъекций.
4. ВФС 42-1140-81 Раствор ацетилцистеина 10% для инъекций.
5. Динник Е.В., Кравченко А.А. Харьк. гос. фармац. ин-т. Харьков, 1990. 9 с.: Рус. Деп. В Укр ВНИИНТИ 28.08.90, № 1466. Ук90.
6. Ковальчук Т.В., Медведовский А.А. // Фармация. 1989. №1-А. С. 66-68.
7. Кольтгоф И.М., Белгер Р., Стенгер В.А., Матсуяма Дж. Объемный анализ. Т.3. Практическая часть: методы окисления-восстановления. Пер. с англ. под ред. и с дополн. Ю.Ю.Лурье. М.: ГНТИХЛ. 1961. 840 с.
8. Компендиум 1999/2000 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. К.: МОРИОН, 1999. 1200 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч. I – 12е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 1996. 736 с.
10. ФС 42-1142-78 Ацетилцистеин.
11. ФС 42-1691-81 Раствор ацетилцистеина 20% для ингаляций.
12. Сусленникова В.М., Киселева Е.К. Руководство по приготовлению титрованных растворов. Л.: Химия, 1978. 184 с.
13. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement 1998. Council of Europe Strasbourg.
14. Jovanović T., Stanković B., Stefanović A. // Pharmazie, 1987. 42, N 2. P. 136-137.
15. Jovanović T.S., Stanković B.S. // Acta pharm. Jugosl. 1989. 39. N 2. P. 117-121.
16. López Garcia I., Vinãs P., Martines Gil J.A. // Fresenius' J. Anal. Chem. 1993. 345, №11, P. 723-726.
17. Möhrle H., Hempel G. Arch. Pharm. 1973. 306. N 12. S. 903-913.
18. Parker W.E., Witnauer L.P., Swern D. // J. Am. Chem. Soc. 1957. V.79. N8. P.1929-1931.
19. Raděč N.J., Komljenovic I.J. // 6 Jugosloven. simp. anal. hem., Sarajevo, 30 Sept. 20 kt., 1991. Sinop. Rad. Sarajévo, 1991. S. 158.
20. Srivastava A., Kochar R., Verma A. Abstr. Pap. Pittsburg Conf. and Expos. Anal. Chem. and Appl. Spectrosc., New Orleans, La, 25 Febr. 1 March, 1985. 1160 s.

*Поступило до Редакції 10.10.2000 р.*

**А.Г. Ахметшин, О.П. Приймак,**

**О.С. Токарський\*, А.Г. Ахметшина\*, В.Р. Гевко**

**\*Тернопільський державний технічний університет ім. І. Пулюя**

**УДК 543. 257. 1**

## **НОВИЙ ПІДХІД ДО ВИКОРИСТАННЯ ЙОНОСЕЛЕКТИВНОЇ ПОТЕНЦІОМЕТРІЇ В АНАЛІЗІ МОЛОКА**

Багаточинникове планування експерименту в йоноселективній потенціометрії було раніше [1-3] використане для того, щоб довести можливість кількісного аналізу мультикатіонної суміші за допомогою системи йоноселективних електродів.

В даній роботі вказаний спосіб застосовували для аналізу молока. Проблема наявності неякісних і фальсифікованих молочних продуктів є досить серйозною. Швидкість і надійність контролю є основними гарантантами для її розв'язання. Йоноселективні електроди для цього використовують, незважаючи на наявність окремих робіт з цієї тематики [4], не часто [4-5]. Про це говорить відсутність роботи подібної тематики в збірниках державних та міжнародних конференцій за декілька останніх років (International Congress on Analytical Chemistry, Moscow, 1997; Agrus-99; KUAC 2000; Сенсор 2000).

