



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58772 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
G01N 21/00  
G01N 21/80 (2011.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДИНАТРІЄВОЇ СОЛІ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛ-ГІДРАЗОН  $\alpha$ -КЕТОГЛУТАРОВОЇ КИСЛОТИ

1

(21) u201011476

(22) 27.09.2010

(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) ЛУГАНСЬКА ОЛЬГА ВАСИЛІВНА, ОМЕЛЬЯН-  
ЧИК ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, КОВАЛЕНКО  
ДАНИЛО СЕРГІЙОВИЧ, СИНЯЄВА НІНА ПЕТРІВ-  
НА

(73) ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
"ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"  
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

(57) Спосіб кількісного визначення динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, який полягає у проведенні потенціометричного титрування водного розчину похідного хінолінового ряду за допомогою іономера, використанні при титруванні мікробюретки, який **відрізняється** тим, що титрування проводять за допомогою рН метра-мілівольтметра з робочим індикаторним іонселективним кристалічним електродом, оберненим відносно іонів  $\text{Cu}^{2+}$ , як титрант використовують 0,01 М водний розчин купрум (II) нітрату, будують диференційний графік залежності відношення зміни потенціалу електрода до зміни об'єму титранту від об'єму доданого титранту, за допомогою якого визначають еквівалентний об'єм титран-

2

ту, а концентрацію досліджуваної речовини розраховують за формулою:

$$C_x = K_n \frac{C_{\text{титр}} \cdot V_{\text{титр}} \cdot K}{V_{\text{досл.реч}}},$$

де  $C_x$  - визначувана концентрація динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, моль/л;

$K_n$  - поправковий коефіцієнт, який характеризує схильність досліджуваної речовини до гідролізу, (безрозмірна величина);

$C_{\text{титр}}$  - концентрація титранту (0,01 М водного розчину купрум (II) нітрату), моль/л;

$V_{\text{титр}}$  - визначений об'єм титранту за диференційним графіком, мл;

$V_{\text{досл.реч}}$  - об'єм водного розчину динатрієвої солі 2-метилхінолін -4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, взятий для титрування, мл;

$K$  - поправковий коефіцієнт, який характеризує співвідношення ліганд-метал, (безрозмірна величина).

Спосіб належить до аналітичної та фармацевтичної хімії і може бути використаний для кількісного визначення біологічно активних речовин - похідних хінолінового ряду.

Існують способи кількісного визначення біологічно активних речовин хінолінового ряду, які відносяться, в основному, до хімічних методів, кількісного аналізу. Вони трудомісткі, залежать від суб'єктивного чинника, потребують значної кількості реагентів, мають невисоку чутливість.

Відомий спосіб кількісного визначення похідного хінолінового ряду хиніофону - (7-йод-8-окси-5-хінолінсульфокислоти) [Государственная Фармакопея СССР, десятое издание. - М.: Медицина, 1968. - С.78], який полягає в тому, що 0,2 г хиніо-

фону (точну наважку) розчиняють при нагріванні в 30 мл водного розчину ацетатної кислоти, додають 1 г цинкового пилю і кип'ятять протягом 20 хвилин, додаючи розчин ацетатної кислоти до вихідного об'єму. Гарячий розчин фільтрують у колбу об'ємом 200 мл. Колбу та фільтр промивають 3 рази водою по 15 мл, додають 5-7 крапель розчину натрій еозинату і титрують розчином аргентум нітрату. 1 мл 0,1 н розчину аргентум нітрату відповідає 0,01269 г йоду, якого в препараті повинно бути не менше 24,5% і не більше 27,0%. Кількість  $\text{NaHCO}_3$  визначають гравіметричним методом, що полягає у взаємодії 0,5 г препарату (точна наважка) з 2 мл концентрованої сульфатної кислоти, при нагріванні на сітці та прожарюванні до постійної

(13) U  
(11) 58772  
(19) UA

маси. Вага залишку, помножена на коефіцієнт 1,1829, відповідає кількості  $\text{NaHCO}_3$  у взятій наважці, якого в препараті повинно бути в межах 24,0-26,0%.

