

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

DIPLOMDARBS

**AKTĪVAS FARMACEITISKAS VIELAS „DROPERIDOL” STARPPRODUKTA
ANALĪDISKĀ IZPĒTE**

ANTONS VDOVIČENKO
Stud.apl.Nr. av05033

Zinātniskais vadītājs:
Dr. ķīm., prof. ARTURS VĪKSNA
PAS „Grindeks” kvalitātes kontroles
laboratorijas vadītāja ķim. un farm. maģ.
SELGA ŠTEINBERGA

RĪGA
2009

KOPSAVILKUMS

Aktīvas farmaceitiskas vielas „Droperidol” starpprodukta analīdiskā izpēte. Vdovičenko A., zinātniskais vadītājs dr. ķīm., prof. Arturs Vīksna, PAS „Grindeks” kvalitātes kontroles laboratorijas vadītāja ķīm. un farm. maģ. Selga Šteinberga. Bakalaura darbs, 46 lappuses, 17 attēli, 9 tabulas, 23 literatūras avoti. Latviešu valodā.

DROPERIDOLS, STARPSTĀDIJA, *N*-[4-(4'-FLUORFENIL)-4,4-ETILENDIOKSIBUTIL]-4-(2''-OKSOBENZIMIDAZOLINIL-1'')PIRIDĪNIJA BROMĪDS, ANALĪZES METODES, POTENCIOMETRIJA, ARGENTOMETRIJA, HROMATOGRĀFIJA, RENTGENSPEKTROMETRIJA.

Darbā veikta droperidola statpstādijas analītiska izpēte. Tika salīdzinātas vairākas iespējamās analīzes metodes.

Ir pierādīts, ka doto droperidola starpstādijas produktu nav iespējams tieši noteikt, izmantojot jonselektīvu un argentometrisku metodes.

Ir sagatavotas hromatogrāfijai alternatīvas analīžu metodes, kas pēc attiecīgas validācijas procedūras varētu papildināt vai aizstāt hromatogrāfisko metodi.

ABSTRACT

Active pharmaceutical substance „Droperidol” intermediate analytical research. Vdovichenko A. supervisor. dr. chem., prof. Viksna A., PJSC „Grindex” quality laboratory director chem., farm., mag. Shteinberga S. Course thesis, 46 pages, 17 figures, 9 tables, 23 literature references. In Latvian.

DROPERIDOL, INTERMEDIATE, *N*-[4-(4'-FLUOROPHENYL)-4,4-ETHYLENEDIOXYBUTYL]-4-(2''-OXOBENZIMIDAZOLINYL-1'') PYRIDINIUM BROMIDE, ANALYTICAL PROCEDURES, POTENCIOMETRY, ARGENTOMETRY, CHROMATOGRAPHY, X-RAYSPECTROMETRY.

The analytical research of droperidol synthesis was developed in this bachelors work with the various methods.

We demonstrate, that it isn't possible to determinate given intermediate of droperidol synthesis with an ionometry and argentometryc titration methods.

Additional alternative methods were prepared for a determination of droperidol synthesis intermediate that may append or replace chromatographical determination.

РЕФЕРАТ

Аналитическое исследование промежуточной стадии фармацевтически активного вещества "Дроперидол". Вдовиченко А., научный руководитель доктор химических наук, профессор Вискна А., руководитель лаборатории по контролю качества хим. и фарм. маг. Штеинберга С., 46 страниц, 17 иллюстраций, 9 таблицы, библиография из 23 названий. На латышском языке.

ДРОПЕРИДОЛ, ПРОМЕЖУТОЧНАЯ СТАДИЯ, *N*-[4-(4'- ФЛОРФЕНИЛ)-4,4-ЕТИЛЕНДИОКСИБУТИЛ]-4-(2''- ОКСОБЕНЗИНИДАЗОЛИНИЛ -1'') ПИРИДИНИЯ БРОМИД, АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ПОТЕНЦИОМЕТРИЯ, АРГЕНТОМЕТРИЯ, ХРОМАТОГРАФИЯ, РЕНТГЕНСПЕКТРОМЕТРИЯ.

В работе исследован продукт промежуточной стадии синтеза дроперидола. Были сравнены несколько возможных способов анализа данного вещества.

Доказано, что состав данного вещества не возможно прямым способом определить используя ионселективный и аргентометрический методы анализа.

Подготовлены альтернативные хроматографии методы анализа данного продукта, которые после соответствующей процедуры валидации могут дополнить или заменить хроматографический метод анализа.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1. LITERATŪRAS APSKATS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.1. ZĀĻU FORMU TEHNOĻĪJA.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.2. ĀRSTNIECISKIE LĪDZEKĻI, KAS IEDARBOJAS PĀRSVARĀ UZ CENTRĀLO NERVU SISTĒMU (CNS).....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.3. DROPERIDOLS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.4. N-[4-(4'-FLUORFENIL)-4,4-ETILENDIOKSIBUTIL]-4-(2''-OKSOBENZIMĪDAZOLINIL-1'')PIRIDĪ-ŅIJA BROMĪDS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.5. KVANTITĀTĪVA SATURA NOTEIKŠANAS METODES.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1. IZMANTOJAMĀ APARATŪRA, TRAUKI UN REAGENTI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.2. NOTEIKŠANA AR HROMATOGRĀFISKO METODI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.3. NOTEIKŠANA AR SEDIMETRISKO TITRĒŠANAS METODI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.4. NOTEIKŠANA AR VIĻŅU DISPERSIJA RENTGESPEKTROMETRIJAS METODI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.5. NOTEIKŠANA AR UV SPEKTROFOTOMETRIJU.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.5. NOTEIKŠANA AR JONSELEKTĪVA ELEKTRODA PALĪDZĪBU.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.2. NOTEIKŠANA AR SEDIMETRISKO TITRĒŠANAS METODI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.3. NOTEIKŠANA AR VIĻŅU DISPERSIJA RENTGENSPEKTROMETRIJAS METODI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.4. NOTEIKŠANA AR UV SPEKTROFOTOMETRIJU.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3.6. NOTEIKŠANA AR JONSELEKTĪVA ELEKTRODA PALĪDZĪBU.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
SECINĀJUMI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LITERATŪRAS SARAKSTS	45
PIELIKUMI	47

IEVADS

Cilvēce izmanto zāles un dažādus ārstnieciskus līdzekļus jau no seniem laikiem. Senatnē izmantoja dažādus augus un dzīvniekus, lai no tiem iegūt ārstniecisku līdzekli kādas kaites ārstēšanai. Protams, šādas zināšanas balstījās tikai uz novērojumiem.

Mūsdienās klasiskā zinātniskā medicīna praktiski vairs neizmanto augu un dzīvnieku daļas kā gatavu lietošanai galaproduktu. Tagad tas ir tautas medicīnas prioritāte. Zāles ražo no farmaceitiski aktīvām vielām, kas iegūst izdalot tos no augiem vai dzīvniekiem, kā arī sintezējot ķīmiskā vai bioloģiskā sintēzē. No farmaceitiski aktīvām vielām tiek ražotas gatavas zāļu formas.

Teorētiskus pamatus un zāļu izejvielu pārstrādes par ārstnieciskajiem preparātiem tehnoloģiskus procesus pēta farmaceitiskā tehnoloģija. Farmaceutiskā tehnoloģija ir farmaceitiskās zinātnes sastāvdaļa, kas savukārt ir zinātnisku pētījumu sistēma par farmaceitiskas produkcijas īpašībām, ražošanu, analīzi, glabāšanu un realizāciju, kā arī jaunu farmaceitiski aktīvu vielu atklāšanu.

Ražotājam jāgarantē zāļu kvalitāte, tāpēc tiek veikta stingra kontrole katrā zāļu ražošanas stadijā, tajā skaitā ievērojot dažādus starptautiskus standartus – GLP (Good Laboratory Practice), GCP (Good Clinical Practice), GMP (Good Manufacturing Practice), GDP (Gross Domestic Product).

Droperidols (*Droperidolum*) - 1-[1-[4-(4-Fluorfenil)-4-oksobutil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2=1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ons. Gaišais kristāliskais pulveris, praktiski nešķīstošs ūdenī un maz šķīstošs spirtā. Glabājot gaisā un saules gaismā, nokrāsojas dzeltens. Neuroleptiskais līdzeklis no butirofenonu grupas.

N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolil-1'')piridīnija bromīds ir viena no starpstadijām, no kuras pēc tam tiek ražots pats droperidols.

Bakalaura darba aktualitāte ir saistīta ar to, ka nepieciešams atrast arvien jaunas alternatīvas produkta analīzes metodes, kas būtu ātras un efektīvas. Līdz šim šī droperidola starpstadija (*N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolil-1'')piridīnija bromīds) nebija sīki izpētīta un līdz ar to analīzes metodes *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolil-1'')piridīnija bromīda kvantitatīvai noteikšanai nav.

Bakalaura darba mērķis ir atrast piemērotu *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolil-1'')piridīnija bromīda kvantitatīva satura noteikšanas metodi. Šī mērķa īstenošanai jāveic sekojošie uzdevumi:

- veikt uzņēmumā esošās hromatogrāfiskās *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda kvantitatīva satura analīzes metodes aprobāciju;
- pārbaudīt vielas potenciometriskās titrēšanas iespējas;
- pārbaudīt jonselektīvu elektrodu izmantošanas iespējas;
- uzņemt UV absorbcijas spektru un pārbaudīt tā izmantošanas iespēju *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda analīzei
- pārbaudīt viļņu dispersijas rentgenspektrometra lietošanas iespēju *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda analīzei

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Zāļu formu tehnoloģija

Farmaceutiskās tehnoloģijas galvenie uzdevumi ir:

- teorētisko pamatu izstrāde jau esošajām zāļu formu izgatavošanas metodēm;
- veco zāļu formu izgatavošanas metožu pilnveidošana un jaunu izveidošana, balstoties uz mūsdienīgajiem saskarīgu zinātņu sasniegumiem;
- tādu zāļu formu izgatavošana, kurās tiek sasniegts maksimālais ārstnieciskais efekts, minimālie blakusefekti un kas ir ērti slimniekiem izmantošanā.

Zāļu formu tehnoloģija ir zinātne par ārstniecisku līdzekļu teorētiskiem pamatiem un pārstrādes procesiem ārstnieciskos preparātos noteiktu zāļu formu izveides ceļā [1]. Termini, kas apzīmē pamatjēdzienus zāļu formu tehnoloģijā ir ārstnieciskais līdzeklis, ārstnieciskā viela, ārstnieciskā forma, ārstnieciskais preparāts.

Ārstnieciskie līdzekļi ir dabīgas, sintētiskās vai biotehniskās izcelsmes vielas vai to maisījumi, kas tiek lietotas grūtniecības novēršanai, cilvēku slimību profilaksei, diagnostikai un ārstēšanai vai organisma stāvokļa vai funkciju izmainīšanai. Pie ārstnieciskajiem līdzekļiem attiecināmas substances, homeopātiskus līdzekļus, līdzekļus, kas tiek izmantoti slimību izraisītāju un parazītu diagnostikai un ārstēšanai, ārstnieciskus kosmētikas līdzekļus un ārstnieciskas pārtikas piedevas. Pēc savas izcelsmes ārstnieciskus līdzekļu iedala divās grupās:

I. Dabīgas izejvielas materiāli augu, dzīvnieku un minerālu izcelsmes, kas izgāja atbilstošu pirmējo apstrādi (piemaisījumu attīrīšana, žāvēšana, šķirošana). Pie šīs grupas tiek pieskaitīti dažādi ārstnieciskie augi un tējas, balzāmi, ogas, dzīvnieku iekšējo dziedzeru sekrēcijas un cits.

II. Ārstnieciskās vielas, kas iegūtas dabīgo izejvielu pārstrādes vai mērķtiecīgas sintēzes rezultātā – dažādi ķīmiskie preparāti, kā organiskie tā arī neorganiskie, antibiotiķi, vitamīnu preparāti, vakcīnas, serumi un cits.

Ārstnieciskās vielas (substances) – bioloģiski aktīvas vielas, kas var izmainīt organisma stāvokli un funkcijas.

Ārstnieciskā forma – tas ir ārstnieciska līdzekļa forma, kas ir izveidota ērtai lietošanai (pulveri, šķīdumi, ziedes, tabletes) stāvoklī, kādā tiek sasniegts nepieciešamais ārstnieciskais

efekts. Pašas ārstnieciskās vielas slimniekiem ārstnieciskos nolūkos izrakstītas netiek. Tie kalpo tikai kā izejas materiāls ārstniecisku preparātu ražošanai.

Ārstnieciskais preparāts – ir ārstnieciskais līdzeklis noteiktā ārstnieciskā formā. Viens un tas pats ārstnieciskais līdzeklis var būt dažādās ārstnieciskās formās, bet vienā un tajā pašā ārstnieciskajā formā var ievietot dažādus ārstnieciskus līdzekļus. Piemēram, mildronāts var būt dažādās ārstnieciskās formas – injekciju šķīdums vai kapsulas. Savukārt tāda ārstnieciskā forma, kā, piemēram, var būt gan mildronātam, droperidolam, oksitocīnam un daudzām citām ārstnieciskām vielām. Ārstnieciskais preparāts ir gatavs lietošanai produkts, kas tiek izmantots ārstnieciskos vai profilakses nolūkos.

Zāļu pielietošanas paņēmieni ir saistīti ar zāļu ārstnieciskās formas veidu, tās ingredientu fizikāli-ķīmiskām īpašībām, organisma fizioloģiskām īpatnībām un slimības raksturu, kā arī blakusslimību esamību.

