

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ, ОРГАНІЧНОЇ ТА БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ

(Блок 1. Ідентифікація та визначення доброякісності АФІ)

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для практичних занять студентів III-VI курсів II фармацевтичного факультету
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Запоріжжя
2024

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № 3 від 22.02.2024 р.)*

Колектив авторів:

Л. І. Кучеренко – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

О. В. Хромильова – доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

О. О. Портна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

Г. Р. Німенко – кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ;

С. О. Борсук – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ.

Рецензенти:

С. О. Васюк - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної хімії ЗДМФУ;

С. Д. Тржецинський - доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМФУ.

Ф24 **Фармацевтичний аналіз (Блок 1. Ідентифікація та визначення доброякісності АФІ):** навчальний посібник для практичних занять студентів III-VI курсів II фармацевтичного факультету спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, О. О. Портна [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМФУ], 2024. – 130 с.

Навчальний посібник для студентів складено згідно з новою програмою з фармацевтичної хімії та з вимогами, що висуваються Центральною методичною радою Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

УДК 615.2.071.074(075.8)

© Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Портна О.О.,
Німенко Г.Р., Борсук С.О., 2024
©Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет, 2024

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
ТЕМАТИЧНІ ПЛАНИ ЛЕКЦІЙ.....	6
ПРЕДМЕТ І ЗМІСТ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ	7
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЯК СКЛАДОВА СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ВИМОГИ ДФУ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ ФІЗИЧНИХ ТА ФІЗИКО- ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	7
ПРАВИЛА РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ.....	8
ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ПІД ЧАС РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ТА СПОСОБИ НАДАННЯ ПЕРШОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ.....	9
ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ	10
Розчинність.....	13
Температура плавлення і методи її визначення (ДФУ)	13
ІДЕНТИФІКАЦІЯ.....	15
ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ І АНІОНІВ.....	16
АЛЮМІНІЙ.....	16
АМОНІЮ СОЛІ	17
АРСЕН	18
БРОМІДИ.....	20
ВІСМУТ	21
ЗАЛІЗО.....	22
ЙОДИДИ.....	23
КАЛІЙ	24
КАЛЬЦІЙ.....	25
КАРБОНАТИ І ГІДРОКАРБОНАТИ.....	27
МАГНІЙ.....	28
НАТРІЙ.....	30
НІТРАТИ	31
НІТРИТИ	31
РТУТЬ	33
СВИНЕЦЬ.....	33
СРІБЛО	34
СТИБІЙ.....	36
СИЛКАТИ	36
СУЛЬФАТИ.....	37
СУЛЬФІТИ	37
ФОСФАТИ (ОРТОФОСФАТИ)	37
ХЛОРИДИ	38
ЦИНК	40
ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК.....	41
АМОНІЮ СОЛІ	44
АЛЮМІНІЙ.....	46
АРСЕН (МИШ'ЯК).....	46

ВАЖКІ МЕТАЛИ	48
ЗАЛІЗО.....	57
КАЛІЙ	58
КАЛЬЦІЙ.....	58
МАГНІЙ.....	59
МАГНІЙ І ЛУЖНОЗЕМЕЛЬНІ МЕТАЛИ.....	60
СУЛЬФАТИ.....	61
СУЛЬФАТНА ЗОЛА	61
ФТОРИДИ	62
ФОСФАТИ	63
ХЛОРИДИ	63
ЦИНК	64
КОНТРОЛЬНІ ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДО ТЕМИ ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ, АНІОНІВ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДОМШОК.....	65
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ ЗА ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГРУПАМИ (ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ АНАЛІЗ)	83
1. Цитрати	83
2. Тартрати	84
3. Саліцилати	84
4. Лактати.....	85
5. Бензоати	85
6. Барбітурати.....	86
7. Ацетати	86
8. Первинна ароматична аміногрупа та нітрогрупа.....	86
9. Ксантини.....	88
МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ОРГАНІЧНИХ СПЛУК, ЩО МІСТЯТЬ КОВАЛЕНТНО- ЗВ'ЯЗАНИЙ ГАЛОГЕН.....	89
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПЛУК, ЩО МІСТЯТЬ КОВАЛЕНТНО- ЗВ'ЯЗАНИЙ АТОМ СІРКИ.....	92
МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ОРГАНІЧНИХ СПЛУК ЯКІ МІСТЯТЬ КРАТНІ ЗВ'ЯЗКИ.	93
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МІСТЯТЬ СПИРТОВИЙ ГІДРОКСИЛ	93
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МАЮТЬ АЛЬДЕГІДНУ ТА КЕТО ГРУПУ.	94
МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ.....	97
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ОКСІКИСЛОТ ТА АМІНОКИСЛОТ.....	98
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ	99
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МАЮТЬ ТРЕТИННИЙ АТОМ АЗОТУ ТА АЛІФАТИЧНУ АМІНОГРУПУ.....	100
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МІСТЯТЬ ФЕНОЛЬНИЙ ГІДРОКСИЛ	102
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПОХІДНИХ АМІДА БЕНЗОЛ СУЛЬФОКИСЛОТ.....	105
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПОХІДНИХ БАРБИТУРОВОЇ КИСЛОТИ	108
КОНТРОЛЬНІ ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДО ТЕМИ ІДЕНТИФІКАЦІЯ ОРГАНІЧНИХ СПЛУК ЗА ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГРУПАМИ	111
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	127

ВСТУП

Фармацевтична хімія вивчається згідно «Примірного навчального плану підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вищих навчальних закладах МОЗ України за спеціальністю 226 «Фармація» кваліфікації освітньої «Магістр фармації» від 26.07.2016 р.

Фармацевтичну хімію вивчають на III, IV і V курсах. На III курсі програма дисципліни структурована на 2 змістовні блоки :

Блок 1 - «Фармацевтичний аналіз»

Блок 2 – «Спеціальна фармацевтична хімія»

КОНКРЕТНІ ЦІЛІ:

Засвоїти загальні методи аналізу лікарських засобів та визначення доброякісності лікарських засобів за зовнішнім виглядом, розчинністю і за реакцією середовища згідно вимог ДФУ.

Пояснювати особливості ідентифікації лікарських засобів згідно вимог ДФУ.

Трактувати результати досліджень на граничний вміст домішок згідно вимог ДФУ.

ТЕМАТИЧНІ ПЛАНИ ЛЕКЦІЙ

№	ТЕМА	К-ть годин
<i>ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ</i>		
1.	Предмет та завдання фармацевтичної хімії, історія розвитку. Система оцінки якості лікарських засобів. Державна Фармакопея України, її структура.	2
2.	Методи кількісного аналізу лікарських засобів.	2
РАЗОМ		4

ПРЕДМЕТ І ЗМІСТ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ

Методи контролю якості, або фармацевтичний аналіз, займаючи чільне місце при вивченні фармацевтичної хімії, має свої специфічні особливості, що значною мірою відрізняють його від інших методів аналізу.

По-перше, це пов'язано з тим, що лікарські засоби мають різну хімічну природу, до їх складу можуть входити декілька речовин, у багатьох випадках хімічна будова їх дуже складна, деякі групи лікарських речовин малостійкі при зберіганні в невідповідних умовах.

По-друге, до фармацевтичного аналізу висуваються високі вимоги, критеріями яких є: точність, специфічність, чутливість. Це викликано великою відповідальністю за результати аналізу, за якими стоїть життя людини — хворого, який уживатиме ліки.

Названі особливості фармацевтичного аналізу потребують як ґрунтового знання загальних методів аналізу, так і переходу від них до багатьох конкретних методик його проведення. Разом із тим серед них є немало специфічних.

Ураховуючи вищенаведене, автори посібника поставили завдання узагальнити відомі методи аналізу лікарських речовин, що дасть змогу студентам творчо підійти до виконання практичних робіт. Для досягнення цієї мети, а також щоб краще поєднати теорію з практикою в кожному розділі наводяться короткі сучасні теоретичні уявлення з фармацевтичного аналізу в тій мірі, у якій це необхідно для усвідомленого його проведення й одразу додаються конкретні приклади аналізу окремих лікарських речовин чи препаратів.