Спільною суттєвою ознакою аналогу і корисної моделі, що заявляється, є проведення титриметричного аналізу похідних хінолінового ряду.

Недоліком цього способу є використання великої кількості реактивів (розчину ацетатної кислоти, цинкового пилу, солей аргентуму, індикатора), а головне, значні витрати часу на проведення аналізу.

Прототипом способу, що заявляється, є потенціометричне титрування похідного хінолінового ряду - хіноциду [Государственная Фармакопея СССР, десятое издание .-М.: Медицина, 1968. - С.179], яке полягає в тому, що беруть точну наважку 0,15 г препарату; розчиняють наважку в стакані об'ємом 200 мл спочатку в 10 мл, потім збільшують об'єм води, додаючи її до 100 мл, а також додають до розчину 1 мл розведеної сульфатної кислоти; титрують за допомогою напівмікробюретки 0,1н розчином аргентум нітрату. Індикаторним електродом є срібна проволочка.

1 мл 0,1 н розчину аргентум нітрату відповідає 0,01661 г хіноциду, якого в препараті повинно бути не менше 99,0%.

Спільними з прототипом ознаками є:

- проведення потенціометричного титрування водного розчину похідного хінолінового ряду за допомогою іонометра;

- використання при титруванні мікробюретки.

Недоліком даного способу є використання дефіцитного реагенту - аргентум нітрату, а також використання як індикаторного електроду срібної проволочки, яка під час титрування розчину препарату утворює на своїй поверхні малорозчинні плівки аргентум хлориду та сульфату, що значно знижує чутливість індикаторного електроду, а відтак і точність визначення еквівалентного об'єму.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб кількісного визначення динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, який шляхом проведення потенціометричного титрування за допомогою рН-метра-мілівольтметра з робочим індикаторним іонселективним кристалічним електродом, оберненим відносно іонів  $\text{Cu}^{2+}$ , та використання водного розчину купрум (II) нітрату для титрування, дозволяє підвищити експресність, достовірність та точність способу. Суттєвими ознаками способу є:

- висушування динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти до постійної ваги;

- приготування 0,001 М водного розчину цієї солі;

- приготування 0,01 М водного розчину купрум (II) нітрату;

- проведення потенціометричного титрування за допомогою рН метра-мілівольтметра з робочим індикаторним іонселективним кристалічним електродом, оберненим відносно іонів  $\text{Cu}^{2+}$ , та мікробюретки;

- побудова диференційного графіка залежності відношення зміни потенціалу електрода ( $\Delta E$ , мВ)

до зміни об'єму титранту ( $\Delta V$ , мл) від об'єму доданого титранту ( $V$ , мл), за допомогою якого визначають еквівалентний об'єм титранту;

- визначення концентрації досліджуваної речовини - динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти - за формулою:

$$C_x = K_n \frac{C_{\text{титр}} \cdot V_{\text{титр}} \cdot K}{V_{\text{досл.реч}}}, \quad (1)$$

де  $C_x$  - визначувана концентрація динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, (моль/л);

$K_n$  - поправковий коефіцієнт, який характеризує схильність досліджуваної речовини до гідролізу (безрозмірна величина);

$C_{\text{титр}}$  - концентрація титранту (0,01 М водного розчину купрум (II) нітрату), моль/л;

$V_{\text{титр}}$  - визначений об'єм титранту за диференційним графіком, мл;

$V_{\text{досл.реч.}}$  - об'єм розчину динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, взятий для титрування, мл;

$K$  - поправковий коефіцієнт, який характеризує співвідношення ліганд-метал, (безрозмірна величина).

Відмінними від прототипу ознаками є:

- проведення титрування за допомогою рН метра-мілівольтметра з робочим індикаторним іонселективним кристалічним електродом, оберненим відносно іонів  $\text{Cu}^{2+}$ ;

- використання як титранту 0,01 М водного розчину купрум (II) нітрату;

- побудова диференційного графіка залежності відношення зміни потенціалу електрода ( $\Delta E$ , мВ) до зміни об'єму титранту ( $\Delta V$ , мл) від об'єму доданого титранту ( $V$ , мл), за допомогою якого визначають еквівалентний об'єм титранту;

- визначення концентрації досліджуваної речовини за формулою (1).