Injekciju šķīdumi – zāļu formu grupa, kas tiek ievadīta organismā ar šļirces palīdzību ar ādas vai gļotādas bojāšanu. Injekcijas ievadīšanas veids un īpatnības ir atkarīgas no injekcijas veida un preparāta fizikāli-ķīmiskām īpašībām. Atkarībā no ievadīšanas veida izšķir šādus injekciju pamatveidus: zemādas, intramuskulāras, intravenozu, mugurkaula smadzeņu, iekšgalvaskausu un citus. Pie injekciju zāļu formām attiecas sterili ūdens un neūdens šķīdumi, suspensijas, emulsijas un sausās cietas vielas (pulveri un tabletes), kas tiek šķīdinātas sterilā ūdenī tieši pirms ievadīšanas. Šādam zāļu ievadīšanas veidam organismā ir savi plusi un mīnusi. Par pozitīvām īpašībām var uzskatīt ātru injekciju iedarbību (efekts bieži tiek sasniegts jau pēc dažām sekundēm); iespēja ievadīt slimniekam bezsamaņas stāvoklī; ārstnieciskās vielas tiek ievadītas organismā apkārt visām tā aizsargbarjerām, tādām kā kuņģa un zarnu trakts un aknas, kas veicina ārstnieciskā līdzekļa noārdīšanu, tātad injekcijas nodrošina dozēšanas precizitāti; ārstniecisku līdzekļu ievadīšana, kam neeksistē cits ievadīšanas veids organismā (insulīns, daži antibiotiķi, hormoni); iespēja lokalizēt ārstnieciskā līdzekļa iedarbību. Par negatīvām pusēm var uzskatīt to, ka ārstnieciskais līdzeklis tiek ievadīts organismā apkārt tā aizsargbarjerai, paradās nopietna bīstamība ienest kādu infekciju; ievadot šķīdumus asinīs pastāv varbūtība izraisīt emboliju; infūzijas šķīdumu ievadīšana tieši audos var izraisīt osmotiskā spiediena, pH novirzes, rezultātā asas sāpes, dedzināšana, reizēm drudzis; daži injekciju veidi pieprasa ļoti augstu medicīniskā personāla kvalifikāciju (muguras smadzeņu, iekšgalvaskausu u.c. injekcijas). [2]

Svarīgākās prasības injekciju šķīdumiem:

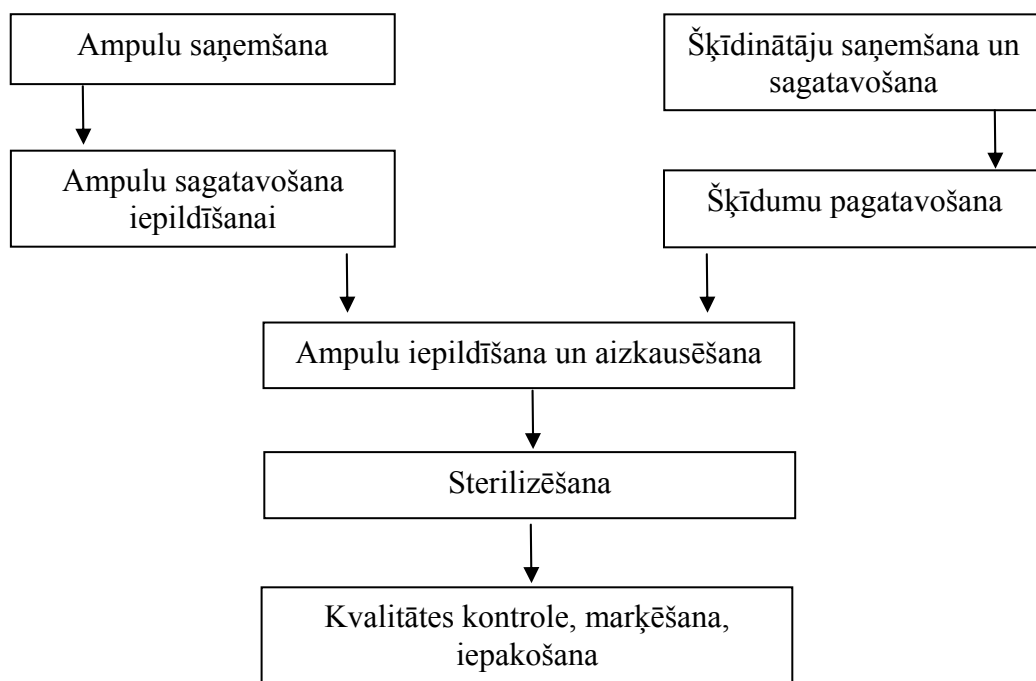
- sterilitāte – pilnīgs dzīvotspējīgo mikroorganismu trūkums;
- jābūt dzidriem salīdzinājumā pret ūdeni vai citiem šķīdinātājiem;

- stabilitāte ražošanas un glabāšanas laikā.

Šķīdinātāji – ūdens injekcijām, tauku eļļas, etilspirts, glicerīns, propilēnglikols, benzilbenzoāts, benzilspirts un citi. Attīrīts ūdens ir ļoti labs daudzu ārstniecisku vielu šķīdinātājs, neitrāls, netoksisks, neizsauc alerģijas. Tā tiek iegūta destilācijas, jonu apmaiņas vai citā ceļā. Augu eļļas: aprikožu, olīvu, mandeļu un persiku tiek iegūtas aukstā presēšanā. Parasti tie ir bezkrāsainie eļļaini šķīdumi, pavisam bez vai ar vāju raksturīgu smaržu, nešķīstoši ūdeni un mazšķīstoši spirtā. Tām nav jābūt skābām (parasti pH ne mazāk par 2,5), savādāk ievadīšanas laikā ir jūtamas sāpes. Vielu šķīdības eļļās paaugstināšanai pievieno benzilspirtu vai benzilbenzoātu. Eļļainus šķīdumus pārsvarā lieto iekšmuskulu injekcijām, daudz retāk zemādu [3].

Palīgvielas – konservanti, antioksidanti, stabilizatori, emulgatori un citi norādītie farmakopējā. Ārstnieciskie līdzekļi, kas paredzēti iekšdobumu, iekšsirds, iekšsacs injekcijām nedrīkst saturēt konservantus.

Injekcijas preparātu tehnoloģija ir sarežģīta daudzstadiju ražošana, kas iekļauj gan pamat-, gan blakusprocesus. Injekciju šķīdumu ražošanas shēma ir parādīta 1.1. attēlā.



1.1. att. Injekcijas šķīdumu ražošanas shēma

Attīstoties mūsdienīgai sterilu zāļu ražošanai, pieaug arī to kvalitātes prasības. Tiek izstrādāts to sanitāri-higiēnisko ražošanas līmenis, ieskaitot speciālās prasības ražošanas telpām,

tehnoloģiskajam aprīkojumam, personāla profesionālai sagatavei, pievērsta uzmanība pilnīgai tehnoloģiska procesa apstākļu ievērošanai, kā arī iespējamo kļūdu un noviržu profilaksei, kas varētu sekmēt nekvalitatīvas produkcijas iegūvi. Šīs prasības sastāda pamatu praktiskām rekomendācijām ražošanas organizācijai un zāļu kvalitātes kontrolei, kas tika nosauktas *Good Manufacturing Practice* (GMP) – labas farmaceitiskās produkcijas ražošanas prakse. Izstrādājot vienotus zāļu kvalitātes standartus tika sastādīti GMP likumi, kurus atbalstīja vairāk kā 80 pasaules valstis, tāpēc šos likumus pieņemts uzskatīt par starptautiskiem [3].

Injekciju šķīdumiem, tāpat kā citām gatavo zāļu formām, tiek izvirzītas noteiktas kvalitātes prasības, kas tik atspoguļotas kvalitātes specifikācijā. Saskaņā ar kvalitātes specifikāciju, notiek produkta kvalitātes kontroles analīžu veikšana visās tā ražošanas stadijās, sākot ar izejvielu pārbaudi, ražošanas starpstadiju kontroli, gatavas substances pārbaudi un beidzot ar gatavas produkcijas kvalitātes kontroles pārbaudi un atbilstoša kvalitātes sertifikāta izrakstīšanu.

Kvalitātes specifikācija ir dokuments, kurā ir doti pārbaudāmie kvalitātes rādītāji, analītiskās procedūras, ko lieto šo rādītāju pārbaudei, un iegūto rezultātu akceptēšanas kritēriji. Kvalitātes specifikāciju uzdevums ir apstiprināt zāļu kvalitāti, drošību un efektivitāti lietošanā. Produkts atbilst kvalitātes specifikācijas prasībām, ja kvalitātes rādītāju pārbaudes ar attiecīgajām procedūrām apmierina akceptēšanas kritēriju prasības [4].

Substances un injekcijas šķīdumu kvalitātes specifikācija iekļauj šādus vispārīgus kvalitātes rādītājus:

- *apraksts* – kvalitatīvs produkta ārēja izskata raksturojums;
- *identitāte* – kvalitatīvs produkta sastāvā esošās aktīvas vielas pierādījums;
- *dzidrība* – injekcijas vai substances šķīduma kvalitatīvs raksturojums;
- *krāsainība* - injekcijas vai substances šķīduma kvalitatīvs raksturojums;
- *pH* - injekcijas vai substances šķīduma kvalitatīvs raksturojums;
- *masas zudums žāvējot* – šķīdinātāja saturs analizējamā paraugā;
- *kvantitatīvais saturs* – aktīvas vielas saturs produktā, procentuālā masas daļa w%;
- *kušanas punkts* – kvalitatīvai produkta identifikācijai;
- *piemaisījumi* – kvalitatīvs produkta raksturojums, produkta tīrības pakāpe.

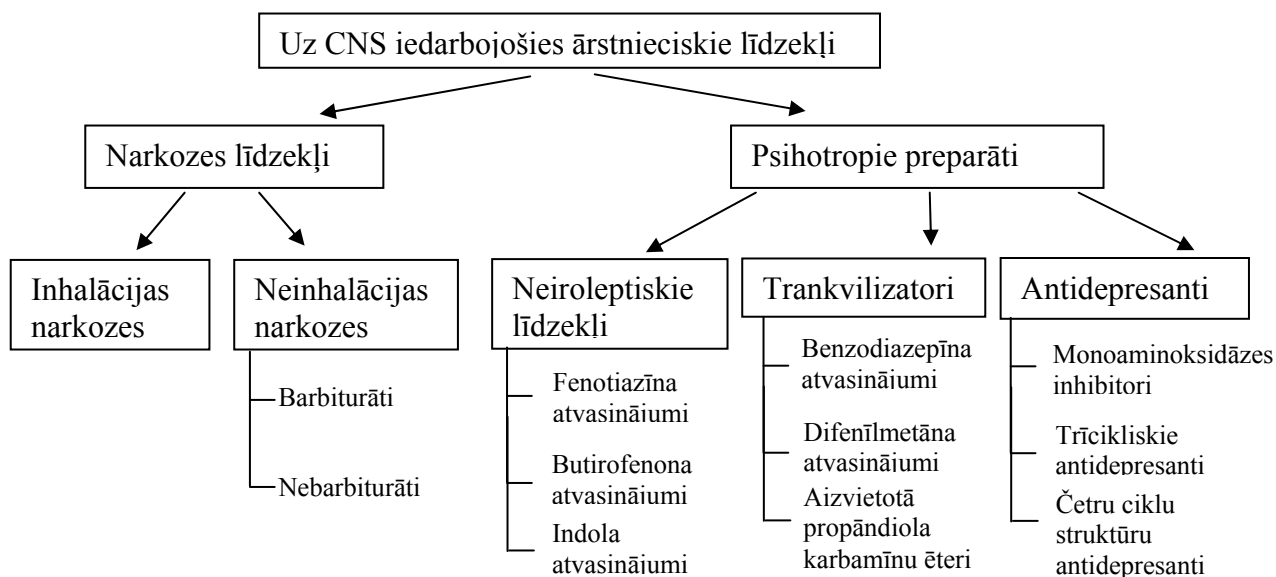
Substancei vēl parasti nosaka sulfātu pelnus, kas parāda neorganisko piemaisījumu daudzumu, smagos metālus, kā arī bakteriālus endotoksīnus. Gatavai injekciju šķīdumu produkcijai – ampulu nominālo tilpumu, mehāniskos piemaisījumus, sterilitāti, pirogēnitāti,

iepakojumu, marķējumu, glabāšanas apstākļus un derīguma termiņu. Visiem parametriem jāatbilst kvalitātes specifikācijai un farmakopejas prasībām [5-6].

Analītisko procedūru veikšanas kārtība ir aprakstīta Eiropas, Britu, ASV, Japānas un citās farmakopejās. Latvija ir pievienojusies Eiropas Farmakopejas (EF) konvencijas, tāpēc vairumā gadījumu tiek lietotas EF aprakstītas metodes [7].

1.2. Ārstnieciskie līdzekļi, kas iedarbojas pārsvarā uz centrālo nervu sistēmu (CNS).

Ārstniecisku līdzekļu, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu ir ļoti daudz. Tās ir iedalītas vairākās klasēs, pēc savas iedarbības sasniedzamā mērķa. 1.2.attēlā. ir parādītas tikai divas klases vielu, kas tiek lietoti anestēzijā, tas, protams, nenozīmē, ka anestēzijā nelieto citu klašu pārstāvjus kā, piemēram, miega zāles u.c.



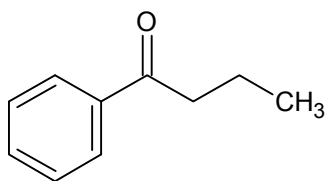
1.2. att. Uz CNS iedarbošos vielu shēma.

Visām šīm vielām ir kaitīgas, narkotiskas un/vai toksiskās īpašības. Tomēr tos arī daudz izmanto medicīnā, piemēram, kā pretsāpju līdzekli, anestezioloģijā, psihiatrijā un citur. Šīs vielas izmanto gan vispārējai anestēzijai, gan arī pacienta sagatavošanai pirmsoperācijas periodā, lai atvieglotu narkozes iedarbību, kas var samazināt ievadāmās narkozes devu, samazina stresa kaitīgu ietekmi uz organismu un dažos gadījumos samazina vai novērš blakusefektus, kas izsauc narkoze un ķirurģiskā iejaukšanās. Narkozes stāvokļa ievadīšanā (indukcijai) biežāk izmanto neinhalācijas narkotiskās vielas (barbiturātus un citus), kas tiek ievadītas intravenozi vai intramuskulāri, bet pamatnarkozi veic ar inhalācijas vai neinhalācijas narkotiskām vielām un tā var būt vienkomentu („mononarkoze”) vai daudzkomponentu (kombinēta). Līdzekļus, kas

lieto narkozei, atkarībā no to fizikāli-ķīmiskām īpašībām un lietošanas veida iedala uz inhalācijas un neinhālācijas narkozes līdzekļiem. Pēdējā laikā vispārējai anestēzijai izmanto dažādas neirotropu līdzekļu kombinācijas, cenšoties sasniegt sabalansētu anestēziju bez tradicionālas inhalācijas narkozes līdzekļu izmantošanas. Vienā no šādām metodēm ir balstīta uz neiroleptiķu izmantošanas (piem., Droperidols) kombinācijā ar analgētiķiem (piem., Fentanīls, Promedols).

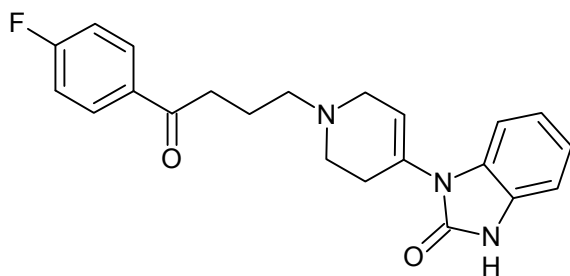
1.3. Droperidols.

1-[1-[4-(4-Fluorfenil)-4-oksobutil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-2-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ons jeb droperidols ir neiroleptiskais līdzeklis no butirofnonu grupas.



1.3. att. Butirofens

Par butirofnonu sauc butānskābes atvasinājumu, kurā OH grupa ir aizvietota ar fenilradikāli (sk. 1.3. att.). Pievienojot butirofnona atlikumu pie piperidīna vai radniecīga heterocikla slāpekļa atoma un ievadot butirofnona fenilgrupas *para*-stāvoklī fluora atomu, tika iegūta vesela rinda ļoti aktīvu neiroleptisku preparātu, kam tika dots grupas nosaukums „butirofenoni” (haloperidols, droperidols (sk. 1.4. att.), metorīns un citi). Butirofenoni ļoti labi uzsūcās un veic ātru ārstniecisku iedarbību. Tie relatīvi ātri izdalās no organisma ar urīnu un izkārnījumiem metabolītu veidā un daļēji neizmainītā veidā.



1.4. att. Droperidols

Droperidolam piemīt pretšoka un pretvemšanas iedarbība, tas samazina arteriālo spiedienu, izrāda antiaritmisku efektu, iedarbojas ātri, bet īslaicīgi. Psihiatriskajā praksē lieto pie halucinācijām un psihomotoriskā uzbudinājuma, kā arī hipertensīvās krīzes noņemšanai [8]. Savu pamatpielietojumu droperidols atrod anestezioģiskajā praksē, parasti ar analgētiķi fentanilu vai arī ar kādu citu analgētiķi [9]. Lieto droperidolu pirmsoperācijas periodā (premedikācijai), operācijas laikā un pēcoperācijas periodā. Izmanto pie endotrahiālas narkozes un operācijās ar vietējo narkozi.