## ЗМІСТ

### ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Б.Д. Гришук, В.С. БАРАНОВСЬКИЙ, П.М. ГОРБОВИЙ, Е.Л. ДРОЗДОВА СИНТЕЗ МОНО- і БІТІОЦАНАТОАРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ ДІАКРИЛАТІВ ГЛКОЛІВ РЕАКЦІЄЮ АНІОНАРИЛЮВАННЯ .....	5
І.Н. ЧЕРНЮК, В.Є. ПРИДАН, П.І. ЯГОДИНЕЦЬ СИНТЕЗ І ПЕРЕТВОРЕННЯ ПОХІДНИХ 7-ГАЛОГЕНО-9-ФЕНІЛ-1,2,3,4- ТЕТРАГІДРОАКРИДИНІВ.....	11
І.Н. ЧЕРНЮК, В.Є. ПРИДАН СИНТЕЗ І ПЕРЕТВОРЕННЯ 7-ГАЛОГЕНО-4-ФЕНІЛ-1',2'-ДЕГІДРОЦИКЛОПЕНТАНА [6] ХІНОЛІНІВ.....	14

### АНАЛІТИЧНА І ФІЗИЧНА ХІМІЯ

М.І. ЯНЧУК, Р.М. ШАНДРУК, І.Д. ЛУЧЕЙКО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОСНОВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРИДИНІВ І N-ПРИДИНОКСИДІВ В РІЗНИХ СЕРЕДОВИЩАХ ТА ЇХ КАТАЛІТИЧНОЇ ЗДАТНОСТІ В РЕАКЦІЇ УТВОРЕННЯ ФОСФОРОВІСНИХ ТІОСЕМИКАРБАЗІДІВ.....	17
М.Є. БЛАЖЕЄВСЬКИЙ КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ Й АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ НА ОСНОВІ РЕАКЦІЙ ІЗ АЛІФАТИЧНИМИ ДІПЕРОКСИКИСЛОТАМИ.....	22
А.Г. АХМЕТШИН, О.П. ПРИЙМАК, О.С. ТОКАРСЬКИЙ, А.Г. АХМЕТШИНА, В.Р. ГЕВКО НОВИЙ ПІДХІД ДО ВИКОРИСТАННЯ ЙОНОСЕЛЕКТИВНОЇ ПОТЕНЦІОМЕТРІЇ В АНАЛІЗІ МОЛОКА.....	29
Л.Д. МАСЛЕННИКОВА, Ф.Г. ФАБУЛЯК МОЛЕКУЛЯРНІ ВЗАЄМОДІЇ ПОЛІЗОПРЕНУ В ЛАТЕКСІ З ВМІСТОМ КАРБОНАТУ КАЛЬЦІЮ.....	34
А.Г. АХМЕТШИН, А.Є. ДЕМИД МЕТОД ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНОГО ТИТРУВАННЯ ПРИ ВИВЧЕННІ СТУПІНЧАСТОГО КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ.....	38
Н.А. ВАСИЛИШИН РОЗЧИННІСТЬ БІНАРНОЇ СИСТЕМИ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛ-4,4-МЕТИЛЕН-БІС- (2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛ) У СПИРТАХ.....	38
А.П. МАРТИНЕНКО, В.А. КОПІЛЕВИЧ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ КСАНТОГЕНАТІВ Zn, Cd, Ni З N-ФЕНІЛ-N <sup>1</sup> -ІЗОПРОПІЛ-П- ФЕНІЛЕНДІАМІНОМ І N, N <sup>1</sup> -ДІФЕНІЛ-П-ФЕНІЛЕНДІАМІНОМ.....	41
В.П. БОДРОВ ОКИСНЕННЯ ІЗОМЕРІВ ТОЛУНІТРИЛУ ОКСИДОМ АЗОТУ (II) В ПРИСУТНОСТІ КАТАЛІЗАТОРА 2PbO·SnO <sub>2</sub> .....	48
З БОЛЕМ У СЕРЦІ (ПАМ'ЯТІ ШАНДРУКА Р.М.).....	52
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ .....	53
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ.....	55
АВТОРИ НОМЕРУ .....	56
ЗМІСТ .....	57