Значну увагу в приділено сучасним методам фізико-хімічного аналізу — спектроскопії, хроматографії, полярографії.

Автори сподіваються, що він допоможе студентам ґрунтовно засвоїти основні методи фармацевтичного аналізу, полегшить перехід від теорії до конкретних методик практичного аналізу, і будуть вдячні колегам, науковим і практичним співробітникам за будь-які зауваження і побажання щодо цього видання.

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЯК СКЛАДОВА СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ВИМОГИ ДФУ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ ФІЗИЧНИХ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

До якості лікарських засобів висуваються особливі вимоги, оскільки вони покликані гарантувати ефективність та безпеку препарату, а отже, й здоров'я кожного окремого пацієнта та суспільства в цілому.

Важливою складовою забезпечення якості лікарських засобів є фармацевтичний аналіз — сукупність методів, які дозволяють оцінити параметри якості біологічно активних речовин на всіх етапах існування ліків — від розробки та виробництва до реалізації.

Фармацевтичний аналіз має свої особливості, що відрізняють його від інших видів аналітичних досліджень. Ці відмінності пов'язані з великою різноманітністю об'єктів дослідження, оскільки лікарські засоби мають різну природу: вони можуть бути неорганічними, органічними (починаючи з найпростіших аліфатичних речовин до найскладніших макромолекулярних структур), синтетичного та природного походження, можуть являти собою індивідуальні речовини або багатокомпонентні суміші та ін. Широкий є також діапазон концентрацій лікарських речовин, що аналізуються. До фармацевтичного аналізу висуваються особливі вимоги, серед яких — правильність, точність, специфічність, чутливість, а також економічність. Серед методів фармацевтичного аналізу можна виділити хімічні, фізичні та фізико-хімічні.

Асортимент лікарських засобів постійно оновлюється. Поява принципово нових наукових концепцій при їх розробці викликає необхідність постійного вдосконалення методів аналізу. В останній час особливо зросло значення інструментальних методів аналізу, що пов'язано з загальним науково – технічним прогресом.

Фармацевтичний аналіз залежно від поставлених завдань включає різні форми контролю якості ліків: фармакопейний аналіз, постадійний контроль у процесі виробництва, аналіз лікарських форм індивідуального виготовлення, експрес – аналіз в умовах аптеки та біофармацевтичний аналіз.

Складовою частиною фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз.

Фармакопейний аналіз — сукупність методів дослідження субстанцій та фармако-технологічних випробувань ЛП, наведених у ДФУ.

Законом України введені наступні поняття:

Державний реєстр лікарських засобів України - нормативний документ, який містить відомості про лікарські засоби, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці;

фармакопейна стаття - нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання та методів контролю якості лікарського засобу;

технологічний регламент виготовлення лікарського засобу (далі - технологічний регламент) - нормативний документ, в якому визначено технологічні методи, технічні засоби, норми та нормативи виготовлення лікарського засобу;

Державна Фармакопея України - правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів;

якість лікарського засобу - сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством;

термін придатності лікарських засобів - час, протягом якого лікарський засіб не втрачає своєї якості за умови зберігання відповідно до вимог нормативно-технічної документації;

лікарська форма - поєднання форми, в якій лікарський засіб представлений виробником (форма випуску), а також форми, в якій лікарський засіб призначений для застосування, включаючи фізичну форму (форма застосування) (частину другу статті 2 доповнено абзацом п'ятнадцятим згідно із Законом України від 04.07.2012 р. N 5038-VI);

продукція "in bulk" - будь-який лікарський засіб, призначений для виробництва готового лікарського засобу, який пройшов усі стадії технологічного процесу, крім стадії фасування та/або кінцевого пакування і маркування (частину другу статті 2 доповнено абзацом шістнадцятим згідно із Законом України від 04.07.2012 р. N 5038-VI)

Результати фармакопейного аналізу дозволяють ідентифікувати лікарський перпарат, визначити його чистоту та кількісний вміст. Незважаючи на те що кожен з цих етапів, які характеризують якість, має свою конкретну мету, їх не можна розглядати ізольовано, вони взаємопов'язані та взаємно доповнюють один одного. Так, напр., температура плавлення, розчинність, рН середовища водного розчину та ін. є критеріями як ідентифікації, так і чистоти лікарської речовини.

ПРАВИЛА РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

1. На початку кожного семестру студенти перед тим, як стати до виконання лабораторних завдань, повинні ознайомитися з правилами роботи для працюючих у лабораторії

фармацевтичної хімії, інструкціями з техніки безпеки та охорони праці, планом протипожежних заходів.

2. Перед початком заняття чергові студенти одержують лабораторне приладдя, яке зобов'язані здати по його закінченні.

3. Студенти повинні обов'язково підтримувати чистоту та порядок у лабораторії. Працювати дозволяється тільки в халаті та спеціальному головному уборі. На робочому столі мають знаходитися лише предмети, необхідні для проведення досліджень.

4. Виконання лабораторного завдання дозволяється після попередньої підготовки. Викладач контролює готовність студентів до виконання лабораторних робіт.

5. Необхідні для проведення аналізу робочі та еталонні розчини, спеціальні реактиви знаходяться на полицях лабораторних столів, а титровані розчини та хімічний посуд — у спеціальних шафах. Індикатори містяться поблизу титрувальної установки. Концентровані кислоти та леткі речовини зберігаються у витяжних шафах.

6. Перед проведенням дослідів необхідно ретельно оглянути апаратуру та посуд, переконатися в тому, що установка або прилад зібрані правильно, взяті хімічні речовини відповідають висунутим вимогам.

7. Відпрацьовані розчини, що містять концентровані кислоти, луги, органічні розчинники, реактиви з отруйними речовинами та дорогі металами, виливають у спеціальні склянки для зливу.

8. Не дозволяється виносити з лабораторії будь-які реактиви та проводити додаткові досліді без погодження з викладачем.

9. Після закінчення роботи ретельно вимити використаний посуд, привести в порядок робоче місце, вимкнути газ, воду та електричні прилади.

10. Необхідно пам'ятати, що чистота, точність та копітка праця — запорука успішного виконання лабораторного завдання.

ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ ПІД ЧАС РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ТА СПОСОБИ НАДАННЯ ПЕРШОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Під час роботи в лабораторії необхідно точно дотримуватись усіх заходів безпеки згідно з правилами та інструкціями.

2. Роботу з концентрованими кислотами та іншими речовинами, які виділяють їдкі або отруйні випари, а також із речовинами та розчинами, що мають сильний неприємний запах, проводять під тягою.

3. Усі операції з діетиловим ефіром та іншими легкозаймистими речовинами необхідно виконувати з особливою обережністю подалі від відкритого вогню, розпечених поверхонь, електричних та електростатичних іскор.

4. Під час роботи зі шкідливими та отруйними речовинами (солями барію, меркурію, плюмбуму, арсену, купруму, металевую ртуть, ціаністими сполуками, сірководнем та ін.) треба працювати обережно, щоб вони не потрапили в організм людини. Забороняється вживання їжі в хімічній лабораторії.

5. При порізах пересвідчитися, що в рані не залишилося уламків скла, обробити її спиртовим розчином йоду і перев'язати.

6. При опіках зробити тривалі примочки розчином калію перманганату або компрес зі спиртового розчину таніну.

7. При попаданні на шкіру концентрованої сірчаної кислоти необхідно спочатку витерти уражене місце сухим ватним тампоном або салфеткою, а потім промити великою кількістю води. При опіках шкіри, слизових оболонок або очей кислотами спочатку добре промити уражене місце водою, а потім — 2 %-вим розчином натрію гідрокарбонату. Для надання невідкладної допомоги можна використати розведений у 10 разів робочий розчин натрію карбонату.

8. При опіках їдкими лугами добре промити уражене місце водою, а потім — 1 %-вим розчином оцтової або цитринової кислоти (робочий розчин розведеної оцтової кислоти 30 %).