Pirmsoperācijas periodā parasti droperidolu ievada intramuskulāri 30-60 minūšu laikā pirms operācijas dozējot 2,5-10 mg (1-4 mL 0,25% šķīduma) kopā ar 0,05-0,1 mg (1-2 mL 0,005% šķīduma) fentanīla vai 20 mg (1 mL 2% šķīduma) promedola. Operācijas sākšanai intravenozi ievada 10-20 mg (4-8 mL 0,25% šķīduma) droperidola, tad intravenozi fentanīlu 0,3-0,7 mg (6-14 mL 0,005% šķīduma) un pacientu pieslēdz pie plaušu mākslīgas ventilācijas sistēmas, dodot

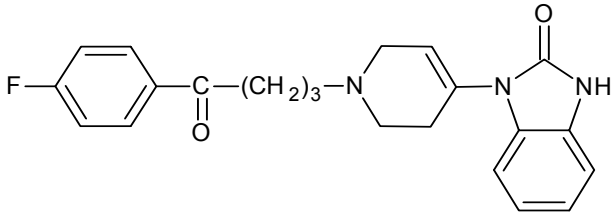
elpot ar slāpekļa oksīda un skābekļa maisījumu attiecībā 2:1 vai 3:1. Nepieciešamības gadījumā ievada papildus droperidolu 1,25-2,5 mg (0,5-1 mL 0,25% šķīduma). Vietējas anestēzijas gadījumā droperidolu ievada intravenozi, ļoti lēnām un rēķinot 0,1 mg/kg. Pēc 8-10 minūtēm ievada fentanīla devu 0,005 mg. Pēc katrām 6-8 minūtēm lēnām (2 minūšu laikā) ievada pa 0,005-0,01-0,015 mg fentanīla atkarībā no pacienta ķermeņa masas un katras 30-40 minūtes pa 0,09 mg/kg droperidola. Sāpju un vemšanas mazināšanai pēcoperācijas periodā ievada intramuskulāri 2,5-5 mg droperidola un 0,05-0,1 mg fentanīla. Droperidols un fentanils atrada pielietojumu arī šoka noņemšanai miokarda infarkta gadījumā un slimniekiem ar smagām stenokardijas lēkmēm [10]. Pozitīvs efekts ir novērots arī plaušu tūkuma gadījumā.

Pielietojot droperidolu anestezioloģijā, nepieciešams rūpīgi sekot slimnieka asinsritei un elpošanai. Lielas droperidola dozes var izsaukt arteriālā spiediena samazināšanos un nomākt elpošanu, muskuļu relaksantu, analgētiku un narkotiku iedarbība ievērojami pastiprinās. Droperidolu un fentanīlu pielieto tikai stacionārajā aprūpē. Kontrindikācijas: ekstrapiramidālie traucējumi. Kopā ar fentanīlu ir kontrindicēts ķeizara grieziņa gadījumā, jo tiek nomākta augļa elpošanas sistēma.

Galvenie droperidola raksturlielumi ir parādīti 1.1. tabulā [11-12]:

1.1. tabula.

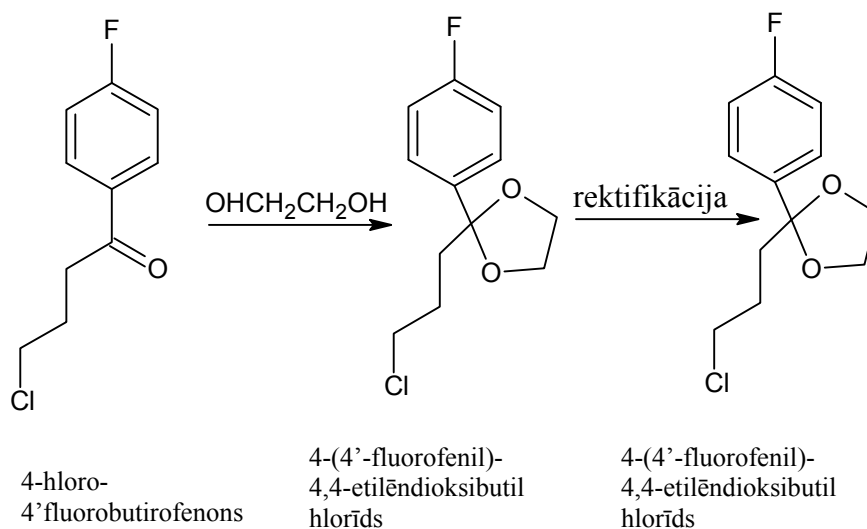
Droperidola raksturlielumi

1. struktūrformula	
2. summārā formula	$C_{22}H_{22}FN_3O_2$
3. Relatīvā molekulmasa, g/mol	379,43
4. Kvantitatīvais saturs	99,0 – 101,0
5. Vielas raksturīgas temperatūras	Kušanas temperatūra 147 – 150 °C Uzliesmošanas temperatūra 345 °C Pašuzliesmošanas temperatūra 560 °C
6. Masas zudums žāvējot	Ne vairāk par 0,5 %
7. Jūtība pret skābekli, gaisa ogļskābi, gaismu	Jāizvairās no gaismas. Stabils pret gaisa skābekli un ogļskābo gāzi

1.1. tabula. Turpinājums 15. lpp.

8. Termoizturība	Jāizvairās no siltuma avotiem, jāglabā temperatūrā no +2 līdz +8 °C
9. Šķīdība	Praktiski nešķīstošs ūdenī, mazšķīstošs etilspirtā (96%), labi šķīstošs dimetilformamīdā un metilēnhlorīdā
10. Bīstamības raksturojums Bīstamības klase Iedarbība uz cilvēka organismu: - nokļūstot acīs - nokļūstot uz ādas - norijot - ieelpojot - atkārtotas devas (hroniskā) toksicitāte	Kaitīga ķīmiskā viela Var izraisīt kairinājumu Var izraisīt kairinājumu Kaitīgs norijot Var izraisīt kairinājumu CNS darbības traucējumi.
11. Vielas sastāvs: Komponentu masas daļas %	Droperidola saturs ne mazāks par 99,0%

Droperidols tiek sintezēts vairākās stadijās. Droperidola sintēzes pirmās stadijas shēma ir parādīta 1.5. attēlā.

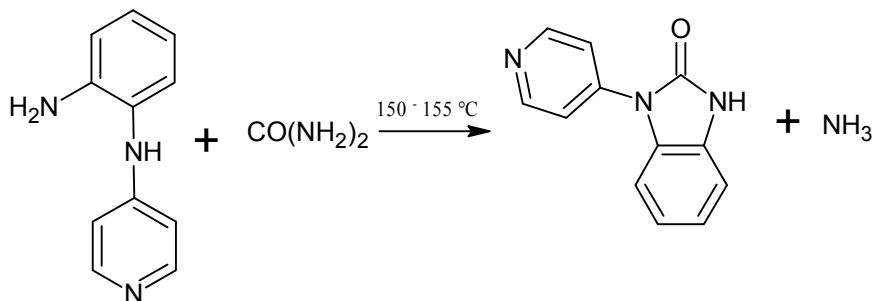


1.5. att. Droperidola sintēzes I posms

Šajā droperidola ražošanas posmā no 4-hloro-4'-fluorobutirofenona tiek iegūts un attīrīts 4-(4'-fluorofenil)-4,4-etilēndioksibutil hlorīds, kas ir butirofenona atvasinājums. Iegūta viela var glābāties noliktavā līdz paredzētam sintēzes laikam.

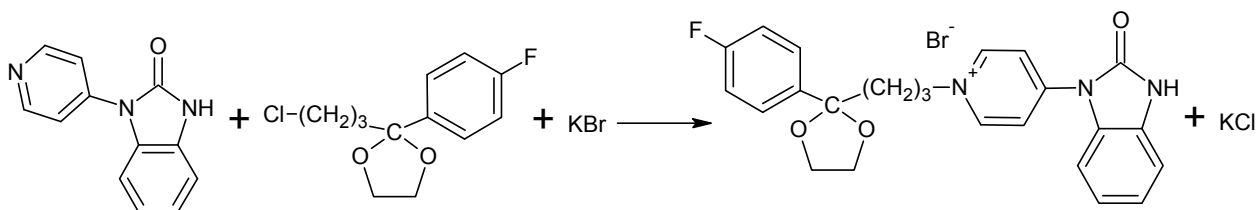
Nākamajā droperidola sintēzes posmā no 4-(2'-aminoanilīno)-piridīna dimetilformamīda(DMF)/ūdens šķīduma tiek atdestilēts diemtilformamīda/ūdens azeotropais maisījums. Šī pirmā DMF frakcija tiek atdestilēta reakcija masai nepārsniedzot 150-155 °C temperatūru. Lai pilnīgāk atdestilētu ūdeni, kas radies iepriekšējās sintēzes stadijās, destilācijas procesa beigās atdestilē otro frakciju pie nedaudz paaugstinātas temperatūras reakcijas masā – 155-158°C. Atdestilētu ūdens/DMF otru frakciju, kas satur vairs tikai nedaudz ūdens, pēc analīžu rezultātu saņemšanas, izmanto atkārtoti droperidola iepriekšējās sintēzes stadijās.

Reakcijas maisījumu atdzesē līdz 95±5 °C un pievieno urīnvielas pārākumu (droperidola/urīnvielas molārā attiecība 1,0:1,3), lai kompensētu iespējamās urīnvielas zudumus, kas rodas sintēzes gaitā 150-155 °C temperatūrā urīnvielai sublimējoties vai urīnvielai veidojot biurētu (H₂NCO-NH-CONH₂), kā reakcijas blakusproduktu sintēzē. Reakcijas maisījumam urīnvielu pievieno ātri un tūlīt pēc urīnvielas pievienošanas maisītāju pārslēdz uz vismazākiem apgriezieniem, lai izvairītos no urīnvielas sublimācijas. Reakcijas maisījumu lēnām maisot iztur 150-155°C temperatūrā 7 stundas un iegūst starpproduktu – 1-(4'-piridil)benzimidazolin-2-onu dimetilformamīda šķīdumā (sk. 1.6. att.)



1.6. att. Droperidola sintēzes II posms - 1-(4'-piridil)benzimidazolin-2-ona sintēze

Reakcijas maisījumu atdzesē līdz 125-130 °C temperatūrai un, neizdalot 1-(4'-piridil)benzimidazolin-2-onu, pievieno maksimāli ātri maisot izkausētu KBr un 4-(4'-fluorfenil)-4,4-etilēndioksi-butilhlorīdu (I sintēzes posma produkts). Reakcijas rezultātā izveidojās N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilēndioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīds (sk. 1.7. att.).

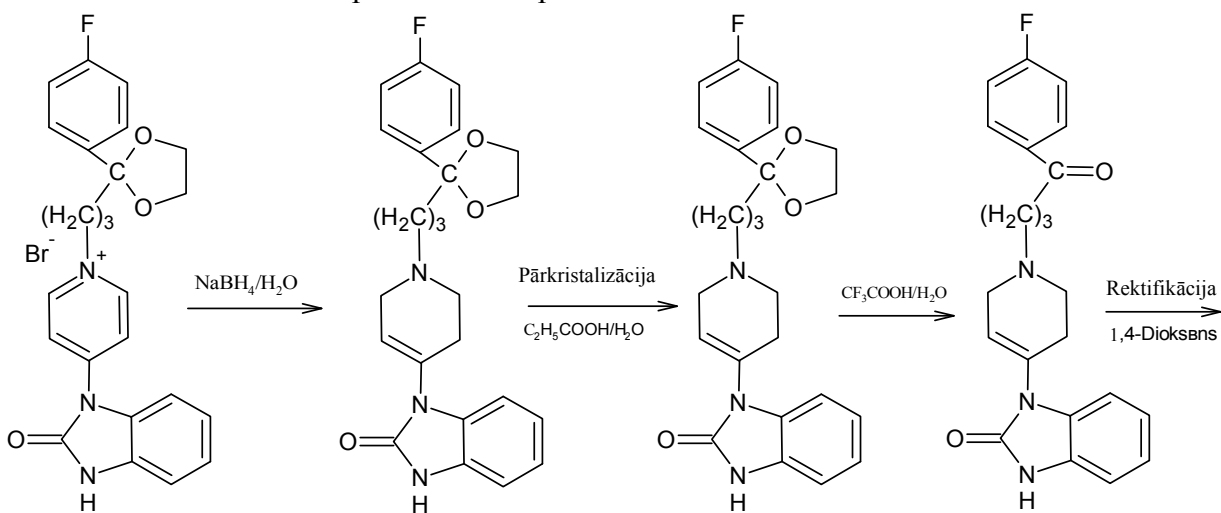


1.7. att. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīds sintēzes reakcija

Kālija bromīds šajā kondensācijas reakcijā darbojas arī kā katalizators. Pēc kālija bromīda un 4-(4'-fluorfenil)-4,4-etilendioksi-butilhlorīda pievienošanas, reakcijas masu maisot iztur 125-130 °C temperatūrā 3,5-4 stundas, tad reakcijas masu atdzesē līdz 8-10 °C, nogulsnes filtrē, skalo ar atdzesētu līdz 8-10 °C temperatūrai izopropanolu un žāvē 45-50 °C temperatūrā ~ -0,6 kgf/cm² vakuumā ne mazāk par 8 stundām.

Tiek iegūts *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīds, kālija hlorīda un neizreaģējušā kālija bromīda maisījums, paraugu nodod laboratorijā uz analīzi. Iegūst 100% *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīdu ar 55±10% iznākumu, rēķinot uz sintēzē iekrauto 100% 4-(2-nitroanilīna)-piridīnu.

Tālāko sintēzi veic pēc attēlā 1.8. parādītās shēmas:



N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīds

Jēls droperidols



1.8. att. Droperidola aktīvās farmaceutiskās vielas režošanas shēma

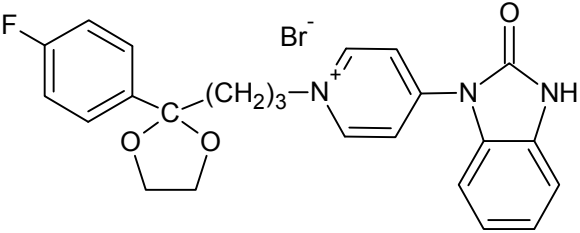
Beigu posmā iegūtais *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīds tiek reducēts ar nātrija borhidrīdu, pārkristalizēts no acetona, atjaunota pirmā stadijā pārveidotā karbonilgrupa un attīrot iegūst droperidola aktīvo farmaceitisko vielu – droperidola substanci.

1.4. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīds.

Galvenie *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda raksturojošie lielumi ir doti 1.2. tabulā [13-14].

1.2. tabula

N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda raksturojošie lielumi

1. struktūrformula	
2. summārā formula	C ₂₄ H ₂₃ BrFN ₃ O ₂
3. Relatīvā molekulmasa, g/mol	500,36
4. Vielas raksturīgas temperatūras	
Kušanas punkts	ne zemāks par 250 °C
Uzliesmošanas temperatūra	datu nav
Pažuliesmošanas temperatūra	datu nav
5. Masas zudums žāvējot	Ne vairāk par 1 %
6. Jūtība pret skābekli, gaisa ogļskābi, gaismu	Jāizvairās no gaismas. Stabils pret gaisa skābekli un ogļskābo gāzi
7. Termoizturība	Jāizvairās no siltuma avotiem, jāglabā temperatūrā no +2 līdz +8 °C
8. Šķīdība	Datu nav* *Saskaņā ar tehnologa informāciju, šķīstošs acetonā un acetonitrilā
9. Bīstamības raksturojums	Kaitīga ķīmiskā viela Kaitīgs ieelpojot saskarē ar ādu un norijot

Pārbaudot šīs vielas šķīdību ūdenī, tika konstatēts, ka tā ierobežoti šķīst ūdenī. Neliela etanola pievienošana palielina šo šķīdību. Aptuvena šķīdība ir 100 mg/100 mL. Ievērojot šo faktu, atrod vairākas iespējas, lai veiktu *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda kvantitatīvā satura analīzi.