На фіг. зображено диференційний графік залежності відношення зміни потенціалу електрода ( $\Delta E$ , мВ) до зміни об'єму титранту ( $\Delta V$ , мл) від об'єму доданого титранту ( $V$ , мл).

Спосіб здійснюють таким чином:

- висушують динатрієву сіль 2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти в сушильній шафі до постійної ваги; готують 0,001 М водний розчин динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти;

- готують розчин титранту - 0,01 М розчину купрум (II) нітрату;

- проводять потенціометричне титрування за допомогою рН-метра-мілівольтметра та мікробюретки: приготований розчин (точний об'єм з концентрацією 0,001 М) переносять у комірку, куди занурюють гальванічний елемент, який складається з іонселективного мідного та порівняльного хлоросрібного електродів, через 2 хвилини фіксують першу величину потенціалу ( $E$ , мВ) без додавання титранту. Далі проводять титрування 0,01 М розчином купрум (II) нітрату з використанням мікробюретки порціями по 0,2 мл, а біля точки еквівалентності - порціями по 0,05 мл, фіксуючи при цьому величину потенціалу через кожні 30 секунд після

додавання чергової порції титранту. Фіксують помітний стрибок потенціалу і закінчують титруванням при досягненні постійних значень потенціалу;

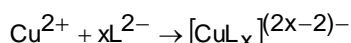
- одержані значення обробляють та будують

диференційний графік у координатах  $\frac{\Delta E}{\Delta V} - V$ ;

- за графіком знаходять об'єм титранту в точці еквівалентності;

- розраховують концентрацію дослідної речовини в пробі за формулою (1).

Взаємодія катіонів купруму з аніонами динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти (L) супроводжується утворенням сполуки:  $[\text{CuL}_x]^{(x-2)-}$  за схемою:



В утвореному комплексному іоні постійного складу спостерігається, стійке співвідношення ліганд-центрального атома, яке дорівнює 2:1.

Кількість паралельних досліджень становила 10. Отримані дані були статистично оброблені, співвідношення, з достовірністю  $S = 0,14$ ,  $Sr = 0,06$  при  $n = 10$  та  $p = 0,95$ , складали  $\bar{X} = 2,13 : 1$ .

Оскільки синтезована дослідна речовина є продуктом взаємодії хінолінового циклу та слабкої кислоти і схильна до гідролізу, то отримана концентрація відповідає вмісту речовини на 86-87% від теоретичного. У зв'язку з цим вводять поправковий коефіцієнт ( $K_n$ ).

Поправковий коефіцієнт розраховується за формулою:  $K_n = \frac{C_{\text{модель}}}{C_{\text{дослід}}}$ .

Статистично знайдений поправковий коефіцієнт дорівнює  $1,04378 \pm 0,06912$ .

Таким чином, визначену концентрацію досліджуваної речовини, знайдено за еквівалентним об'ємом з диференційного графіку, помножують на величину поправкового коефіцієнту  $1,04378 \pm 0,06912$ , що відповідає значенню дійсної концентрації динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти в розчині.

Приклад конкретного виконання:

Динатрієву сіль 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти висушують у сушильній шафі до постійної ваги при температурі  $(120 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

Точну наважку масою  $0,03450$  г зважують на аналітичних вагах з точністю до  $0,00001$  г з розрахунку  $0,001$  моль/л. Розчиняють її в мірній колбі ємністю  $100$  мл в деіонізованій воді з постійним значенням pH.

Підготовка приладу - pH метра-мілівольметра та електродів проводиться згідно з вимогами їх експлуатації за ТУ та ДСТУ.

Перед використанням хлоросрібний електрод ЭВЛ-1МЗ.1, який застосовують як електрод порівняння, промивають деіонізованою водою, заповнюють розчином KCl, насиченим при  $20^\circ\text{C}$ , та витримують протягом 48 годин. В іонселективного електрода ЭЛИС-131Cu, оберненого відносно іонів  $\text{Cu}^{2+}$ , згідно з ГОСТ-22261-94, ТУ-4515-015-

35918409-2002, перед використанням оновлюють робочу мембрану від нерозчинних відкладень шліфувальним, а потім фільтрувальним папером, після чого відмивають електрод деіонізованою водою.