9. При опіках шкіри фенолом, бромом та іншими подібними їдкими речовинами змити уражене місце великою кількістю спирту та змастити маззю від опіків.

10. У разі отруєння хлором, бромом, азоту окисами та іншими подібними речовинами слід дати потерпілому понюхати розчин амоніаку, а потім вивести його на свіже повітря, дати випити молока.

11. При сильних опіках, пораненнях та отруєннях, надавши першу допомогу, потерпілого треба негайно відправити до лікарні.

12. В аптечці завжди повинен бути перев'язувальний матеріал, розчини та медикаменти, необхідні для надання першої допомоги.

13. У разі небезпеки виникнення пожежі слід негайно перекрити подачу газу, вимкнути витяжну вентиляцію та рубильник силової електромережі, попередити викладача чи лаборанта і вжити заходів щодо ліквідації вогню.

14. Незначні осередки вогню засипають піском, накривають протипожежною ковдрою або гасять за допомогою вогнегасника.

15. При виникненні пожежі необхідно швидко й організовано залишити лабораторію, вивести потерпілих і надати їм першу медичну допомогу, викликати по телефону 01 пожежну охорону.

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ

На сьогодні концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України визначає перспективні напрямки та завдання фармацевтичної галузі та спрямована на створення відповідної нормативно-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність, розробку національної політики у фармацевтичній сфері при визначенні соціальних пріоритетів у забезпеченні населення лікарськими засобами для доступної та ефективної фармакотерапії і профілактики захворювань населення.

Впровадження через ліцензування та акредитацію на підприємствах і організаціях фармацевтичного сектору за міжнародними стандартами системи забезпечення якості продукції та послуг, відомих у світі під назвами належної виробничої (GMP), клінічної (GCP), лабораторної (GLP), дистриб'юторської (GDP), аптечної (GPP) практик, належної практики з фармаконагляду (GPhVP) та інших належних практик. Необхідність визначення основних напрямів і пріоритетів розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України зумовлюється реальними політичними та соціально-економічними процесами, зокрема: інтеграцією України до економічного світового співтовариства (згідно наказу МОЗ України №769 від 13.09.2010 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки»).

Згідно інтеграції України в європейський простір (Постанова Кабінету Міністрів України від 19.03.97 р. № 244) та необхідністю випускати спеціалістів (магістрів),

конкурентноспроможних на європейському та світовому ринках праці, необхідно звернути увагу на європейські стандарти якості.

Якість - це сукупність характеристик об'єкта, що належать до його здатності задовольняти встановлені і передбачувані потреби (ISO 8402:1994). Критерії якості лікарських засобів встановлено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і включає такі обов'язкові елементи: ефективність; безпека застосування; відповідність вимогам специфікацій якості (фармакопейна стаття і НД (МКЯ, технічні умови, технологічний регламент та ін)). Отже, якість лікарських засобів, може забезпечуватися стандартизацією і жорсткою регламентацією всього виробничого процесу аж до реалізації.

Тут необхідно зазначити, що європейські стандарти якості і Європейська Фармакопея передбачають виробництво лікарських засобів у суворій відповідності GMP-ЕС (належна виробнича практика лікарських засобів). Україна до теперішнього часу не створила умов для повного переходу виробництва лікарських засобів у відповідності з цими вимогами. Отже, це спонукає заводи виробники до створення більш жорстких вимог до якості кінцевого продукту, а також до їх переходу до стандартів GMP.

Виходячи з цього, одним з важливих етапів інтеграції в Європейське Співтовариство у сфері лікарського забезпечення є наявність своєї Державної фармакопеї.

18 березня 2013 року Україна приєдналась до Конвенції про розробку Європейської фармакопеї із поправками, внесеними відповідно до положень Протоколу до неї та, відповідно, стала повноправним членом Європейської фармакопеї (Закон України № 5441-VI від 16.10.2012).

З 1998 року згідно з державною концепцією щодо гармонізації зі стандартами Європейського Союзу, була розпочата розробка національної фармакопеї на основі Європейської Фармакопеї. З 1 жовтня 2001 року в Україні була введена в дію України ДФУ (I видання).

1 січня 2016 року введено в дію II видання Державної Фармакопеї України (ДФУ). Відповідний наказ МОЗ України (№ 830) був підписаний 8 грудня 2015 року. Розробка та введення в дію ДФУ (II видання) підтверджує високий рівень розвитку вітчизняної науки та промисловості, а також системи забезпечення і контролю якості лікарських засобів та підсумовує 24-річний розвиток медичної галузі нашої держави.

Загальний обсяг ДФУ (II видання) перевищує 2000 сторінок, тому вона видана в трьох томах. Перший том ДФУ містить усі загальні статті з методів контролю, реактиви, контейнери, загальні тексти, загальні статті на дозовані лікарські форми, загальні монографії. Другий том ДФУ присвячений монографіям на субстанції, а третій том охоплює вакцини, імуносироватки, шовний матеріал, монографії на лікарську рослинну сировину, готові лікарські засоби, гомеопатію, лікарські засоби, виготовлені в умовах аптек та дієтичні добавки.

Вона повністю гармонізована з ЄФ, а також взяла деякі позиції Британської та Американської фармакопей. Рівень вимог до лікарських засобів, які наведено в ДФУ, повинен бути не нижче вимог до лікарських засобів, прийнятих в рамках Міждержавної комісії з стандартизації, реєстрації та контролю якості лікарських засобів, виробів медичного призначення і медичної техніки. Крім того, вона враховує і відображає сучасні можливості вітчизняної фармацевтичної промисловості та системи контролю якості та враховує розбіжності системи якості підприємств, які вже працюють і які ще поки не працюють в умовах GMP-ЕС.

Враховуючи вищесказане, в ДФУ відповідні статті ЄФ доповнені вимогами, які враховують специфіку сучасного стану виробництва лікарських засобів в Україні. Тому загальні і окремі приватні статті (монографії) складені у вигляді двох взаємозамінних частин: європейської

та національної. Що стосується європейської частини ДФУ, вона ідентична відповідним статтям ЄФ (адаптований переклад), національна частина (позначена буквою N) відображає національну специфіку України. Додаткові вимоги, інформаційні та інші матеріали доповнюють вимоги ЄФ.

Крім цього, в ДФУ максимально врахований стиль побудови ЄФ, тобто всі формули, номенклатура, літерні позначення, цифровий матеріал, одиниці вимірювання і інше дано з урахуванням її редакції.

Виконання фармакопейного аналізу дозволяє встановлювати справжність лікарського засобу, його доброякісність, визначати кількісний вміст активної речовини або інгредієнтів, що входять до складу лікарської форми.

Враховуючи вищесказане, автори даного видання поставили перед собою завдання - викласти загальні методи аналізу лікарських речовин і лікарських препаратів згідно ДФУ першого і другого видань та НД, МКЯ.

У цьому посібнику основна увага приділяється побудові фармакопеї, основним її положенням, більш детально розкриті методи аналізу згідно вимог ДФУ останнього видання. Об'єднана теорія і практика, наводяться теоретичні уявлення відносно хімічних процесів протікання реакцій.

Державна Фармакопея України - це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті (монографії), а також методики контролю якості лікарських засобів. ДФУ встановлює рівень вимог до якості лікарських засобів, який держава гарантує своїм громадянам.

У ДФУ другого видання більш детально розкриті методи аналізу (обладнання, фізичні та фізико-хімічні методи, ідентифікація, випробування на граничний вміст домішок, методи кількісного визначення, біологічні випробування, біологічні методи кількісного визначення, методи фармакогнозії, фармако-технологічні випробування), досить уваги приділено матеріалам та контейнерам (матеріали, використовувані для виробництва контейнерів), сучасним реактивам, загальним текстам (з мікробіології та біологічним продуктам), крім того особливу увагу приділено статистичному аналізу результатів біологічних випробувань та кількісних визначень, загальним монографіям та статтям на лікарські форми.

ДФУ носить законодавчий характер. Вимоги, запропоновані для цих засобів, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, незалежно від їх форм власності, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ці кошти.