Kā redzams no droperidola sintēzes tehnoloģiskā procesa apraksta, notiekot 1-(4'-piridil)benzimidazolin-2-ona kondensācijas reakcijai ar 4-(4'-fluorfenil)-4,4-etilendioksibutilhlorīdu, veidojas hlorīda anjons, pie tam stehiometriskā attiecībā ar *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīniju 1:1. KCl kā neorganiskajam sālim ir slikta šķīdība aukstajā izopropanolā. Ņemot vērā šos divus faktus, var secināt, ka *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīniju (noteikti veidojas gan bromīds, gan hlorīds) var noteikt netieši, nosakot hlorīdjonu daudzumu paraugā un pārrēķinot iegūto rezultātu uz *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija masu.

Pēc sintēzes apraksta šī viela rodas reaktorā kopā ar neorganiskajiem piemaisījumiem, kas var sastādīt līdz 25% no kopējā iznākuma.

1.5. Kvantitatīva satura noteikšanas metodes.

N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīds satur lielu neorganisko piemaisījumu daudzumu. Šīs stadijas kvantitatīva satura analīzes veikšanai izmanto hromatogrāfisko metodi, kas ir izstrādāta A/S Grindeks uzņēmumā.

Hromatogrāfija. Balstās uz pētāmā parauga salīdzināšanu ar standartparaugu, kurā ir zināms tajā ietilpstošo vielu sastāvs un kvantitatīvais saturs. Hromatogrāfija ir vielu atdalīšanas process, kurā parauga maisījums sadalās starp divām fāzēm, no kurām viena ir kustīga. Otra fāze ir nekustīgs sorbenta slānis, kas var atrasties kolonnā vai plaknē.

Nekustīgā fāze (sorbents) ir ciets, porains, aktīvas virsmas materiāls sīku daļiņu veidā, vai plāns šķidrums slānītis, ar ko pārklāts cietais adsorbents vai kolonnas iekšējās sienas. Jo garāks ir sorbenta slānis, jo vairāk tajā ir teorētisko šķīvju un tāpēc iespējama pilnīgāka maisījuma atdalīšana.

Teorētisko šķīvju skaits raksturo līdzsvara stāvokļa iestāšanās pakāpju skaits, kas iestājas starp kustīgu un nekustīgu fāzēm, un ir aprakstāms ar vienādojumu (1):

$$n = 16 \cdot \left(\frac{l_R}{b_0} \right)^2 = 5,54 \cdot \left(\frac{l_R}{b_{0,5}} \right)^2 \quad (1)$$

kur l_R ir vielas noturēšanas attālums uz sorbenta, mm;

b_0 un $b_{0,5}$ – smailes platums pie pamatnes un tā pusaugstumā.

Kustīgā fāze var būt gāze vai šķidrums. Ja izmanto gāzi, procesu sauc par gāzu hromatogrāfiju; kustīgā fāze ir šķidrums - visu veidu šķidrumu hromatogrāfiju, ieskaitot plānslāņa un papīra metodes.

Eluējamais savienojums tiek pārvietots uz detektoru. Detektējamā signāla līknes forma atbilst Gausa sadalījumam. Līknes mēdz saukt par joslām un joslu kopumu no viena parauga – par hromatogrammu [15].

Detektora uzdevums ir noteikt, kad vielas josla ir izdalījusies no kolonnas. Detektors nepārtraukti mēra kustīgās fāzes sastāvu, pārvēršot tā maiņu elektriskajā signālā, kurš nonākot datorā vai pašrakstītājā, parāda novirzi no nulles līnijas. Ideālajam detektoram jāatbilst sekojošām prasībām: 1) tam jābūt vienādā mērā jutīgam pret visām izdalītajām vielām vai uztvert tikai interesējošās vielas; 2) tā darbību nedrīkst ietekmēt temperatūras izmaiņas vai kustīgās fāzes plūsmas un sastāva maiņa; 3) tam jāspēj reaģēt uz niecīgiem vielu daudzumiem (mikropiemaisījumiem); 4) jābūt ar plašu koncentrācijas/signāla linearitātes apgabalu; 5) nedrīkst radīt joslu paplašināšanos; 6) ātri jāreaģē uz vielu klātbūtni, uztverot šauras joslas; 7) jābūt vienkārši darbināmam, apkalpojamam, drošam un lētam.

Pastāv vairāku dažādu tipu detektori - UV detektori, laušanas koeficienta detektori (refraktometri), fluorescences detektori, elektroķīmiskie (amperometriskie) detektori, elektrovadītspējas detektori, gaismas izkliedes detektori, infrasarkanā starojuma detektori, radioaktivitātes detektori.

UV detektors reaģē uz savienojumiem, kas absorbē ultravioleto vai redzamo gaismu. Absorbēcija notiek pie viļņa garuma *virš* 200 nm. Absorbēcija notiek gaismas staram izejot cauri kivetēi un tā ir funkcija no parauga molārās absorbēcijas ϵ , tā molārās koncentrācijas c un kivetes garuma b . Lielumu ϵ , c un b reizinājumu sauc par absorbēciju, A (2.):

$$A = \epsilon \times c \times b = \lg \frac{I_0}{I} \quad (2.)$$

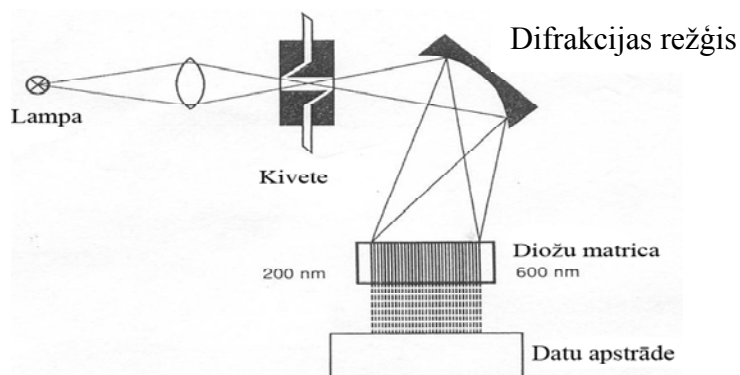
I un I_0 ir gaismas intensitātes vērtības, kad tā izgājusi cauri kivetēi ar paraugu un bez tā. Lielums A ir bezdimensionāls un absorbēnces vērtību 1 izsaka kā 1 absorbēcijas vienību (AU).

Atbilstoši Bēra likumam, joslas augstums ir funkcija no molārās absorbēcijas un vielas koncentrācijas.

Jebkuram detektoram ir sekojošie raksturojumi:

- Selektivitāte - detektora spēja reaģēt uz vielai raksturīgu īpašību;
- Troksnis - maksimālā nulles līnijas amplitūda, kas sastāv no augstfrekvences fona un fluktuācijām (svārstībām), kuras rada iekārtas elektronika, temperatūras svārstības, sprieguma maiņa tīklā vai citi efekti, kas neattiecas uz analizējamo vielu. Detektora troksnis rada grūtības mazu hromatogrāfisko signālu noteikšanā;
- Detektora jutība - minimālā nosakāmā koncentrācija. Kvalitatīvai analīzei iesaka signāla/troksņa (S/N) attiecību ne mazāku par 3-5, kvantitatīvai – ap 10;
- Detektora linearitātes diapazons - jābūt ar plašu (10^4) lineāro apgabalu, lai pārākumā esošus komponentus un mikropiemaisījumus varētu noteikt vienlaicīgi;
- Kivetes tilpums – jābūt iespējami mazam, lai kivetes tilpuma ietekme uz joslas platumu nebūtu lielāka par 10% no šaurākās (pirmās) joslas tilpuma. Pārāk mazs kivetes tilpums samazina detektora jutību (noteiktam vielas daudzumam ir jābūt, lai vispār rastos signāls

AEŠH-UV: diožu matricas detektors (skat. 1.9.att.). Gaismas stars vispirms iziet cauri detektora kivei un tad tiek sadalīts spektrāli (ar režģa vai prizmas palīdzību). Spektrālā gaisma nonāk diožu matricā (100-1000 gaismas aktīvu diožu kopums, kas novietotas viena otrai blakus). Katra diode sniedz noteiktu informācijas daļu, kuru nolasa elektronika datu iegūšanai. Hromatogrammas iegūšanas laikā var iegūt un saglabāt atsevišķām joslām atbilstošos UV spektrus 0,5 s laikā. Paraugu spektri ļauj veikt detektēšanu pie izvēlēta viļņa garuma. Traucējošās joslas iespējams izslēgt. Pareizi izvēloties detektēšanas apstākļus, bieži vien iespējams veikt kvantitatīvo analīzi joslām, kuras ir slikti atdalītas no citām. Detektēšanas viļņa garumu var mainīt analīzes laikā. Noņemot signālus, kas iegūti pie dažādiem viļņu garumiem, ir iespējams samazināt nulles līnijas dreifu, kā arī troksni. Salīdzināšanas viļņa garumu var izvēlēties patvaļīgi spektra apgabalā, kurā neviens no nosakāmajiem savienojumiem neabsorbē [16-20].



1.9.att. AEŠH-UV: diožu matricas detektors

Argentometrija ir sedimentriskā metode. Sedimentrijā izmanto nogulsnešanas reakcijas. Argentometrija balstās uz sudraba halogenīdu (AgCl, AgBr, AgI) un pseidohalogenīdu (AgCN, AgSCN) izgulsnēšanas reakcijām. Stehiometriskās attiecības šajās jonu apmaiņas reakcijās ir 1:1 (3.):



Sedimentrijā lieto adsorbcijas indikatorus, kā arī indikatorus, kas veido nogulsnes vai krāsainus kompleksus savienojumus.

Nogulsnešanas reakciju ir ļoti daudz, bet titrimetrijā var izmantot tikai dažas no tām. Viens no galvenajiem traucējošajiem faktoriem šo reakciju izmantošanā titrimetrijā ir nogulšņu veidošanās nepietiekams ātrums, kā arī nestehiometrisks nogulšņu sastāvs. Nogulsnešanas ātrums ir vismazākais stehiometriskā punkta tuvumā, kur šķīdumā esošo jonu koncentrācija ir vismazākā. Tāpēc stehiometriskā punkta tuvumā var veidoties pārsātināti šķīdumi, kas rāda sistemātiskas kļūdas. Viens no variantiem, kā palielina kristalizācijas ātrumu, ievadot šķīdumā kādu piemērotu organisko šķīdinātāju, piemēram, etanolu, acetonu un citus.

Viena no plašāk lietotām sedimentriskām metodēm ir argentometrija, kur kā titrantu izmanto sudraba nitrāta (AgNO₃) šķīdumu. Tieši titrējot par indikatoriem parasti izmanto hromātjonus (Mora metode), tādejādi labi nosakot halogenīdjonus un pseidohalogenīdus. Izmantojot adsorbcijas indikatorus arī ir iespējams noteikt gan halogenīdus, gan pseidohalogenīdus, taču adsorbcijas indikatoru palielina sudraba halogenīdu gaismas jutību un veikt titrēšanu spilgtā saules gaismā kļūst apgrūtināši.

Tiešajā argentometriskajā titrēšanā šķīduma pieļaujamo mazāko pH vērtību nosaka indikatora īpašības. Augstāko pH robežvērtību nosaka sudraba jonu reakcija ar hidroksīdjoniem, kuras rezultātā rodas sudraba oksīda nogulsnes. Tāpēc titrējamo šķīdumu pH nedrīkst pārsniegt 10,5.

Ja titrēšanu traucē kādi citi šķīdumā esošie anjoni, tad izmanto attitrēšanas metodi skābā vidē, kur šie anjoni vairs netraucē. Paskābināšanai parasti lieto slāpekļskābi ar koncentrāciju 0,5 mol/L. Analizējamām šķīdumam pārākumā pielej sudraba nitrāta šķīdumu. Veidojās sudraba halogenīda nogulsnes. Pārākumā esošo sudraba nitrātu attitrē ar kādu halogenīdu, izmantojot piemērotu indikatoru vai potenciometrisko titrēšanu. [4, 19-20]

Potenciometriskās titrēšanas gaitā tiek kontrolēts galvaniskā elementa elektrodzinējspēks. Pēc katra neliela titranta daudzuma pievienošanas no biretes, tiek izmērīts elektrodzinējspēks un mērījumu rezultātus izmanto stehiometriskā punkta atrašanai. Potenciometriskai titrēšanai var izmantot gan protolītiskās reakcijas, gan arī kompleksveidošanas, nogulsnešanas un

redoksreakcijas. Katrai titrēšanai izvēlās piemērotu indikatorelektrodu. Tā protolītiskai titrēšanai izmanto pH stikla elektrodu. Oksidēšanas-reducēšanas reakcijās potenciālu izmaiņas reģistrē ar redokselektrodiem. Kompleksveidošanās un nogulsnešanas reakcijās potenciālu maiņu reģistrē ar pirmā veida elektrodiem vai jonselektīviem membrānelektrodiem. Stehiometrisko punktu atrod no titrēšanas līknes, parasti izmantojot tās pirmā atvasinājumu.

Izmantojot potenciometrisko titrēšanu, ir iespējams veikt automātiski ar datoru vadāmo sistēmu. Šāda veida titrēšana ir daudz labāka par vizuālo, jo tādejādi var precīzāk atrast lēcieni (tātad ekvivalences punktu), tiek izslēgta indikatora kļūda, tiek samazināts subjektīvais cilvēciskais faktors.