Для знаходження інтервалу прямолінійної залежності потенціалу від концентрації катіонів  $\text{Cu}^{2+}$  готують серію водних розчинів купрум (II) нітрату з концентраціями від  $10^{-6}$  до  $1$  моль/л. Як фоновий електроліт для регулювання загальної іонної сили використовують розчин БРОІС (концентрація калій нітрату  $1$  моль/л). Прямолінійна залежність спостерігається в діапазоні концентрацій від  $10^{-5}$  до  $1$  моль/л.

Хід аналізу.

$25$  мл приготованого розчину (точний об'єм) переносять у комірку ємністю  $50$  мл, занурюють у неї гальванічний елемент, який складається з іонселективного мідного та порівняльного хлоросрібного електродів, через  $2$  хвилини фіксують першу величину потенціалу ( $E$ , мВ) без додавання титранту. Далі проводять титрування  $0,01$  М водним розчином купрум (II) нітрату з використанням мікробюретки порціями по  $0,2$  мл, а поблизу точки еквівалентності - порціями по  $0,05$  мл, фіксуючи при цьому величину потенціалу через кожні  $30$  секунд після додавання чергової порції титранту. Фіксують помітний стрибок потенціалу і закінчують титрування при досягненні постійних значень потенціалу.

Будують диференційний графік в координатах

$\frac{\Delta E}{\Delta V} - V$ , який зображено на Фіг. За допомогою диференційної залежності визначають еквівалентний об'єм титранту. Концентрацію динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти встановлюють за формулою (1), яка у цьому випадку має вигляд:

$$C_x = 1,04378 \frac{0,01 \cdot V_{\text{титр}} \cdot 2,13}{25,00},$$

де  $C_x$  - визначувана концентрація динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, моль/л;

$1,04378$  - поправковий коефіцієнт, який характеризує схильність досліджуваної речовини до гідролізу (безрозмірна величина);

$0,01$  - концентрація титранту водного розчину купрум (II) нітрату, моль/л;

$V_{\text{титр}}$  - еквівалентний об'єм  $0,01$  М водного розчину купрум (II) нітрату, який знаходять за диференційним графіком, мл;

$2,13$  - поправковий коефіцієнт, який характеризує співвідношення ліганд-метал, (безрозмірна величина);

$25,00$  - об'єм динатрієвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, взятий для потенціометричного титрування, мл.

Статистична обробка результатів досліджень.

Для модельного розчину концентрація розрахована з наважок, результати наведені у таблиці 1:

Таблиця 1

Результати статистичної обробки визначення концентрації динатрієвої солі  
2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти з наважок ( $n=10$ ,  $P=0,95$ )

№ п/п (i)	$C_i$ , моль/л	$c_i = C_i - \bar{C}$ , моль/л	$c_i^2$
1	2	3	4
1	0,00102	-0,00004	$16 \cdot 10^{-10}$
2	0,00102	-0,00004	$16 \cdot 10^{-10}$
3	0,00102	-0,00004	$16 \cdot 10^{-10}$
4	0,00102	-0,00004	$16 \cdot 10^{-10}$
5	0,00111	+0,00005	$25 \cdot 10^{-10}$
6	0,00111	+0,00005	$25 \cdot 10^{-10}$
7	0,00111	+0,00005	$25 \cdot 10^{-10}$
8	0,00107	+0,00001	$1 \cdot 10^{-10}$
9	0,00107	+0,00001	$1 \cdot 10^{-10}$
10	0,00107	+0,00001	$1 \cdot 10^{-10}$
$\Sigma 10$	0,01062		$142 \cdot 10^{-10}$
	$\bar{C} = 0,00106$		