До другого та третього томів ДФУ другого видання включені монографії на субстанції, лікарську рослину сировину, гомеопатичні лікарські засоби та готові лікарські засоби, а також лікарські засоби, які виготовлені в умовах аптек.

Розчинність

Для вказівки розчинності в даному підрозділі використовуються описові терміни, які в температурному інтервалі від 15°C до 25°C мають наступне значення:

Термін	Приблизна кількість розчинника (мл), необхідного для розчинення 1 г речовини	
Дуже легко розчинний	До 1	
Легко розчинний	більше 1	до 10
Розчинний	більше 10	до 30
Помірно розчинний	більше 30	до 100
Мало розчинний	більше 100	до 1000
Дуже мало розчинний	більше 1000	до 10 000
Практично нерозчинний	більше 10000	
Частково розчинний	Термін використовується для характеристики сумішей, що місять як розчинні, так і нерозчинні компоненти	
Змішується з...	Термін використовується для характеристики рідин, що змішуються з вказаним розчинником у будь-яких співвідношеннях	

Температура плавлення і методи її визначення (ДФУ)

Температура плавлення – це важлива фізична константа, що приводиться в ДФУ і дозволяє підтвердити *тотожність досліджуваної лікарської речовини і ступінь його чистоти*. Наявність домішок, як правило, знижує температуру плавлення. До низькоплавких лікарських засобів відноситься, наприклад, хлоралгідрат (49–55 °С), а новокаїн має температуру плавлення в межах 154–156 °С.

Значення температури плавлення для деяких речовин

Речовина	Температура плавлення, °С
Хлоралгідрат	49 – 55
Антипірін	110 – 113
Бензойна кислота	122 – 124,5
Новокаїн	154 – 156
Кислота глютамінова	не менше 190

Температура плавлення – це температура, при якій тверда фаза знаходиться в рівновазі з розплавом. Весь процес плавлення протікає протягом визначеного проміжку часу й у визначеному інтервалі температур: між *початком плавлення* – появою першої краплі рідини і *кінцем плавлення (температурою плавлення)* – повним переходом речовини в рідкий стан. Цей інтервал температур, що називають *діапазоном плавлення*, не повинний перевищувати 2 °С. Чисті речовини мають чіткі температури плавлення, але наявність навіть незначної кількості домішок (що допускається в лікарських препаратах) приводить, як правило, до її зниження.

Отже, інтервал температури плавлення – це інтервал температур між початком і кінцем плавлення.

Багато органічних речовин при плавленні розкладаються (змінюється зовнішній вигляд речовини – потемніння). Таку температуру називають температурою розкладання. Вона значною мірою залежить від швидкості нагрівання, тому швидкість підвищення температури регламентується фармакопеею і складає від 0,5–1 °С до 4–6 °С за 1 хвилину.

У залежності від фізичних властивостей визначення температури плавлення лікарських речовин проводять різними методами: капілярним; відкритим капілярним; методом миттєвого плавлення; визначення температури краплепадіння.

Капілярний метод

Капілярний метод використовують для визначення температури плавлення твердих речовин, що *легко розтираються в порошок (кристалічні речовини)*.

Відкритий капілярний метод

Цей метод використовують для визначення температури плавлення (температури розрідження) *аморфних речовин, що не розтираються в порошок і плавляться нижче t° кип. води* (жири, віск, парафін, вазелін, смоли). Для роботи використовують скляні капілярні трубки (5 штук), відкриті з двох кінців, довжиною близько 80 мм, зовнішнім діаметром 1,4–1,5 мм і внутрішнім діаметром 1,0–1,2 мм.

Речовину поміщають у кожну з 5 капілярних трубок з висотою стовпчика приблизно 10 мм. Трубки залишають на якийсь час при температурі, зазначеної в окремій статті.

Прикріплюють капіляри по черзі по одному до термометра з ціною розподілу 0,2 °З так, щоб речовина знаходилася поблизу від кульки термометра.

Термометр із капіляром поміщають у склянку з водою (товщина шаруючи 5 див) так, щоб нижня частина кульки термометра знаходилася на висоті близько 1 див від дна склянки з водою. Температуру води підвищують зі швидкістю 1 °Із за 1 хвилину.

За температуру плавлення беруть *температуру*, при якій *речовина починає підніматися по капілярі або стовпчик речовини в капілярі стає прозорим*.

Цю операцію повторюють з чотирма іншими капілярами і розраховують результат як середнє з п'яти показань.

Метод миттєвого плавлення

Цей метод застосовують для *твердих речовин, що легко перетворюються в порошок*. При цьому методі використовують спеціальний прилад, що складається з *металевого блоку* (виготовлений з *латуні*, що має високу теплопровідність і не реагує з випробовуваною речовиною), верхня частина якого плоска і ретельно відполірована. Блок рівномірно нагрівають по всій масі газовим пальником з мікрорегулюванням або електронагрівником з тонким регулюванням. Блок має досить *широку циліндричну порожнину* для розміщення *термометра*, що знаходиться паралельно до відполірованої верхньої поверхні блоку і на відстані 3 мм від неї.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Ідентифікація – підтвердження ідентичності індивідуального лікарської речовини, що аналізується, так і лікарської речовини, що входить до складу лікарської форми, здійснюване на основі вимог аналітично нормативної документації (ДФУ, ФС). Випробування проводять фізичними, хімічними та фізико-хімічними методами. Неперервною умовою ідентифікації є підтвердження наявності тих чи інших іонів, функціональних груп, що входять в молекулу лікарської речовини.

Так, за допомогою фізичних методів ДФУ рекомендує вивчати фізичні властивості і константи лікарських речовин. Справжність лікарської речовини підтверджує: агрегатний стан, забарвлення, запах, форма кристалів, летючість та інші властивості. Більш об'єктивним в ідентифікації є встановлення низки фізичних характеристик лікарської речовини, тобто розчинності, температури плавлення, температури затвердіння, кипіння, щільності, в'язкості і інших.

Хімічні методи встановлення автентичності в залежності від підходів до ідентифікації можна розділити на наступні групи:

- ідентифікація неорганічних лікарських речовин;
- ідентифікація органічних лікарських речовин;
- ідентифікація елементоорганічних лікарських речовин.

Ідентифікація неорганічних лікарських речовин заснована на виявленні за допомогою хімічних реакцій катіонів, аніонів, що входять до складу молекули.

В основу ідентифікації органічних лікарських речовин покладені хімічні реакції, що підтверджують наявність тих чи інших функціональних груп. Для цих цілей використовуються загальні (групові) хімічні реакції, реакції утворення солей і комплексних сполук та інші.

Ряд хімічних реакцій, що використовуються для ідентифікації неорганічних і органічних лікарських речовин, застосовують для випробування автентичності елементоорганічних сполук. Так, ДФУ передбачає у ряді випадків визначення інших елементів (сірка, фосфор, галогени, вісмут, ртуть, миш'яку та інші), що входять до складу лікарських речовин. Виходячи з того, що атоми цих елементів у молекулі знаходяться не у вигляді іонів, необхідною умовою ідентифікації є переведення ковалентно зв'язаного атома в іонногенний або молекулярний стан. Для цих цілей застосовують озолення (спалювання, прожарювання, піроліз), мінералізацію в присутності окислювачів, мінералізацію у присутності відновників та інше.

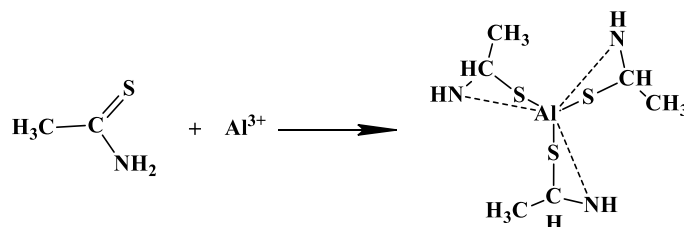
ДФУ значне місце приділяє сучасним підходам до ідентифікації лікарських препаратів, які засновані на використанні фізико-хімічних методів. Фізико-хімічні методи мають високу чутливість, вибірковість, експресивність і відтворюваність. Важливою особливістю цих методів є висока об'єктивність, валідність і надійність.