Viļņu dispersīvā rengenspektrometrija ir instrumentālā analīzes metode cietu un šķidru paraugu elementu analīzes ar minimālu paraugu sagatavošanu. Paraugs tiek apstarots ar rentgenstariem. Atomi paraugā pāriet uzbudinātā stāvoklī un sāk izstarot tikai sev raksturīgu rentgenstarojumu. Šī raksturīgā starojuma enerģija katram elementam ir dažāda, kas ļauj veikt kvalitatīvu analīzi. Katra elementa rentgenstarojuma fotonu skaits ir proporcionāls elementa koncentrācijai paraugā, kas dod iespēju elementa kvantitatīvai analīzei. Praktiski var noteikt visus elementus no bora līdz urānam. Elementu mazu daudzumu noteikšanu (ppm) un pamatkomponentu saturu var noteikt vienā paraugā vienlaicīgi. Atkarībā no tā, kādā veida tiek mērīta izstarotā rentgenstaru raksturlielumi, izšķir viļņu dispersīvo un enerģijas dispersīvo rentgenfluorescences spektrometriju. Rentgenfluorescentā analīze ļauj veikt tiešu elementanalīzi. Rentgenstari ir elektromagnētiska spektra daļa, kas atrodas starp UV un gamma stariem. Rentgenstaru difrakciju vislabāk aprakstīt, apskatot tos kā elektromagnētiskus viļņus, kuru raksturo viļņa garums λ . Tādas īpašības, kā absorbcija un izkliede var tikt izskaidroti, pieņemot, ka rentgenstari ir fotoni ar noteiktu enerģiju E . Vienādojums (4.) parāda sakarību starp enerģiju un viļņa garumu:

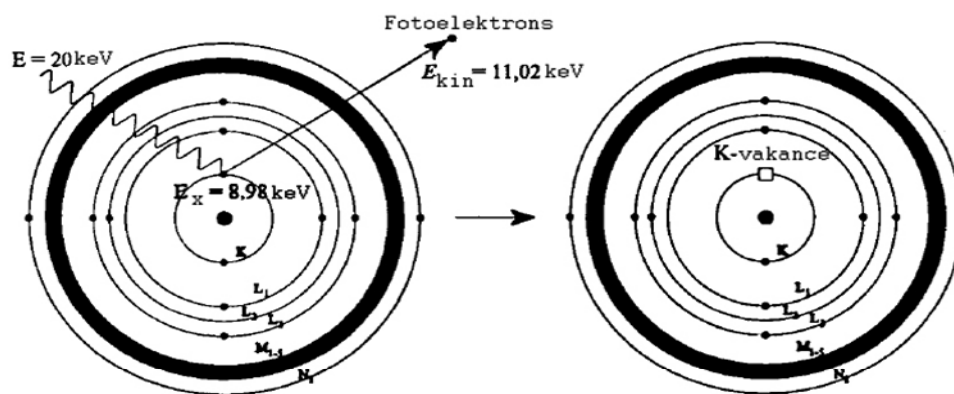
$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (4.)$$

kur h – ir Planka konstante ($6,6254 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$), bet c – viļņa ātrums ($3,00 \cdot 10^8 \text{ m/s}$ vakuumā), λ izteikta metros un E – džoulos. Rengenspektrometrijā viļņa garumu izsaka angstrēmos ($1 \text{ \AA} = 0,1 \text{ nm} = 10^{-10} \text{ m}$), bet enerģiju kiloelektronvoltos (keV). Viens kiloelektronvolts tiek noteikts kā enerģijas daudzums, kādu saņem elektrons, kas tiek paātrināts ar 1 viena volta potenciālu. Tā kā $1 \text{ J} = 6,24 \cdot 10^{15} \text{ keV}$, (4.) vienādojums ir pārveidojams (5.):

$$E_{[keV]} = \frac{12.4}{\lambda_{[Å]}} \quad (5.)$$

Rentgenstarojumam ar enerģiju 6,40 keV un 1,94 Å viļņu garums. Rentgenfluorescentā analīze parasti tiek veikta viļņu garuma diapazonā no 100 līdz 0,5 Å. Rentgenstarojumu ar viļņa garumu lielāku par 1 Å sauc par „maigu” rentgenstarojumu, ar īsāku viļņa garumu – „stingru” rentgenstarojumu. Pateicoties lielai enerģijai rentgenstarojums ir spējīgs izsist elektronus no iekšējām elektronu orbitālēm. Atoma iekšējo elektronu saistības enerģijai ir vienāda pakāpe ar rentgenstarojuma fotona enerģiju. Tāpēc rentgenstarojums ir spējīgs sadarboties ar elektroniem atoma iekšējā apvalkā. Rentgenstaru iedarbības rezultātā ar atoma elektroniem, notiek fotona absorbcija vai arī izkliede. Fotona absorbcija parasti ir vairāk izteikta nekā izkliede un izsauc raksturīga rentgenstarojuma veidošanos paraugā. Fotona izkliede izpaužas kā trokšņa rašanas rentgenfluorescences spektros.

Notiekot absorbcijai, fotons tiek pilnīgi absorbēts atoma un tas izsīt iekšējā elektronu apvalkā vienu elektronu (sk. 1.10. att.). Daļa no fotona enerģijas ietu uz elektrona saistības



enerģijas pārvarēšanu un enerģijas atlikums tiek atdots elektronam kinētiskas enerģijas veidā. Pēc šādas mijiedarbības, atoms (faktiski

1.10. att. Rentgenstarojuma veidošanās

jons) paliek ierosinātā stāvoklī. Vienā no tā iekšējām orbitālēm izveidojas elektrona vakance. Atoms nekavējoties atgriežas stabilākā elektronu konfigurācijā, izstarojot raksturīgu rentgenfotonu. Pēdējo procesu sauc par rentgenfluorescenci.

Fotoelektrona absorbcija var notikt tikai tajā gadījumā, ja fotona enerģija ir vienāda vai lielāka par elektrona saistes enerģiju. Tomēr zemas enerģijas rentgenstarojums tiek absorbēts vielā vairāk nekā augstas enerģijas rentgenstarojums. Viela, kas satur elementus ar lielu atomu kārtas numuru Z (piemēram, svins), samazina rentgenstarojuma intensitāti vairāk nekā elementi

ar mazu atomu kārtas numuru. Mijiedarbojoties rentgenstarojumam un vielai, daļa no fotonu tiks pazaudēta fotoelektronu absorbcijas dēļ, daļa tiks izkliedēta. Rentgenstara intensitāte I_0 , kas iziet caur parauga slāni ar biezumu b un blīvumu p , samazināsies līdz intensitātei I saskaņā ar Bugēra-Lamberta-Bēra likumu (6.):

$$I = I_0 e^{-\mu p b} \quad (6.)$$

Fotonu skaits (intensitāte) tiks samazināts, bet to enerģija paliks nemainīga. Lielumu μ sauc par elementa masas pavājināšanas koeficientu (cm^2/g). Masas pavājināšanas koeficientam ir liela loma kvantitatīvajā analīzē. Kā ierosinošais starojums, tā arī fluorescentais starojums tiek pavājināts paraugā. Lai varētu sasaitīt novērojamo fluorescenci un elementa koncentrāciju ir nepieciešams šo pavājināšanos ņemt vērā. Tā kā masas pavājināšanas koeficients rentgenstarojumam ir ļoti liels rentgenstarojumam ar mazu enerģiju (liela viļņa garuma), precīza vieglo elementu noteikšana ir apgrūtināta rentgenfluorescences spektrometrijā.

Pēc atoma rentgenstaru absorbcijas, atoms atrodas ierosinātā stāvoklī. Vakance, kas veidojas absorbcijas rezultātā, tiks aizpildīta ar elektronu no augstāk esošās orbitāles. Enerģiju starpība, starp orbitālēm tiks izstarota rentgenfotona veidā (sk.1.10.att.). Šo rentgenstarojumu sauc par raksturojošo, jo tā enerģija (viļņa garums) ir katram elementam atšķirīga, jo katram elementam ir savs enerģijas līmenis. Šī raksturojošā rentgenstarojuma intensitāte ir elementa koncentrācijas izpausme [20].

Jonselektīvie elektrodi. Elektrodi ir heterogēnas sistēmas, kuras satur vismaz vienu elektronvadošo un vismaz vienu jonvadošo fāzi. Starp fāzēm pastāv potenciālu difference. Tā rodas tāpēc, ka elektrodreakciju līdzsvars tiek sasniegts pēc tam, kad no vienas fāzes otrā ir pārnesti elektriskie lādiņi. *Membrānelektrods* sastāv no puscaurlaidīgas membrānas, kam vienā un otrā pusē atrodas šķīdumi. Caur membrānu vieni joni iet cauri, bet citi neiet. Jonu pārneses mehānisms membrānā var būt ļoti dažāds. Membrānai var būt noteikta lieluma poras, caur kurām mazu izmēru joni iziet cauri, bet lielu izmēru joni tiek aizturēti. Tā var būt izgatavota no materiāla, kas labi šķīdina vienu no šķīdumā esošajām vielām un tādējādi veicina šīs vielas transportu caur membrānu. Bieži vien membrānu izveido no organiska vai neorganiska jonīta, kura matrica (karkass) satur jonogēnas grupas. Šo grupu sastāvā ietilpstošos jonus var apmainīt pret citiem joniem, tā nodrošinot jonu transportu caur membrānu. Jonselektīvo elektrodu membrānas var būt veidotas no organiskiem polimēriem vai neorganiskām vielām, piemēram,

AgCl vai LaF₃. Polimērus, no kuriem veido membrānas, sauc par jonoforiem (jonu nesējiem). Tā kā membrānās esošie jonofori ir specifiski attiecībā pret noteiktiem joniem vai jonu grupām, tad membrānelektrodus sauc arī par jonoselektīviem elektrodiem. Tomēr selektivitāte nav absolūta, un bieži mērījumus ietekmē arī citi joni. Tādēļ selektivitātes raksturošanai lieto selektivitātes koeficientu k_{sel} . Ja selektivitātes koeficients ir mazs, traucējošā jona ietekme uz elektroda potenciālu ir neliela, un to var neievērot; ja turpretī selektivitātes koeficients tuvojas 1, tas nozīmē, ka traucējošais jons ietekmē elektroda potenciālu tikpat stipri kā nosakāmais, un elektrods nav selektīvs attiecībā pret šiem joniem [21,22].

UV spektrofotometrija. Metode pamatojas uz ķīmiskā savienojuma spēju absorbēt noteiktu elektromagnētiskā starojuma daļu (UV 200-380 nm, VIS 380-800). Spektrometriju var veikt UV un VIS diapazonā suspensijām, šķidrām vai gāzveida vielām. Spektrometrija mēra analizējamā parauga gaismas absorbcijas (A) vai caurlaidības (T) vērtību atkarību no gaismas viļņu garuma (λ). Grafisks attēlojums A vai T atkarībai no λ kādā noteiktā UV vai VIS gaismas garumu intervālā ir analizējamās vielas elektronu spektrs. Matemātiskā sakarība starp A un T ir sekojoša (7.):

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right);$$

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (7.)$$

kur I_0 – krītošā gaismas intensitāte, I – caur analizējamo paraugu izgājušā gaismas stara intensitāte. Analizējamā parauga absorbcija A ir proporcionālā analizējamā šķīduma koncentrācijai un šķīduma slāņa biezumam (Bēra likums) (8.):

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot b \quad (8.)$$

kur ε – molārais absorbcijas koeficients, c – analizējamā šķīduma koncentrācija, mol/L, b – vielas šķīduma slāņa biezums, cm.

Vielu kvantitatīva satura noteikšanai izmanto atbilstošās standartvielas, kuru šķīdumus pagatavo tādos pašos apstākļos un ar to pašu šķīdinātāju kā analizējamās vielas šķīdumu. Analizējamā šķīduma un standartšķīduma A vērtības mēra vienādiem šķīdumu slāņu biezumiem

pie vienādiem viļņu garumiem vienādā temperatūrā. Analizējamās vielas šķīduma koncentrāciju c_{an} , var aprēķināt pēc formulas (9.):

$$c_{an} = \frac{c_{st} \cdot A_{an}}{A_{st}} \quad (9.)$$

kur c_{st} – standartšķīduma koncentrācija, A_{an} – analizējamā šķīduma absorbcija, A_{st} – standartšķīduma absorbcija.

Analizējamā parauga pagatavošanai lieto piemērotus šķīdinātājus (piemēram, ūdeni, spirtus, hloroformu, zemākos ogļūdeņražus, ēterus, atšķaidītus sārmu vai skābju šķīdumus u.c.). Ieteicams, lai lietotā šķīdinātāja absorbcija, salīdzinot ar gaisu, analizē izmantojamā gaismas viļņu diapazonā nepārsniegtu 0,2, bet tā nedrīkst pārsniegt 0,4. Elektronu spektru vai viļņu garuma vērtības, kuras atbilst A_{max} un A_{min} vērtībām, var izmantot vielu identificēšanai. [23]

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA.

2.1. Izmantojamā aparatūra, trauki un reaģenti.

Aparatūra:

1. Automātiskais titrators DMS Titrino 716 (Nr.: 104/147) „Metrohm”, Šveice. Mērīdiapazons no -2000 mV līdz +2000 mV, mērlīdzekļa precizitāte $\pm 0,2$ mV.
2. Digitālā birete (Nr.6.1815.220), „Metrohm”, Šveice, mērlīdzekļa precizitāte $\pm 0,001$ mL.
3. Kombinētais gredzenveida sudraba elektrods (Nr.:6.0450.100), Metrohm, Šveice, temperatūras diapazons no 0°C līdz 70°C, mērīdiapazons no -2000 līdz +2000 mV.
4. Hlorīdjonselktīvais elektrods, pHoenix Electrode Co. Koncentrāciju diapazons no 1M līdz $5,0 \cdot 10^{-5}$ M, pH no 2 līdz 12, temperatūra no 0 līdz 80 °C, atkārtojamība $\pm 2\%$ (veicot kalibrēšanu katru stundu), bromīdjonu maksimālā pieļaujamā koncentrācija $3,0 \cdot 10^{-3}$ M. Paredzēts lietošanai tikai ūdens šķīdumos.
5. Spektrofotometrs UNICAM UV-2-100 Spectrometer; spraugas platums 2.0 nm. Deitērija UV lampa. UV diapazona izšķiršanas spēja ± 1 nm. VIS – volframa kvēldiega lampa ± 1 nm.
6. Waters AEŠH sistēma. Atdalīšanas modulis Waters 2695. Detektors Water 2487 Dual λ Absorbance detector. Detektora viļņa garuma novirze +0,3 nm pie viļņa garuma 204,7 un +1,0 nm pie viļņa garuma 272 nm (vērtības nedrīkst pārsniegt ± 2 nm. Standartizēšanai izmantots kofeīns. Skat. 1. pielikumu), sistēmas kopējā precizitāte 0,1%.
7. Viļņu dispersijas rentgenspektrometrs Bruker S8 TIGER. Iespējamie noteikšanas elementi no Be (4) līdz U (92). Iespēja noteikt ķīmiskos elementus 60 dažāda agregātstāvokļa paraugos vienlaicīgi vakuuma, hēlija vai gaisa atmosfērā. Rodija rentgenlampas spriegums no 20 līdz 60 kV ar soli 1 kV, strāva no 5 līdz 170 mA ar soli 1 mA; sprieguma un strāvas stabilizācija $\pm 0,0005\%$ pie tīkla sprieguma svārstībām līdz $\pm 10\%$. Datorvadāms spektrometrs; goniometra leņķa iestādīšanas precizitāte $0,0001^\circ$; temperatūras stabilitāte spektrometra kamerā vismaz $0,05^\circ$; kvantu skaitītājs līdz $2T0^6$ impulsi sekundē.

Trauki:

1. Pipetes (A klase, precizitāte $\pm 0,01$ mL, „JENA^{ef}GLAS”, Vācija)
2. 100 mL (A klase, precizitāte $\pm 0,10$ mL, „JENA^{ef}GLAS”, Vācija)

3. 50 mL (A klase, precizitāte $\pm 0,06$ mL, „JENA^{ef}GLAS”, Vācija)
4. Kvarca 1 cm kivete
5. 100 mL vārglāzes („JENA^{ef}GLAS”, Vācija)

Reaģenti:

1. Nātrija hlorīds („ACROS”, Beļģija, $\geq 99,5\%$)
2. Kālija bromīds („Merck”, Vācija, $\geq 99,5\%$)
3. Dimetilformamīds („Merck”, Vācija, $\geq 99,5\%$)
4. Tetrabutilamonija hidrogēnsulfāts („SIGMA”, Vācija, $\geq 99,5\%$)
5. Acetonitrils („Merck”, Vācija, $\geq 99,5\%$)
6. 0,1 M sudraba nitrāts („SIGMA”, Vācija, $\geq 99,5\%$)

2.2. N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar hromatogrāfisko metodi.

AEŠH apstākļi:

kolonna – Symmetry C₁₈ 4,6x150 mm (5 μm);

kolonnas temperatūra – 30 °C;

kustīga fāze – šķīdumu A un B maisījums tilpumu attiecībā 85:15;

A. 1% tetrabutilamonija hidrogēnsulfāta šķīdums;

B. Acetonitrils;

plūsmas ātrums – 1,0 mL/min;

detektora viļņa garums – 275 nm;

ievadīšanas tilpums – 10 μm;

analīzes ilgums – 15 min.