Дисперсія

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n c_i^2}{n-1} = \frac{142 \cdot 10^{-10}}{9} = 15,78 \cdot 10^{-10};$$

$$S = 3,97 \cdot 10^{-5};$$

$$\text{Критерій Стюдента } t_{0,95} = 2,26;$$

Точність прямого виміру  $\varepsilon_{p,v} = t_{p,v} \cdot S / \sqrt{n}$ ;

$$\varepsilon_{p,v} = \frac{2,26 \cdot 3,97 \cdot 10^{-5}}{3,2} = 2,80 \cdot 10^{-5}.$$

Результати визначення концентрацій потенціометричним методом наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Результати статистичної обробки визначення концентрації динатрієвої солі  
2-метилхінолін-4-іл-гідразон  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти  
потенціометричним методом ( $n=10$ ,  $P=0,95$ )

№ п/п (i)	$C_i$ , моль/л	$c_i = C_i - \bar{C}$ , моль/л	$c_i^2$
1	2	3	4
1	0,00094	-0,00010	$1,00 \cdot 10^{-8}$
2	0,00094	-0,00010	$1,00 \cdot 10^{-8}$
3	0,00094	-0,00010	$1,00 \cdot 10^{-8}$
4	0,00098	-0,00006	$0,36 \cdot 10^{-8}$
5	0,00098	-0,00006	$0,36 \cdot 10^{-8}$
6	0,00098	-0,00006	$0,36 \cdot 10^{-8}$
7	0,00115	+0,00011	$1,21 \cdot 10^{-8}$
8	0,00115	+0,00011	$1,21 \cdot 10^{-8}$
9	0,00115	+0,00011	$1,21 \cdot 10^{-8}$
10	0,00115	+0,00011	$1,21 \cdot 10^{-8}$
$\Sigma 10$	0,01044		$8,92 \cdot 10^{-8}$
	$\bar{C} = 0,00104$		

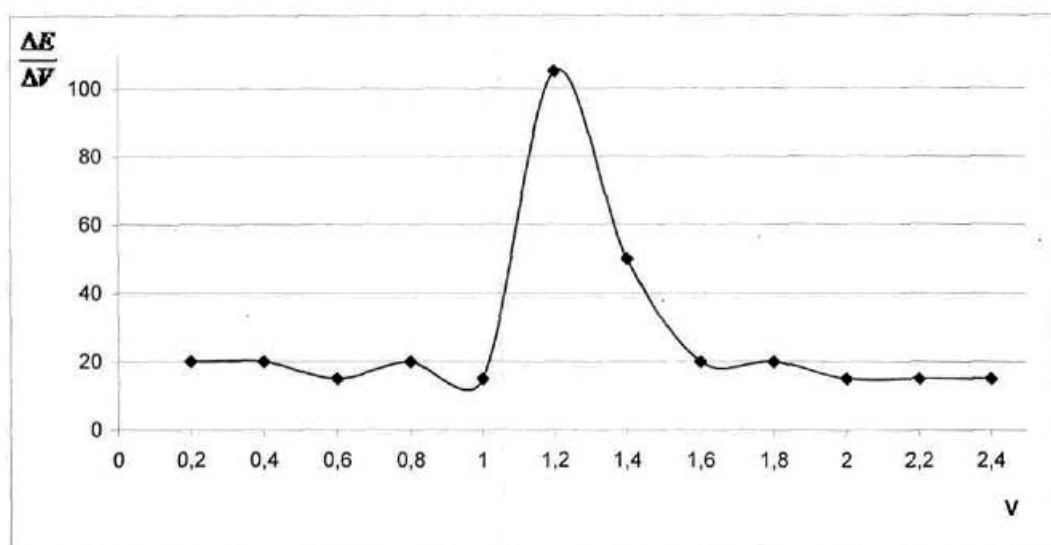
Дисперсія

$$S^2 = \frac{\sum c_i^2}{n-1} = \frac{8,92 \cdot 10^{-8}}{9} = 0,99 \cdot 10^{-8};$$

$$S = \sqrt{S^2} = 1,00 \cdot 10^{-4}$$

$$\varepsilon_{p,v} = 7,06 \cdot 10^{-5}.$$

Таким чином, запропонований спосіб відрізняється експресністю, достовірністю результатів аналізу та точністю.



Фіг.