Хочемо зазначити, що в ДФУ для ідентифікації більшості лікарських препаратів органічної природи використовуються частіш за все фізико-хімічні методи: спектрофотометрія в ультрафіолетовій та інфрачервоній частині спектра, поляриметрія, хроматографія та інше.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ І АНІОНІВ

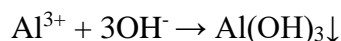
АЛЮМІНІЙ

Ідентифікація катіону алюмінію згідно вимог ДФУ 2 видання засновано на його амфотерних властивостях. Перед проведенням досліджень на катіон Al^{3+} до розчину випробуваної субстанції додають кислоту хлористоводневу розведену для утворення алюмінію хлориду. Потім додають тіоацетаміду реактив:

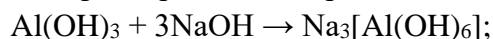


Осад при цьому не утворюється, оскільки тіоацетамід утворює з Al^{3+} розчинний комплекс на відміну від нерозчинних комплексів - з Bi^{3+} , Pb^{2+} , Sn^{2+} , Hg^{2+} та інші.

Далі до отриманого розчину додають по краплях (!) розчин натрію гідроксиду розведеного до утворення гелеподібного осаду:



Подальше збільшення розчину натрію гідроксиду розведеного призводить до розчинення осаду з утворенням комплексної солі - тринатрію гексагідроксоалюміната:



Поступово додають розчин амонію хлориду. Знову утворюється гелеподібний білий осад:



Методика: Близько 15 мг випробуваної субстанції розчиняють у 2 мл води Р. До одержаного розчину або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають близько 0,5 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р і близько 0,5 мл тіоацетаміду реактиву Р. осад не утворюється. Додають краплями натрію гідроксиду розчин розведений Р; утворюється гелеподібний білий осад, який розчиняється при подальшому додаванні натрію гідроксиду розчину розведеного Р. До одержаного розчину поступово додають амонію хлориду розчин Р; знову утворюється гелеподібний білий осад.

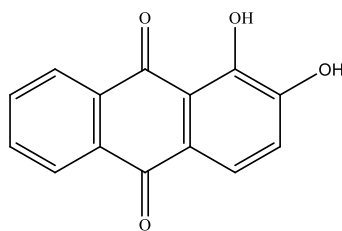
Крім наведеного в ГФ України методу ідентифікації алюмінію можливі й інші:

Реакція з алізарином.

Алізарин з іонами алюмінію утворює комплексну сполуку червоного кольору $\text{AlOH}[\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_3(\text{OH})_2]$, яка не розчиняється у кислоті оцтової. Вона називається "алюмінієвим лаком".

Іони заліза (III), вісмуту, міді (II) і деякі інші заважають реакції, оскільки утворюють аналогічні забарвлені комплекси.

Алюміній визначають даною реакцією в слабкокислому розчині (при $\text{pH} = 4,2-4,6$). У таких умовах алізарин має жовтий колір. У лужному середовищі реактив має фіолетовий колір і тому впливає на результати виявлення алюмінію, маскуючи його червоне забарвлення:



Методика: до 3-5 крапель досліджуваного розчину додають 2М розчин натрію гідроксиду до сильнолужної реакції. Якщо випадає осад, його відокремлюють центрифугуванням. До прозорого розчину додають 2-4 краплі 0,2 % розчину алізарину (з'являється фіолетове забарвлення) та окремими краплями 2М розчин кислоти оцтової (до зникнення фіолетового забарвлення).

У присутності алюмінію, в залежності від його концентрації, випадає червоний осад або розчин забарвлюється в червоний колір.

Реакція з натрію тіосульфатом.

При кип'ятінні з розчинами солей алюмінію натрію тіосульфат утворює осад алюмінію гідрооксиду і виділяє вільну сірку:



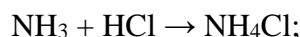
АМОНІЮ СОЛІ

Для ідентифікації солей амонію використовують реакції які внесено у ДФУ, а саме:

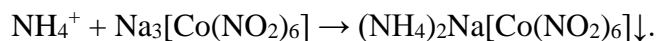
А) реакція з натрію кобальтинітридом до якого попередньо додають розчин магнію оксиду, для витіснення амонію з його солей:



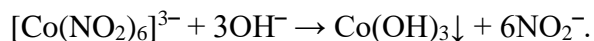
Крізь рідину пропускають струм повітря і газ, що виходить (NH_3), спрямовують у суміш 0,1М розчину хлористоводневої кислоти і метилового червоного розчину, забарвлення індикатора переходить у жовте:



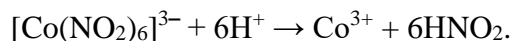
Далі додають натрію кобальтинітрид та спостерігають появу осаду жовтого кольору:



Також необхідно звернути увагу на те, що реакцію не можна проводити в лужному середовищі, з причини можливості розкладання реактиву з утворенням $\text{Co}(\text{OH})_3$ темно-бурого кольору:



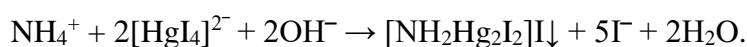
Комплексний іон також розкладається у присутності сильних кислот, реакція представлена нижче:



NB! Треба пам'ятати, що при стоянні розчин натрію кобальтинітрити розкладається та його буре забарвлення змінюється на малинове (колір іонів Co^{2+}) і такий реактив непридатний для використання, тому для проведення реакції важливо використовувати саме свіжоприготований розчин.

Методика: до випробовуваного розчину, зазначеного в монографії, додають 0,2 г *магнію оксиду Р*. Крізь рідину пропускають струм повітря і газ, що виходить, спрямовують у суміш 1 мл 0,1М розчину хлористоводневої кислоти і 0,05 мл *метилового червоного розчину*; забарвлення індикатора переходить у жовте. Додають 1 мл свіжоприготованого розчину 100 г/л *натрію кобальтинітриту Р*; утворюється жовтий осад.

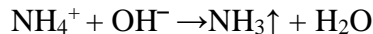
Крім фармакопейних методів ідентифікації солей амонію їм притаманна реакція осадження реактивом Неслера яка не є фармакопейною та в її основі лежить реакція взаємодії лужного розчину комплексної солі калію тетраодмеркурату ($\text{K}_2[\text{HgI}_4]$) з аміаком або солями амонію:



Треба зауважити, що ця реакція застосовується для відкриття малих кількостей аміаку або іонів амонію.

АМОНІЮ СОЛІ ТА СОЛІ ЛЕТЮЧИХ ОСНОВ

При нагріванні солей амонію та солей летючих основ з розчинами лугів утворюється аміак або відповідні аміни, які визначаються за характерним запахом та писинінню вологого червоного лакмусового папіра:



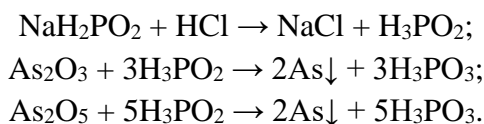
Методика: Близько 20 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл *натрію гідроксиду розчину розведеного Р*. При нагріванні розчину виділяється пара, яка виявляється за запахом і лужною реакцією (2.2.4).

АРСЕН:

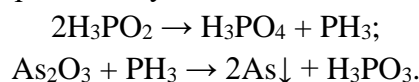
Катіон миш'яку згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Реакція з натрію гіпофосфітом.

Хімічна сутність методу заснована на відновних властивостях натрієвої солі фосфорноватистої кислоти (натрію гіпофосфіт). Остання відновлює в кислому середовищі сполуки миш'яку (III) і (V) до вільного миш'яку. Кислота фосфорноватиста при цьому окислюється до кислоти фосфористої:



Процес відновлення миш'яку проходить у дві стадії:

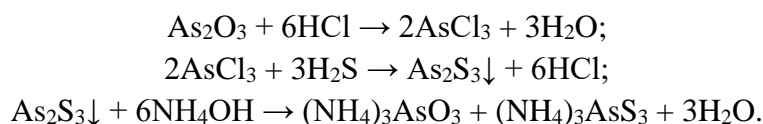


Методика: 5 мл розчину, зазначеного в монографії, нагрівають на водяній бані з рівним об'ємом гіпофосфіту реактиву розчину Р, утворюється коричневий осад.