AEŠH iekārtas kalibrēšana un pārbaude tiek veikta reizi gadā. Pielikumā 4.1. – 4.2. ir doti iekārtas kalibrēšanas rezultāti un iekārtu raksturojošie lielumi.

Šķīdumu pagatavošana:

Šķīdums A. 1% tetrabutilamonija hidrogēnsulfāta šķīdums. 10 g tetrabutilamonija hidrogēnsulfāta (C₁₆H₃₇NO₄S) izšķīdina 1000 mL attīrīta ūdens. Filtrē caur 0.22 μm filtru.

Šķīdināšanas vide. Dimetilformamīds (HCON(CH₃)₂).

Analizējamais šķīdums. Precīzi nosvērtus aptuveni 12,5 mg analizējamā parauga 25 mL mērkolbā izšķīdina šķīdināšanas vidē, uzpilda kolbu līdz mērzīmei, sajauc.

Standartšķīdums. Precīzi nosvērtus, aptuveni 12,5 mg N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīda uzņēmuma standartvielas,

25 mL mērkolbā izšķīdina šķīdināšanas vidē, uzpilda kolbu ar to pašu šķīdinātāju līdz mērzīmei, sajauc. Pagatavotie šķīdumi ir stabili 24 stundas.

Analīzes gaita un aprēķini.

Paraugu ievadīšanas secība:

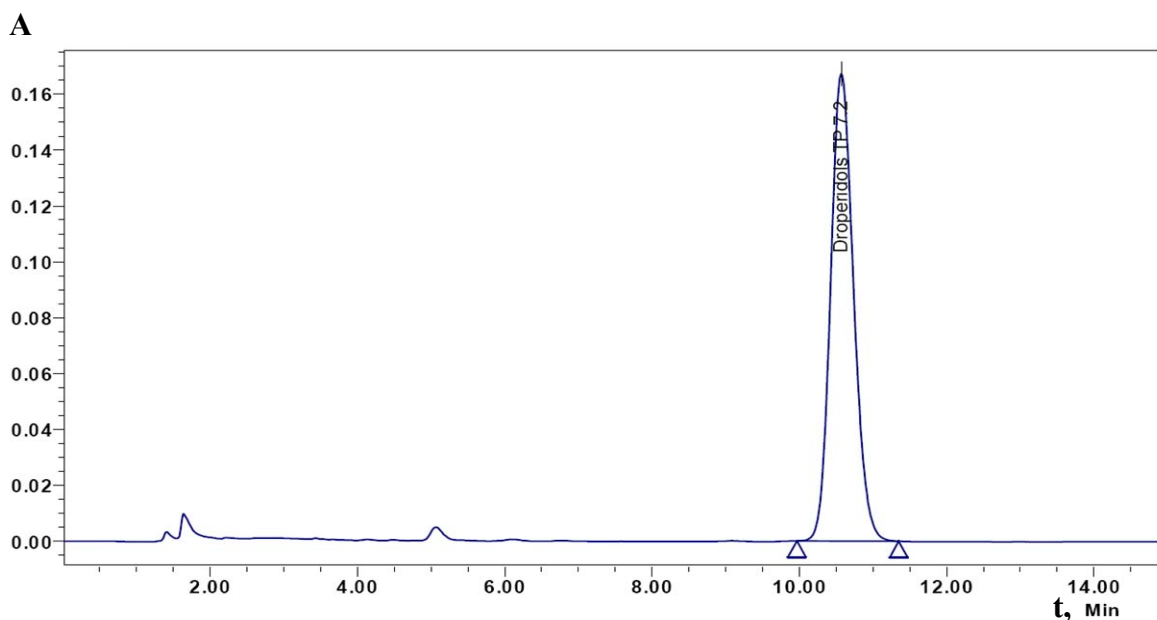
- 10 μL šķīdināšanas vide;
- 10 μL standartšķīdums;
- 10 μL analizējamais šķīdums un pieraksta hromatogrammas.

Droperidola kvantitatīvo saturu (X), procentos, aprēķina pēc formulas (10.):

$$X = \frac{S_{an} \cdot m_{st} \cdot C}{S_{st} \cdot m_{an}} \quad (10.)$$

kur, S_{an} – pamatsmailes laukums analizējamā šķīduma hromatogrammā; S_{st} - *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda smailes laukums standatršķīduma hromatogrammā; m_{an} – analizējamās vielas iesvars, mg; m_{st} - *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda uzņēmuma standartvielas iesvars, mg; C - *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda uzņēmuma standartvielas kvantitatīvais saturs, % (95,0%).

Rezultātā iegūst hromatogrammu, kas ir parādīs 2.1. attēlā.



2.1. att. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda hromatogramma

No šīs hromatogrammas iegūtie dati ir parādīti 2.1. tabulā:

2.1. tabula

Hromatogrāfiskā analizē iegūtie dati

Izdalīšanas laiks (min)	Smailes laukums	Laukums %	Augstums	Daudzums	Mērvienības	Simetrijas faktors
10,571	3619434	100	167336	1275.85	%	1.14

Daudzums tiek uzrādīts procentos no visa parauga masas un tiek aprēķināts pēc jau augstāk minētās formulas (10). Dotajā piemērā ir parādīta standartvielas hromatogramma, tāpēc rezultāts, kas ir aprēķināts pēc dotās formulas ir relatīvs un pieņem kā 100%. Visus hromatogrāfijas datus un izanalizētus paraugus var apskatīt pielikumā 1. dotajā izdrukā.

2.3. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar sedimentrisko titrēšanas metodi.

0,1 M sudraba nitrāta šķīduma pagatavošana. 17,0 g sudraba nitrāta izšķīdina ūdenī un atšķaida ar ūdeni līdz 1000 mL tilpumam.

Faktora noteikšana. 100 mg nātrija hlorīda ar precizitāti 0,1 mg izšķīdina 30 mL ūdens un potenciometriski titrē ar pagatavoto sudraba nitrāta šķīdumu. Faktoru aprēķina pēc vienādojuma (11.):

$$f = \frac{1000 \cdot m_{NaCl}}{M_{st} \cdot V_{AgNO_3} \cdot c} \quad (11.)$$

kur, m_{NaCl} ir iesvara masa (g), un V ir izlietotā sudraba nitrāta tilpums (mL), M_{st} – standartvielas molmasa ($M_{NaCl}=58,44$ g/mol), c – sudraba nitrāta šķīduma molārā koncentrācija (mol/L).

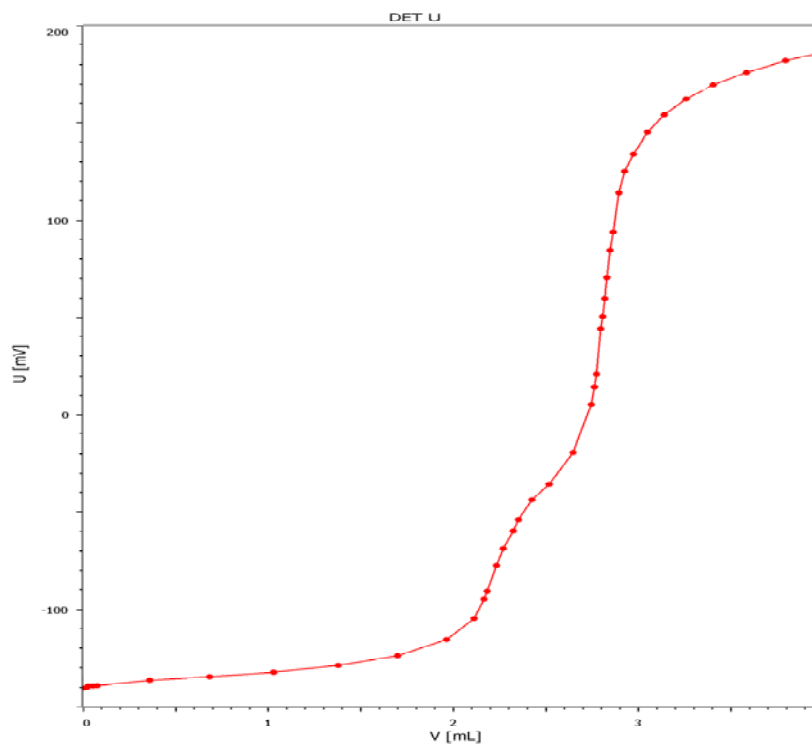
Analīzes gaita. 100 mL vārglāzē precīzi iesver ar atsvēršanas metodi aptuveni 40 mg pētāmās vielas un izšķīdina 50 mL ūdens. Iegūto šķīdumu potenciometriski titrē ar 0,1M sudraba nitrāta šķīdumu.

Aprēķini. Hlorīdu saturu pētāmā paraugā var aprēķināt pēc vienādojuma (12.):

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \cdot f \cdot c_{AgNO_3} \cdot M_{Cl^-} \cdot 100 \cdot 100}{m_p \cdot 1000 \cdot (100 - z)} = \frac{V_{AgNO_3} \cdot f \cdot c_{AgNO_3} \cdot M_{Cl^-} \cdot 10}{m_p \cdot (100 - z)} \quad (12.)$$

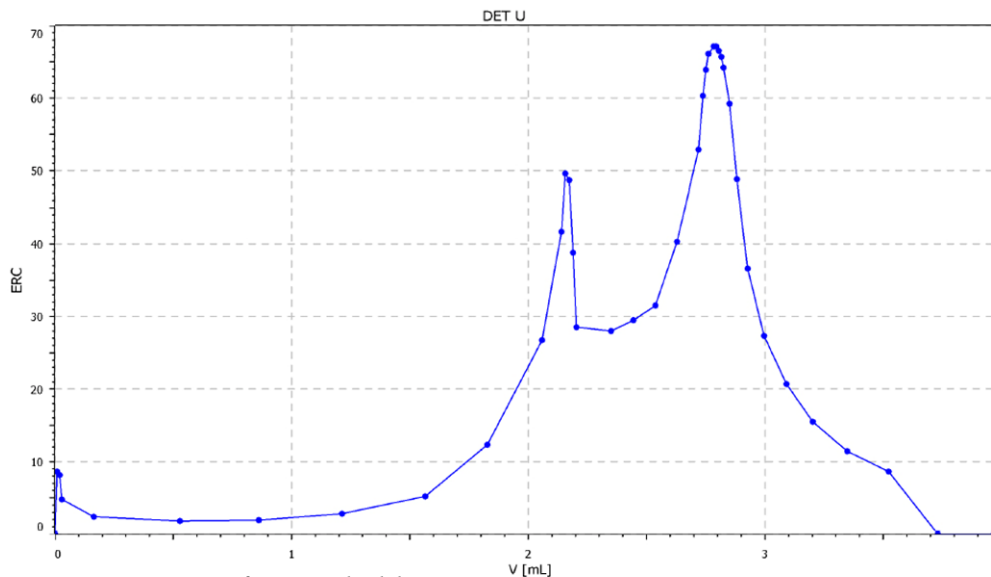
kur z – vielas masas zudumi žāvējot.

Potenciometriski titrējot iegūst līkni, kas parādīta 2.2. attēlā.



2.2. att. Potenciometriskās titrēšanas līkne

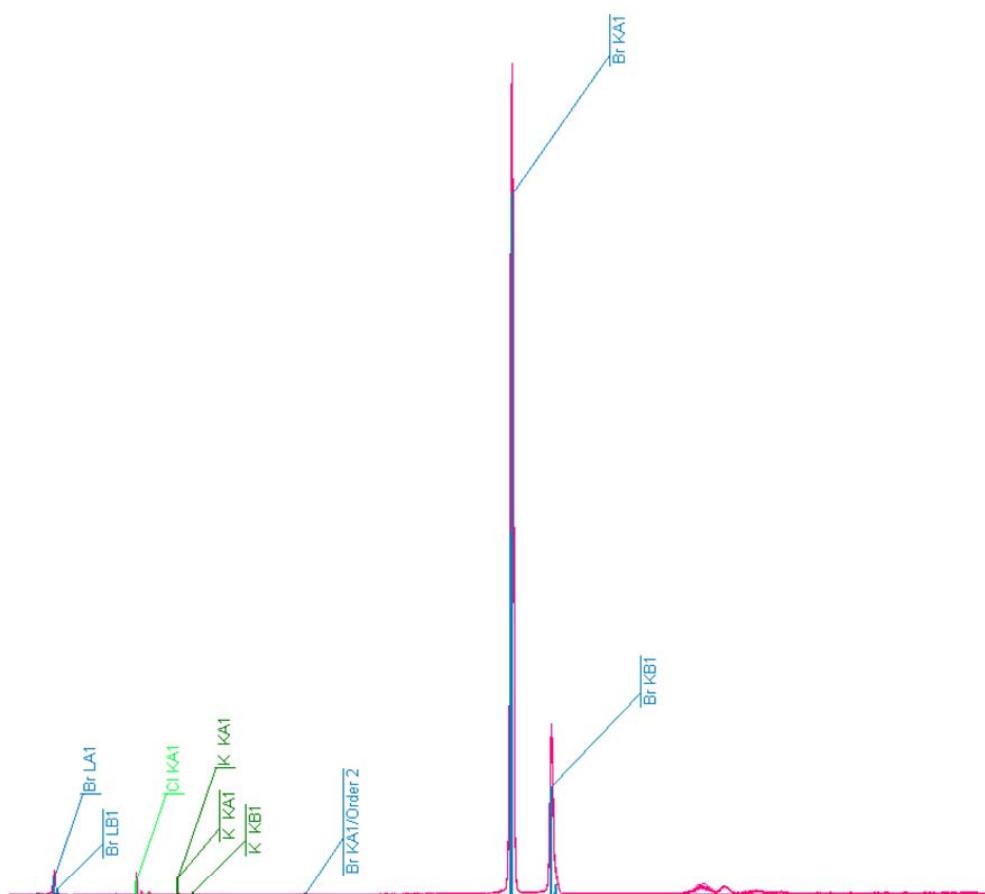
No potenciometriskās titrēšanas līknes iegūst diferenciālo līkni (sk. 2.3. att.) un nosaka ekvivalences punktus.



2.3. att. Diferenciālā līkne

2.4. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar viļņu dispersija rentgespektrometrijas metodi.

Analīzes gaita. No *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda parauga pagatavo tableti, izmantojot presi un ievieto aprāta paraugu nodalījumā. Parauga ievietošana analīžu kamerā, spektra iegūšana un datu apstrāde notiek pilnīgi automatizētā režīmā. Tiek iegūts attiecīgais spektrs, kas ir parādīts 2.4. attēlā. Analīžu beigās datorvadāmā programmā ieraksta matricu un tās procentuālu saturu. Aparāts pārrēķina iegūtos rezultātus, jau ņemot vērā elementu matricu.



2.4.att. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda viļņu dispersijas rentgenspektra daļa

Aprēķini. Apskatot *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda sintēzes reakciju vienādojums var secināt, ka sistēmā jāizpildās sekojošām vienādojumam:

$$n_{K^+} + n_0 = n_{Cl^-} + n_{Br^-} \quad (13.)$$

kur n_0 ir *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija katjons (matrica). 2.2. tabulā ir aprēķinātas šo jonu molmasas

2.2. tabula

Jonu molmasas

Katjons	Molmasa g/mol
$M(C_{24}H_{23}FN_3O_3)^-$	420,5
$M(K^+)=$	39,1
$M(Br^-)=$	79,9
$M(Cl^-)=$	35,5

Ievērojot šos datus, vienādojumu var pārrakstīt sekojošā veidā (14.):

$$\frac{w_{K^+} \%}{M_{K^+}} + \frac{w_{n_0} \%}{M_{n_0}} = \frac{w_{Cl^-} \%}{M_{Cl^-}} + \frac{w_{Br^-} \%}{M_{Br^-}} \quad (14.)$$

Izmantojot *Microsoft Office Excel* programmu, sastāda algoritmu, kas aprēķina šo vienādojumu un atliek uz koordinātu plaknes punktu. Pa *x* asi tiek atlikts *w*%, pa *y* vielas daudzums molos. Rentgenspektrometra vadības programmā ievada matricas *w*% lielumu un programma automātiski pārrēķina visu elementu saturu paraugā. Iegūtus datus ievada Excel sastādītā algoritmā un uz grafika tiek atlikts punkts (sk. 2.5. att.). Jācenšas atrast tādu matricas *w*% lielumu, kas dotu punktu pēc iespējas tuvāk *x* asij. Atrod vienu punktu virs *x* ass, vienu zem *x* ass. Starp šiem diviem punktiem novelk taisni un no taisnes vienādojuma aprēķina taisnes krustošanas punktu ar *x* asi. Iegūto *w*% lielumu vēlreiz ievada rentgenspektrometra vadības programmā un tas pēdējo reizi pārrēķina analīzes rezultātu. Iegūta matricas masas daļa ir vienāda ar *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija masas daļu paraugā.

2.5. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar UV spektrofotometriju.

Spektrofotometra kalibrēšana. Absorbcijas skalas pareizības pārbaude tiek veikta ne retāk kā vienu reizi 3 mēnešos. Pārbaudei pagatavo iepriekš izžāvēta 130 °C temperatūrā līdz

pastāvīgai masai 57,0-63,0 mg kālija dihromāta ($K_2Cr_2O_7$, kv. sat. $\geq 99,5\%$) šķīdumu 1000,0 mL 0,005M sērskābes šķīduma un veic absorbcijas mērījumus 1 cm biežam šķīduma slānim pie viļņu garumiem 235 nm, 257 nm, 313 nm un 350 nm, par salīdzināšanas šķīdumu lietojot 0,005M sērskābes šķīdumu. Aprēķina īpatnējās absorbcijas $A_{1cm}^{1\%}$ vērtības pie attiecīgajiem viļņu garumiem pēc formulas (15.):

$$A_{1cm}^{1\%} = \frac{1000 \cdot A}{m} \quad (15.)$$

kur A – $K_2Cr_2O_7$ šķīduma absorbcija pie dotajiem viļņu garumiem, m - $K_2Cr_2O_7$ iesvars, mg. Iegūtās vērtības salīdzina ar 2.3. tabulā dotajām vērtībām. $A_{1cm}^{1\%}$ pieļaujamās vērtības ir aprēķinātas, ņemot vērā, ka absorbcijas novirze nedrīkst pārsniegt $\pm 0,01$.

2.3. tabula

Absorbcijas skalas pareizības pārbaude.

λ , nm	$A_{1cm}^{1\%}$	A	Pieļaujamās $A_{1cm}^{1\%}$ robežas	Iegūtās $A_{1cm}^{1\%}$ vērtības
235	124,5	0,750	122,9-126,2	125,5
257	144,5	0,871	142,8-146,2	145,6
313	48,6	0,299	47,0-50,3	50,0
350	107,3	0,643	105,6-109,0	107,5

Analīzes gaita. Precīzi nosvērtus aptuveni 40 mg parauga mērkolbā izšķīdina 100 mL ūdens. No pagatavotā šķīduma 50 mL mērkolbā atšķaida 5 mL un uzņem UV spektru no 190 līdz 400 nm viļņu garumu diapazonā. Aprēķinos izmanto absorbcijas maksimumu pie viļņa garuma 267 nm.

N-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīda masas daļu paraugā aprēķina pēc formulas (16.):

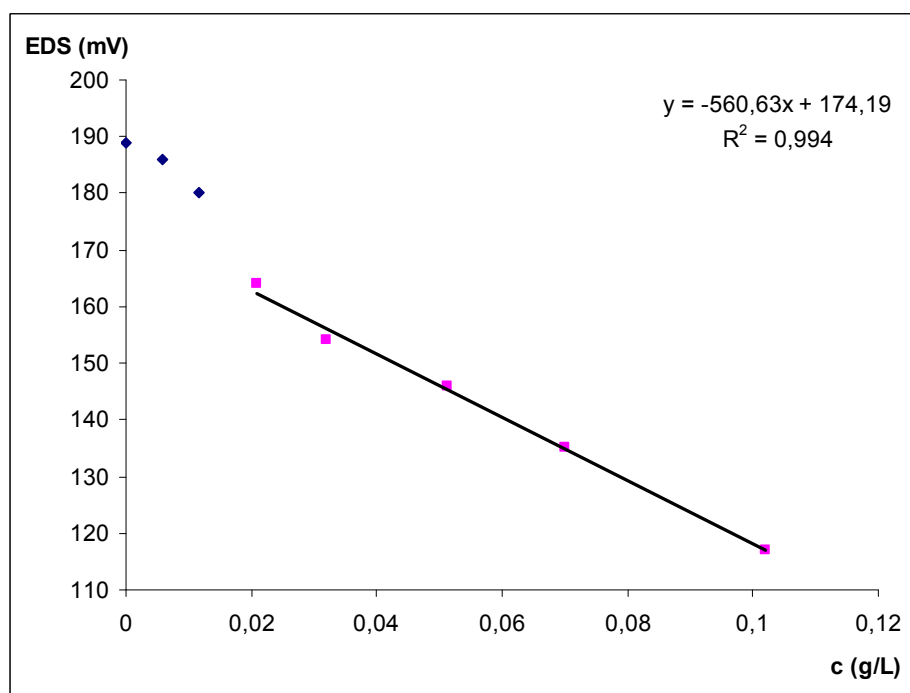
$$w\% = \frac{W \cdot A_{st} m_p}{m_{st} A_p} \quad (16.)$$

kur W – *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīda standarta parauga masas daļa (95,0%, noteikta ar hromatogrāfijas metodi), A_{st} –

standartparauga absorbcija, m_{st} – standartparauga masa, m_p – analizējamā parauga masa, A_p – analizējamā parauga absorbcija. Paraugu absorbcijas spektri ir pievienoti 6.pielikumā.

2.5. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar jonselektīva elektroda palīdzību.

Analīzes gaita. Pagatavo NaCl standartšķīdumus ar koncentrācijām 0; 0,0059; 0,0115; 0,0210; 0,0320; 0,0512; 0,0701; 0,1021 g/L, kas attiecīgi atbilst 0; 0,101; 0,197; 0,359; 0,548; 0,876; 1,2; 1,747 mmol/L un uzņem kalibrēšanas grafiku (sk. 2.5. att.)



2.5 att. Jonselektīva elektroda standartizēšanas grafiks

Kā redzams no grafika pie koncentrācijām, kas ir zemākas par 0,359 mmol/L zūd grafika linearitāte, tāpēc mērījumi ir jāveic koncentrāciju diapazonā no 0,359 mmol/L līdz 1,747 mmol/L. Hlorīdjonu masas koncentrāciju aprēķina pēc vienādojuma (17.):

$$x = \frac{y + 174,19}{560,63} \quad (17.)$$

kur x – ir hlorīdjonu masas koncentrācija paraugā; y – ir EDS (mV) attiecīgajā paraugā. N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda masas daļu var aprēķināt pēc vienādojuma (18.):

$$X = \frac{x \cdot M_0}{M_{Cl} \cdot m_p} \cdot 100 \quad (18.)$$

kur M_0 - N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda molmasa, M_{Cl} – hlorīdiona molmasa, m_p – parauga masa.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS.

3.1. N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar hromatogrāfisko metodi.

Hromatografijā iegūtie dati un spektri atrodas 2.-3. pielikumā. Tabulā 3.1. parādīta apkopota informācija par N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda kvantitatīvā satura analīzēm.

3.1. tabula

Hromatogrāfiskās analīzes rezultāti

Sērijas Nr.	Masas zudumi žāvējot %	kvantitatīvais saturs %	W I (%)	W II (%)	W _{vid} , %	S _n , %
2006. gads						
02_06	0,22	88,3	114,9	111,6	113,25	0,99
04_06	0,16	65,3	91,4	88,8	90,1	0,99
06_06	0,06	97,1	91,5	88,9	90,2	0,99
2007. gads						
10_07	0,03	97,2	114,3	111,0	112,65	0,99
11_07	0,05	98,5	95,6	92,8	94,2	0,99
12_07	0,09	97,7	104,1	101,1	102,6	0,99
2008. gads						
01_08	0	108,7	113,1	109,8	111,45	0,99
04_08	0,13	111,4	103,1	100,1	101,6	0,99
07_08	0,49	64,8	106,7	103,6	105,15	0,99

Kā redzams, ir liela atšķirība starp jauniem (Pārkontrole I, Pārkontrole II) un veciem (2006., 2007. un 2008. gadi) rezultātiem. Rezultāti atšķiras no -6,9 līdz +40 %. Pie tam starp rezultātiem

nav nekādas proporcionālas sakarības, kuras rezultātā datu nesakrītību varētu norakstīt uz sistemātisku kļūdu.

Vienīgais variants, kā varētu izskaidrot šādu rezultātu izkliedi ir bieža standartparaugu maiņa tā neliela derīguma termiņa dēļ. Tā kā hromatogrāfija ir salīdzināšanas analīzes metode un droperidola sintēzes starpstadijas *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda standarta nav, tad analīžu veikšanai izmanto šīs pašas starpstadijas vidējo paraugu, pret kuru salīdzina pārējos paraugus. Protams, šādiem standartiem kvantitatīvais saturs nav un nevar būt nemainīgs. Tas ir tieši atkarīgs no sintēzes apstākļiem un no tā, cik daudz vielas izreaģēja dotajos apstākļos (reakcijas iznākums).

3.2. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar sedimentrisko titrēšanas metodi.

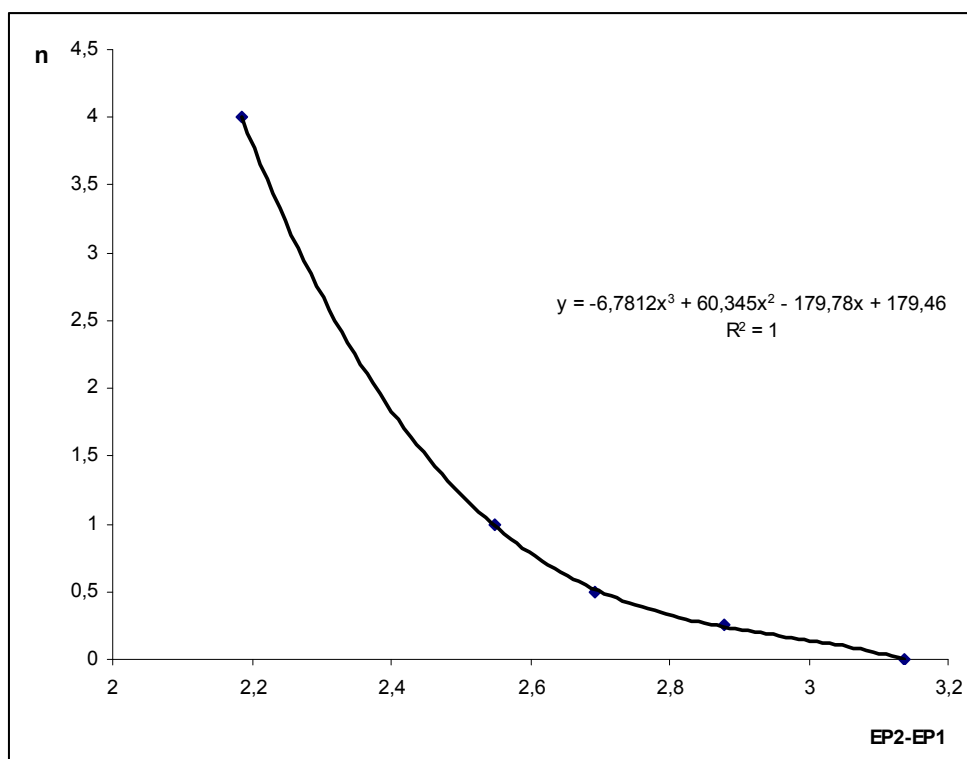
Titrēšanas līknes, kā arī diferenciālās līknes var apskatīt 4 pielikumā. Kā redzams, titrējot *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda paraugu parādās divi lēcieni – divi ekvivalences punkti. Šāds rezultāts apgrūtina ne tikai rēķināšanu, bet arī pareizā lēciena noteikšanu. No grafikiem ļoti labi redzams, ka palielinoties bromīdjonu koncentrācijai, nobīdās arī ekvivalences punkti uz labo pusi. Vienīgais variants šajā gadījumā saglabāt kaut kādu sakarību būs tad, ja attālums starp diviem ekvivalences punktiem paliks nemainīgs. Tas arī raksturo un ļaus aprēķināt hlorīdjonu koncentrāciju šķīdumā. Tāpēc tika pagatavots hlorīdjonu standartšķīdums, ar nolūku pārbaudīt titrēšanu, pievienojot dažādas bromīdjonu koncentrācijai. Titrēšanas līknes, kas tika uzņemtas, to diferenciālās līknes, kā arī titrēšanas aparāta atskaite ir atrodamas 4. pielikumā. Lai pārbaudītu bromīdjonu ietekmi uz argentometrisko hlorīdjonu titrēšanu tika sagatavoti 4 paraugi, katrs ar diviem atkārtojumiem. Katram paraugam pievienoja noteiktu zināmu bromīdjonu koncentrāciju. Bromīdjonu koncentrāciju palielināja molārā attiecībā pret hlorīdjonu daudzumu no nulles, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 4.

3.2. tabula parāda hlorīdjonu ekvivalences punkta tilpuma nobīdi šķīdumā bromīdjonu klātienē:

Ekvivalences punktu nobīde atkarībā no Br⁻ koncentrācijas šķīdumā

$\frac{n_{Br^-}}{n_{Cl^-}}$	0		0,25		0,50		1,00		4,00
	I	II	I	II	I	II	I	II	I
EP1 (mL)	3,1371	3,1333	1,0641	1,0853	2,0418	2,016	3,7218	3,8579	8,8153
EP2 (mL)			3,9428	3,9352	4,7355	4,7261	6,2696	6,3219	11,0009
EP2-EP1 (mL)			2,8787	2,8499	2,6937	2,7101	2,5478	2,464	2,1856

Šīs nobīdes grafiskais attēlojums ir parādīts 3.1. attēlā:



3.1. att. Bromīdjonu ietekme uz ekvivalences punkta nobīdi.

Kā redzams 3.1. attēlā šī sakarība nav lineāra. Tas nozīmē, ka dotajos apstākļos izgulsnēšanas reakcijas nav pietiekoši selektīva. Jebkurā no diviem ekvivalences punktiem tuvumā pastāv iespēja, ka titrējas gan viens, gan otrs jons. Tas savukārt vairs neļauj pareizi aprēķināt atsevišķi katra jona daudzumu šķīdumā.