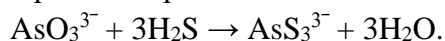
Приготування реактиву гіпофосфіту: 10 г натрію гіпофосфіту Р розчиняють при слабкому нагріванні в 20 мл води, доводять об'єм розчину кислотою хлористоводневою Р до 100 мл. Відстоюють, декантують або фільтрують через скловату.

В) Реакція з натрію сульфідом.

Арсен (III) (арсеніти). Виявляють арсеніти реакцією із натрію сульфідом в середовищі кислоти хлористоводневої:



Дана реакція проводиться у кислому середовищі тому, що з нейтрального розчину S^{2-} не осідають миш'яку сульфід, так як утворюються розчинні тіосоли:

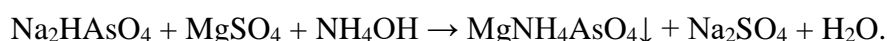


Методика: До 0,3 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 30 мг арсеніту (AsO_3^{3-}), додають 0,5 мл *хлористоводневої кислоти розведеної Р* (0,1 мл *натрію сульфиду розчину Р*: утворюється жовтий осад, нерозчинний у *хлористоводневій кислоті концентрованій Р*, розчинний у *аміаку розчині Р*.

С) *Арсен (V) (арсенати)*. З розчином магнію сульфату.

Розчин магнію сульфату в присутності хлориду амонію та гідроксиду амонію осаджує з розчинів солей миш'якової кислоти білий кристалічний осад магній-амоній арсенату (подвійна сіль), розчинний у кислоті хлористоводневої.

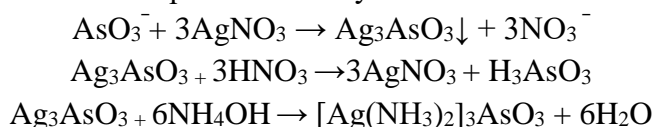
Реакцію проводять у присутності амонію хлориду для уникнення випадання осаду $\text{Mg}(\text{OH})_2$:



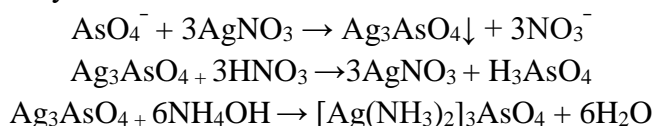
Методика: До 0,3 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 1 мг арсенату (AsO_4^{3-}), додають по 1 мл розчину 100 г/л *амонію хлориду Р*, *аміаку розчину Р* і розчину 100 г/л *магнію сульфату Р*, утворюється білий кристалічний осад, розчинний у *хлористоводневій кислоті розведеної Р* (відмінність від арсенітів).

Крім того є нефармакопейні реакції:

1) Реакція з срібла нітратом. З солями тривалентного арсену утворюється осад жовтого кольору, розчинний в кислоті азотній та розчині *аміаку*:



З солями п'ятивалентного арсену утворюється осад шоколадного кольору, розчинний в кислоті азотній та розчині *аміаку*:

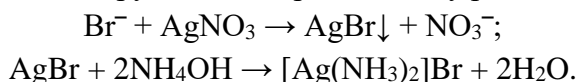


2) Реакція з розчином йоду: в ході проведення реакції спостерігаємо знебарвлення розчину йоду.



БРОМІДИ

А) Бромід-іон згідно ДФУ виявляють за осадженням його срібла нітратом. При цьому утворюється осад світло-жовтого кольору, повільно розчинний у розчині аміаку:



При взаємодії срібла броміду з розчином аміаку утворюється розчинна комплексна сполука.

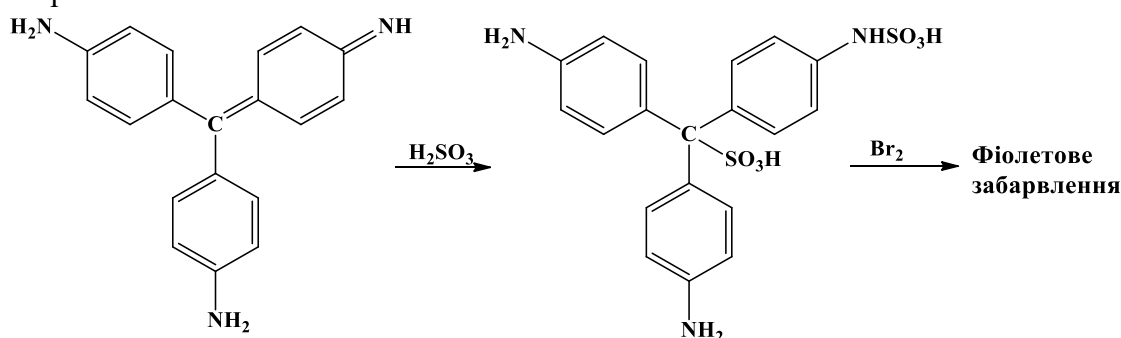
Методика: наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 3 мг броміду (Br^-), розчиняють у 2 мл води Р. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, підкислюють азотною кислотою розведеною Р. додають 0,4 мл срібла нітрату розчину Р1, перемішують і відстоюють; утворюється світло-жовтий сирнистий осад.

Осад відокремлюють центрифугуванням і промивають трьома порціями води Р по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була уповні прозорою. Одержаний осад суспендують у 2 мл води Р і додають 1.5 мл аміаку розчину Р. Осад повільно розчиняється.

В) Бромід - іон при взаємодії зі свинцю (IV) оксидом у оцтовокислому середовищі окислюється до вільного брому:



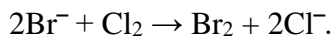
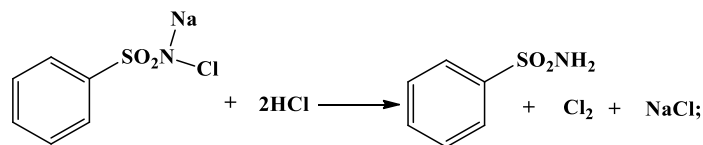
У зв'язку з тим, що фуксин має червоний колір, його попередньо знебарвлюють сірчистою кислотою. Бром, що виділився, утворює бромпохідну фуксину, в результаті чого з'являється фіолетове забарвлення:



Методика: наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 5 мг броміду (Br^-), або кількість субстанції, зазначену в монографії, поміщають у невелику пробірку, додають 0,25 мл води Р, близько 75 мг свинцю(IV) оксиду Р, 0,25 мл оцтової кислоти Р і обережно струшують. Верхню внутрішню частину пробірки висушують за допомогою фільтрувального паперу і залишають на 5 хв. Смужку фільтрувального паперу необхідного розміру імпрегнують, уміщуючи її край у краплю фуксину розчину знебарвленого Р, і негайно поміщають імпрегновану частину в пробірку. Протягом 10 с біля нижнього краю фільтрувального паперу

з'являється фіолетове забарвлення, яке чітко відрізняється від червоного забарвлення фуксину, що може спостерігатися у верхній імпрегнованій частині смужки паперу.

С) Бромід-іон при взаємодії з розчином хлораміну в кислому середовищі окислюється до вільного бромиду. При цьому хлорамін після взаємодії з хлористоводневою кислотою виділяє активний хлор, який окиснює бромід-іон до вільного бромиду:

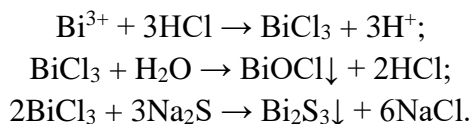


До отриманого розчину додають хлороформ для відстоюванні хлороформний шар набуває жовто-бурого забарвлення.

Методика: до 1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 2-30 мг бромиду (Br^-), додають 1 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р, 0,5 мл розчину (свіжоприготованого) 50 г/л хлораміну Р, 1 мл хлороформу Р і збовтують; хлороформний шар набуває жовто-бурого забарвлення.

ВІСМУТ

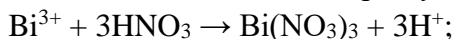
А) Вісмут (Bi^{3+}) визначають по виділенню з кислих розчину солей вісмуту коричневого осаду вісмуту сульфідом при взаємодії їх з натрію сульфідом. Для проведення даної реакції отримують розчинний у воді вісмуту (III) хлорид при нагріванні. Після охолодження даного розчину можливий гідроліз хлористоводневої солі вісмуту і випадання білого осаду основних солей. Їх фільтрують і додають воду, отримують білий осад вісмуту гідроксиду, який з натрію сульфідом дає коричневий осад:

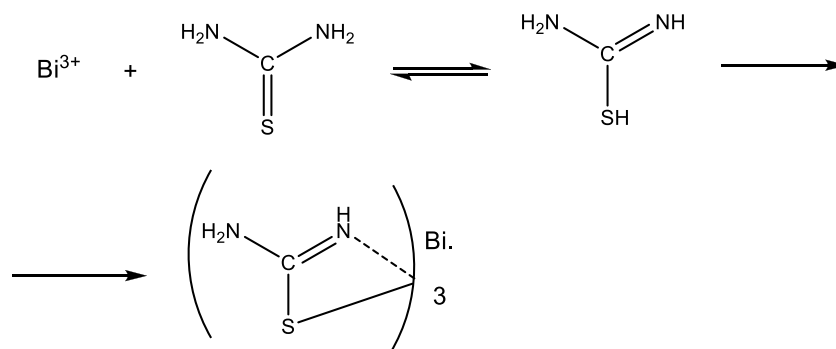


Методика: 0,5 г випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р. Одержаний розчин або 10 мл розчину, зазначеного в монографії, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують. До 1 мл одержаного розчину додають 20 мл води Р; утворюється білий або світло-жовтий осад, колір якого після додавання від 0,05 мл до 0,1 мл натрію сульфідом розчину Р змінюється на коричневий.

В) Вісмут (Bi^{3+}) визначають за утворенням жовтувато-оранжевого забарвлення або оранжевого осаду комплексної солі вісмуту з тіомочевиною.

Для проведення даної реакції отримують розчинну у воді азотнокислу сіль вісмуту при нагріванні. Після охолодження отриманого розчину може утворитися основна сіль, яку відфільтровують, і до фільтрату додають розчин тіомочевини. Повинен утворитися жовтий осад або жовто-оранжеве забарвлення комплексної солі, яка не реагує з натрію фторидом:

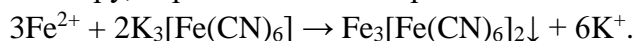




Методика: близько 45 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл азотної кислоти розведеної Р. Одержаний розчин або 10 мл розчину, зазначеного в монографії, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують. До 5 мл одержаного розчину додають 2 мл розчину 100 г/л тіосечовини Р з'являється жовтувато-оранжеве забарвлення, або утворюється оранжевий осад. Потім додають 4 мл розчину 25 г/л натрію фториду Р; розчин не знебарвлюється протягом 30 хв.

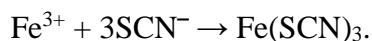
ЗАЛІЗО

А) Солі заліза (II) ідентифікують за реакцією з розчином калію ферриціаніду. При цьому утворюється осад синього кольору, нерозчинний в мінеральних кислотах:



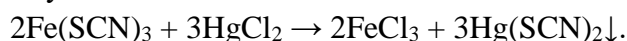
Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 10 мг заліза (Fe²⁺), розчиняють в 1 мл води Р. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл калію ферриціаніду розчину Р; утворюється синій осад, нерозчинний при додаванні хлористоводневої кислоти розведеної Р.

В) Солі заліза (III) з тіоціонат-іоном в кислому середовищі утворюють забарвлені в червоний колір комплексні сполуки:



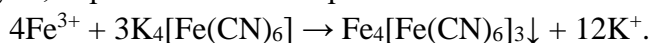
Забарвлення заліза тіоціанату поступово зникає, тому для підвищення її стійкості до досліджуваного розчину додають органічний розчинник, що не змішується з водою, який екстрагує отримане з'єднання.

При додаванні до заліза тіоціанату розчину ртуті (II) хлориду забарвлення зникає, внаслідок утворення осаду ртуті тіоціанату:



Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 1 мг заліза (Fe³⁺), розчиняють у 30 мл води Р. До одержаного розчину або до 3 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р і 1 мл калію тіоціанату розчину Р; з'являється червоне забарвлення. Відбирають дві порції одержаного розчину по 1 мл кожна. До однієї порції додають 5 мл ізоамілового спирту Р або 5 мл ефіру Р, струшують і залишають до розшарування; органічний шар забарвлюється в рожевий колір. До другої порції додають 2 мл ртуті(II) хлориду розчину Р; червоне забарвлення розчину зникає.

С) Солі заліза (III) при взаємодії з калію фероціанідом утворюють синій осад (берлінська лазур) комплексної сполуки, нерозчинний в мінеральних кислотах:

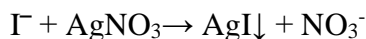


Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну не менш 1 мг заліза (Fe^{3+}), розчиняють у 1 мл води Р. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл калію фероціаніду розчину Р; утворюється синій осад, який не розчиняється при додаванні 5 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р.

ЙОДИДИ

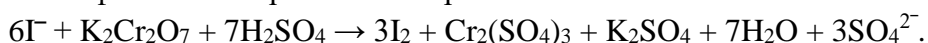
Аніон йодид ідентифікують згідно ДФУ за допомогою таких реакцій:

А) Зі срібла нітратом утворюється жовтий осад $\text{AgI}\downarrow$, який не розчиняється в азотній кислоті, а також в розчині аміаку (відмінність від Cl^- і Br^-), що можна пояснити тим, що на відміну від срібла хлориду ($\text{ДР} = 1,78 \cdot 10^{-10}$) срібла йодид має набагато менший добуток розчинності ($8,3 \cdot 10^{-17}$) і практично не розчиняється в аміаку:



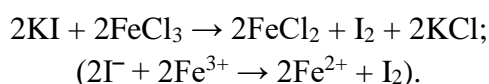
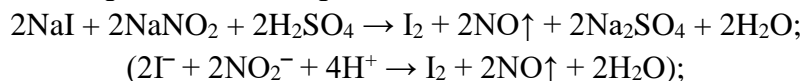
Методика; наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 4 мг йодиду (I^-), розчиняють у 2 мл води Р. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, підкислюють азотною кислотою розведеною Р, додають 0,4 мл срібла нітрату розчину Р І, перемішують і відстоюють до утворення світло-жовтого сирнистого осаду. Осад відокремлюють центрифугуванням і промивають трьома порціями води Р по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була цілком прозорою. Осад суспендують у 2 мл води Р і додають 1,5 мл аміаку розчину Р; осад не розчиняється.

В) В якості ще одного методу відкриття йодидів який заснований на його властивостях (йодиди в кислому середовищі є відновниками і самі здатні окислюватися з виділенням вільного галогену) можна запропонувати реакцію з розчин калію діхромату (окисник запропонований ДФУ) в кислому середовищі з додаванням хлороформу через деякий час хлороформний шар набуває фіолетового або фіолетово-червоного забарвлення:



Методика: до 0,2 мл розчину випробовуваної субстанції, що містить близько 5 мг йодиду (I^-) у 1 мл, або до 0,2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,5 мл сірчаної кислоти розведеної Р, 0,1 мл калію діхромату розчину Р, 2 мл води Р, 2 мл хлороформу Р, струшують протягом кількох секунд і залишають до розшарування; хлороформний шар набуває фіолетового або фіолетово-червоного забарвлення.