3.3. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar viļņu dispersija rentgenspektrometrijas metodi

Visi dati, kas iegūti ar viļņu dispersijas rentgenspektrometrijas palīdzību (spektrs un tabulas) ir parādīti 5. pielikumā. Teorētiski, iegūtiem rezultātiem jābūt ticamiem, jo metode balstās uz tiešo elementanalīzi un metodes izšķiršanas spējas ir augstas. Bet 3.3. tabula praktiski pārbaudīt izvirzītas hipotēzes patiesumu nav iespējams, jo visprecīzākā analītiskā metode – potenciometriskā titrēšana, nav spējusi atrisināt doto uzdevumu un patiesais elementu (īpaši interesējošo hlorīdu) daudzums tā arī palika nezināms. Tomēr, kā redzams no tabulas 3.3. kurā ir apkopoti visi rezultāti, neviens no paraugu kopējā % daudzuma nav lielāks par 102% (parasti šādos mērījumos pieņemtai novirzei kvantitatīvā satura noteikšanā nevajadzētu pārsniegt ±2%).

Viļņu dispersijas rentgenfluorescences analīzē iegūtie dati

Parauga Nr	Summa, %	Matricas korekcija C ₂₄ H ₂₃ O ₃ N ₃ F	Br, %	Cl, %	K, %	S, %	C ₂₄ H ₂₃ O ₃ N ₃ FBr, %
02_06	101,20	87,02	6,32	6,10	1,74	0,03	85,98
04_06	84,50	67,63	7,72	3,62	2,76	0,14	51,02
06_06	101,40	84,15	8,66	5,75	2,64	0,16	81,05
01_08	92,10	76,07	8,39	5,00	2,53	0,03	70,47
04_08	96,20	76,58	8,74	5,56	3,90	0,07	78,37
07_08	99,30	80,54	8,05	6,69	3,82	0,15	94,30
10_07	95,70	76,65	8,75	5,55	3,73	0,10	78,23
11_07	101,80	83,66	8,96	5,89	3,10	0,14	83,02
12_07	99,40	80,73	9,08	5,94	3,48	0,08	83,72
USTD	99,80	81,15	8,93	6,03	3,47	0,06	84,99

Kā redzams to tabulas, neviens *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda daudzums vairs nepārsniedz 100 %. Skaidrs, ka ne viss iegūtais daudzums ir tieši bromīdsāls, jo sistēmā pastāv līdzsvars. Tas nozīmē, ka daļa

produkta ir arī hlorīdu sāls veidā. Katrā gadījumā, lai droši atbildēt uz jautājumu, vai šī metode ir piemērota *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšanai ir jāuzkrāj statistiskie dati un jāveic metodes validācija. Tā kā šī metode ir ātra, efektīva un praktiski pilnīgi automatizēta, tā varētu būt ideāla ekspresanalīžu veikšanai ražošanas apstākļos.

3.4. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar UV spektrofotometriju.

Absorbcijas spektri, kas tika iegūti analīzes rezultātā ir doti 6 pielikumā. 3.4. tabulā apkopoti spektrofotometrijā iegūtie rezultāti.

3.4. tabula

Pētāmās vielas masas daļa paraugos

	m g	A	w% 1	w% 2	Vidējais (%)	Hromatogrāfijas rezultāts (%)	C ₂₄ H ₂₃ O ₃ N ₃ FBr (%) rentgenspektrometrija
Standarts	0,03998	0,731	95,00	95,00			
Standarts	0,03930	0,711	95,00	95,00			
02_06	0,04066	1,005	69,53	70,27	70,50	113,25	86,10
02_06	0,04152	1,009	70,72	71,48			
04_06	0,03980	0,688	99,42	100,48	98,27	90,10	51,10
04_06	0,04092	0,732	96,08	97,10			
06_06	0,04029	0,682	101,53	102,62	98,35	90,20	81,16
06_06	0,04036	0,737	94,12	95,12			
10_07	0,04157	0,806	88,64	89,59	88,47	112,65	78,34
10_07	0,04082	0,803	87,37	88,30			
11_07	0,04044	0,783	88,77	89,71	89,46	94,20	83,14
11_07	0,04106	0,791	89,22	90,17			
12_07	0,04127	0,794	89,33	90,28	92,32	102,60	83,84
12_07	0,04127	0,752	94,32	95,33			
01_08	0,04042	0,872	79,67	80,52	78,75	111,45	70,57
01_08	0,04046	0,903	77,01	77,83			
04_08	0,03988	0,822	83,38	84,27	84,71	101,60	78,48
04_08	0,04191	0,846	85,14	86,05			
07_08	0,04115	0,719	98,37	99,41	98,24	105,15	94,43
07_08	0,02570	0,455	97,08	98,11			

Kā redzams no dotās tabulas, rezultātu izkliede starp trijām metodēm ir ļoti liela. Tomēr jāatzīst, ka rezultāti, kas iegūti ar viļņu dispersijas rentgenspektrometrijas un ar ultravioletās spektrometrijas palīdzību saskan savā starpā labāk, nekā katra atsevišķi ar rezultātiem, kas iegūti ar AESH palīdzību.

3.6. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar jonselektīva elektroda palīdzību.

Hlorīdjonu selektīvā elektroda pasē dots maksimāli pieļaujamā bromīdu jonu koncentrācija šķīdumā, kas vēl netraucē hlorīdu jonu noteikšanai. Maksimāli pieļaujamā bromīdjonu koncentrācija ir $3,0 \cdot 10^{-3} \text{M}$, tāpēc tika uzreiz pārbaudīta reāla bromīdjonu ietekme uz mērījumu rezultātu. Pie pagatavotiem dažādās koncentrācijas standartšķīdumiem pakāpeniski pielika klāt zināmu bromīdjonu daudzumu, un mērīja EDS izmaiņas. Bromīdjonu koncentrācija pagatavotajā šķīdumā ir 0,25 M.

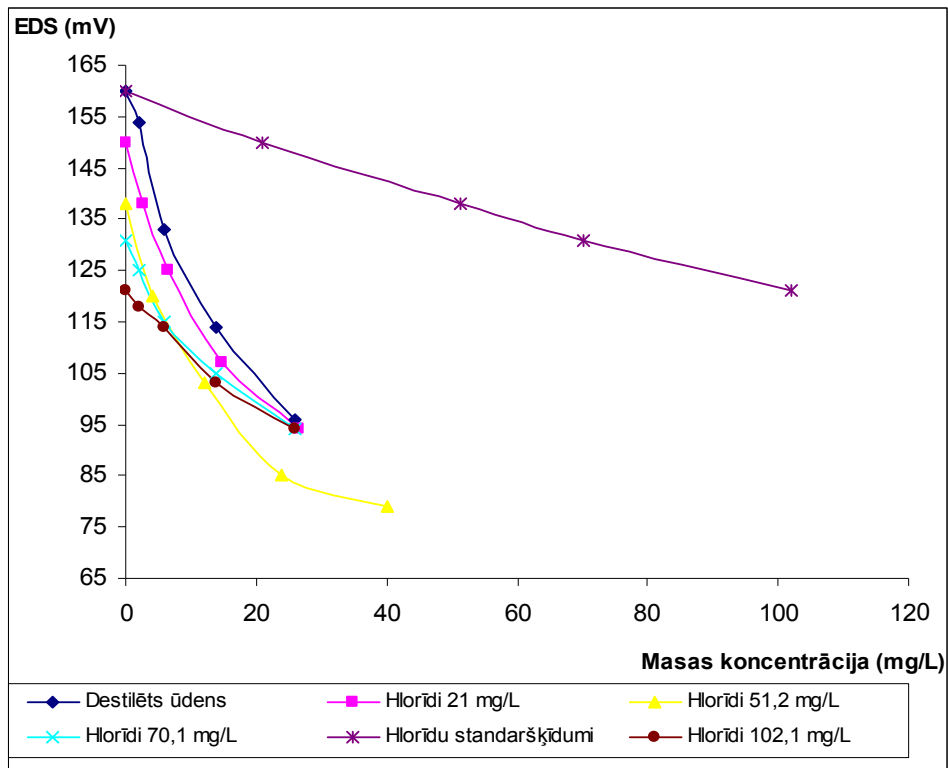
Kā redzams no 3.5. tabulas bromīdjonu pat mazās koncentrācijās stipri ietekmē uz jomometra EDS.

3.5. tabula

EDS maiņa atkarībā no bromīdjonu koncentrācijas

Dest. Ūdens		X(Cl ⁻) 21 mg/L		X(Cl ⁻) 51,2 mg/L		X(Cl ⁻) 70,1 mg/L		X(Cl ⁻) 102,1 mg/L	
X(Br ⁻) mg/L	EDS mV	X(Br ⁻) mg/L	EDS mV	X(Br ⁻) mg/L	EDS mV	X(Br ⁻) mg/L	EDS mV	X(Br ⁻) mg/L	EDS mV
0	160	0	150	0	138	0	131	0	121
0,002	154	0,0026	138	0,004	120	0,002	125	0,002	118
0,006	133	0,0066	125	0,012	103	0,006	115	0,006	114
0,014	114	0,0146	107	0,024	85	0,014	105	0,014	103
0,026	96	0,0266	94	0,04	79	0,026	94	0,026	94

Ļoti krasi EDS maiņu var redzēt grafikā (sk. 3.2.att). Pie tam EDS maiņa nenotiek lineāri. Tas, savukārt, nozīmē, ka lietot doto jonselektīvo elektrodu hlorīdjonu koncentrācijas noteikšanai, ja šķīdumā atrodas bromīdjonu, nav iespējams.



3.2. att. EDS maiņa atkarībā no bromīdjonu koncentrācijas hlorīdjonu klātienē.

SECINĀJUMI

1. Netiešā N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana pēc hlorīdjoniem ar hlorīdu jonselektīvo elektrodu nav iespējama, bromīdjonu lielas ietekmes uz EDS dēļ. Selektivitāte nav apmierinoša.
2. Netiešā N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana pēc hlorīdjoniem izmantojot argentometrisko titrēšanas metodi nedod iespēju veikt kvantitatīvā satura analīzi, jo bromīdi stipri ietekmē uz ekvivalences punktu nobīdi, kas savukār neļauj noteikt atsevišķi hlorīdjonu daudzumu paraugā.
3. Tiešā N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar hromatogrāfijas palīdzību nedod rezultātu atgūstamību kvalitatīva standarta trūkuma dēļ.
4. Tiešā N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar UV spektrometrijas palīdzību sniez rezultātus salīdzināmus ar hromotogrāfijā iegūtajiem datiem, bet tie tā pat kā hromotogrāfijas rezultāti ir ļoti atkarīgi no kvalitatīva standarta, kura šobrīd nav.
5. Veicot validācijas procedūru, ir iespējams izmantot UV spektrometrijas metodi tiešai N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšanai.
6. Netiešā N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšana ar viļņu dispersijas rentgenspektrometra palīdzību dod rezultātus salīdzināmus ar hromotogrāfiskās un UV spektrometriskās metodžu rezultātiem.
7. Precīzakajai analīžu veikšanai ar viļņu dispersijas rentgenspektrometa palīdzību ir nepieciešama standartviela, kuras šobrīd nav.
8. Veicot viļņu dispersijas rentgenspektrometriskās metodes validāciju ir iespējams to izmantot N -[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oksobenzimidazolinil-1'')piridīnija bromīda noteikšanai.
9. Pareizu analīžu veikšanai ir nepieciešams iegūt tīru vielu, ko pieņemt kā standartu.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. *Марченко С. И., Сочинская Т. В., Протункевич О. О.* Технология лекарственных форм и галеновых препаратов. Конспект лекций. ОНПУ Химко-технологический факультет, Одесса, 2002, 72 стр.
2. *Перцев И. М., Зупанец И. А., Шевченко Л. Д.* Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Т.1. Харьков, УкрФА, 1999, 460 стр.
3. *Перцев И. М., Зупанец И. А., Шевченко Л. Д.* Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Т.2. Харьков, УкрФА, 1999, 442 стр.
4. *Viļa T.* Mildronāta kapsulu un aktīvās vielas ražošanas starpstadiju kontroles metožu izstrāde un validācija. Bakalaura darbs. LU Kīmijas fakultāte, Rīga, 2004, 54 lpp.
5. Kvalitātes specifikācija. Droperidols. PAS „Grindeks”, SPS9.011.184/01L, 2006, 2 lpp.
6. Kvalitātes specifikācija. Droperidols 0,25 šķīdums injekcijām. PAS „Grindeks”, MPF7.011.062/1.3.K, 2001, 25 lpp.
7. European Pharmacopoeia 4. Germany, Council of Europe, Strasbourg, 2001, 2170-2170a.
8. *Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., Еникеева Н. Б., Овасянн Ю. А.* Лечение гипертонических кризов дроперидолом. Клинемед., 1978. **10**. с. 25-29.
9. *Германе С. К.* Дроперидол – средство для нейролептанальгезии и для купирования гипертонических кризов. Хим.фарм., 1978, **6**, с. 146 – 149.
10. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. Т1. 12 изд. Москва, Медицина, 1998, 736 с.
11. Kvalitātes specifikācija. Droperidols (EF). PAS „Grindeks”, SpecAPI000338/3, 2008, 3 lpp.
12. Drošības datu lapa. Droperidols. PAS „Grindeks”, DDL-D9/3, 2007, 4 lpp.
13. Kvalitātes specifikācija. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oxobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīds. PAS „Grindeks”, SpecAPI000252/2, 2007, 2 lpp.
14. Drošības datu lapa. *N*-[4-(4'-Fluorfenil)-4,4-etilendioksibutil]-4-(2''-oxobenzimidazolīnīl-1'')piridīnija bromīds. PAS „Grindeks”, DDL-D2/2, 2007, 4 lpp.
15. *Mekšs. P.* Hromatografija. AEŠH teorētiskie pamati. Rīga, LU Kīmijas fakultāte, 2005, 22 lpp
16. *Царев Н.И., Царев В.И., Катраков И.Б.* Практическая газовая хроматография. Барнаул, Алтайский государственный университет, 2000, 156 с.
17. *Логутов В.И.* Детекторы для газовых хроматографов «Цвет-500М». Дзержинск, 1990, 27 с.
18. *Баффингтон Р., Уилсон М.* Детекторы для газовой хроматографии: Пер с англ./ Под ред. В.Г. Березкина. -Москва: Мир, 1993. - 80 с.

19. Кельнер Р., Мерме Ж.-М., Отто М., Видмер Г.М. Аналитическая химия. Проблемы и подходы. Т.1., Москва, Мир, АСТ, 2004, 608 с.
20. Кельнер Р., Мерме Ж.-М., Отто М., Видмер Г.М. Аналитическая химия. Проблемы и подходы. Т.2., Москва, Мир, АСТ, 2004, 726 с.
21. Ģībietis J., Pastare Silvija. Analītiskā ķīmija I. Lekciju materiāli.[tiešsaiste] Rīga, LU Ķīmijas fakultāte. [atsauce 09.06.2008.] pieejams internētā
http://estudijas.lu.lv/file.php/771/Lekcijas/A1_15.pdf
22. Корыта И., Штулик К. Ионно-селективные электроды. Москва, Мир, 1989, 268 с.
23. Standartpriekšraksts. Spektrofotometrija ultravioletā un redzamā spektra rajonā. PAS „Grindeks”, QQI0.F07.030/03L, 2006, 33.lpp.

PIELIKUMI

Bakalaura darbs „Aktīvas farmaceitiskas vielas „Droperidol” starpprodukta analītiskā izpēte” izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Antons Vdovičenko

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: dr. ķīm., prof. Arturs Vīksna

Recenzents: dr. ķīm. asoc. prof. Silvija Pastere

Darbs iesniegts LU Ķīmijas fakultātē

Sekretāre: Vija Gutāne

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē

03.06.2009. prot. Nr. , vērtējums

Komisijas sekretāre: lektore Zenta Balcerbule