Також для йодид Інші реакції ідентифікації йодидів:



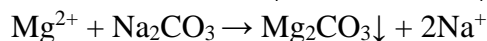
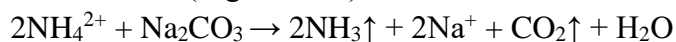
Методика: до 2 мл розчину йодиду (0,003-0,02 г іона йодиду) додають 0,2 мл кислоти сірчаної розведеної, 0,2 мл розчину натрію нітриту або розчину заліза (III) хлориду і 2 мл хлороформу; при збовтуванні хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір/

КАЛІЙ

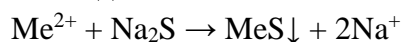
Катіон калію згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Реакція з винною кислотою.

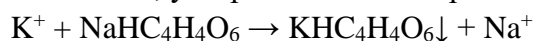
Ідентифікують катіон калію з кислотою винної. Випробований розчин попередньо нагрівають з розчином натрію карбонату. Це необхідно для того, щоб переконатися, що, в реакційній суміші відсутні деякі катіони (Mg^{2+} , NH_4^{+}), які дають осад з винною кислотою:



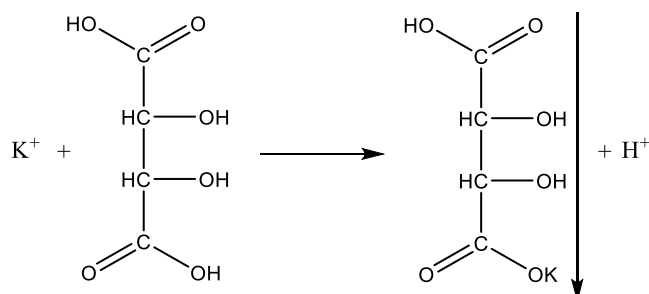
і далі з розчином натрію сульфіді, щоб переконатися, що, в реакційній суміші відсутні катіони важких металів, які також дають осад з винною кислотою:



Розчин охолоджують у льодяній воді, утворюється білий кристалічний осад:



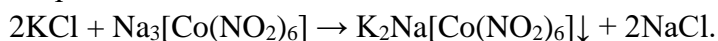
Або



Методика: 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл *натрію карбонату розчину Р* і нагрівають; осад не утворюється. До гарячого розчину додають 0,05 мл *розчину натрію сульфіді Р*; осад не утворюється. Розчин охолоджують у крижаній воді, додають 2 мл розчину 150 г/л *винної кислоти Р* і відстоюють; утворюється білий кристалічний осад.

В) Реакція з натрію кобальтинітритом.

Реакцію проводять у слабкокислому середовищі, так як у лужному середовищі може випасти осад $Co(OH)_2$. У сильнокислому середовищі осад не випадає, так як реактив розкладається. Утворюється оранжево-жовтий осад:



Методика: Близько 40 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 1 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл *оцтової кислоти розведеної Р* і 1 мл свіжоприготованого розчину 100 г/л *натрію кобальтинітрити Р*: відразу утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад.

С) Солі калію забарвлюють безбарвне полум'я в фіолетовий колір або при розгляданні через синє скло - в пурпурно - червоний.

Методика: Сіль калію, внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні через синє скло у пурпурово-червоний.

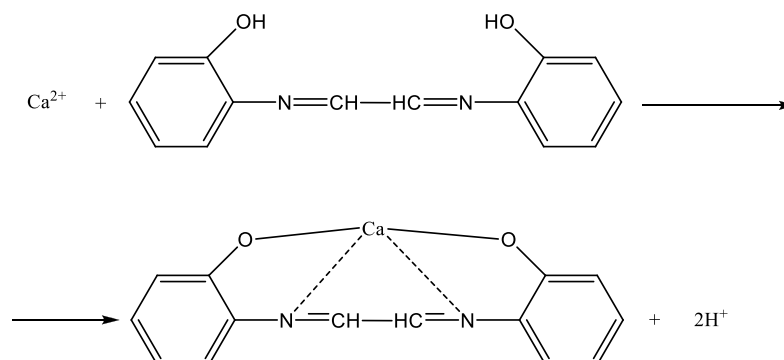
КАЛЬЦІЙ

Катіон кальцію згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) З розчином гліоксальгидроксианілу.

Реакцію проводять у присутності суміші натрію гідроксиду і натрію карбонату, що перешкоджає утворенню комплексних сполук з іншими лужноземельними металами присутність яких заважає проведенню цієї реакції - спостерігається червоне забарвлення хлороформного шару:

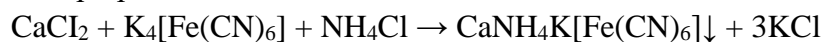
Методика: До 0,2 мл нейтрального розчину, що містить випробовувану субстанцію в



кількості, еквівалентній близько 0,2 мг кальцію (Ca^{2+}) в 1 мл, або до 0,2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,5 мл розчину 2 г/л гліоксальгидроксианілу *P* у етанолі (96 %) *P*. 0,2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного *P* \ 0,2 мл натрію карбонату розчину *P*. Суміш струшують із 1 мл або 2 мл хлороформу *P* і додають від 1—2 мл води *P* \ хлороформний шар набуває червоного забарвлення.

В) З розчином калію фероціаніду.

Реакцію проводять при рН ≈ 9 :

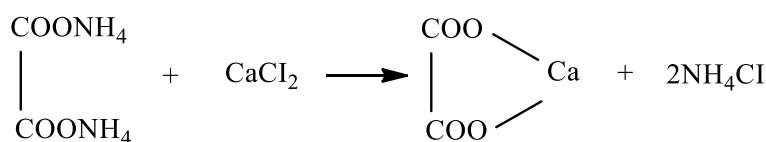
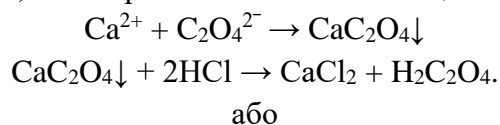


NB! Утворений білий кристалічний осад калій-кальцій-амоній гексаціаноферрата (II) не розчиняється у оцтової кислоти. Іон барію (Ba^{2+}) може давати аналогічний ефект, тому в присутності катіонів Ba^{2+} застосовувати цю реакцію не слід.

Методика: Близько 20 мг або зазначену в монографії кількість випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл оцтової кислоти *P*. До одержаного розчину додають 0,5 мл калію фероціаніду розчину *P* \ розчин залишається прозорим. До розчину додають близько 50 мг амонію хлориду *P*: утворюється білий кристалічний осад.

С) З розчином амонію оксалату.

Реакцію проводять в оцтовокислому середовищі, утворюється білий кристалічний осад розчинний у мінеральних кислотах, але не розчинний в кислоті оцтової та розчині аміаку:



Аналогічні осадки дають Ba^{2+} та Sr^{2+} .

Методика: До 1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості 2-20 мг кальцію (Ca^{2+}), додають 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату Л утворюється білий осад, нерозчинний у оцтовій кислоті розведеної Р і аміаку розчині Р, розчинний у розведених мінеральних кислотах.

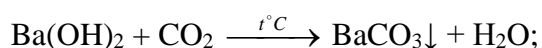
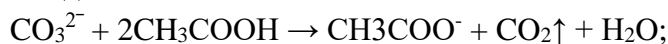
Д) Летючі солі кальцію забарвлюють безбарвне полум'я в цегляно-червоний колір.

Методика: Сіль кальцію, змочена хлористоводневою кислотою Р\ внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його в оранжево-червоний колір.

КАРБОНАТИ І ГІДРОКАРБОНАТИ

Згідно вимог ДФУ 2 видання карбонати і гідрокарбонати ідентифікують за такими реакціями:

А) При дії кислот, навіть слабких, таких як оцтова, спостерігається бурхливе виділення бульбашок газу, при пропусканні якого через розчин барію гідроксиду утворюється білий осад, розчинний в кислоті хлористоводневій:

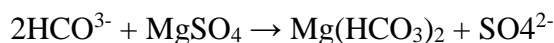


Методика: 0,1 г випробовуваної субстанції поміщають у пробірку і суспендують у 2 мл води Р. До одержаної суспензії або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 3 мл оцтової кислоти розведеної Р. Пробірку відразу закривають притертою пробкою зі скляною трубкою, двічі вигнутою під прямим кутом; спостерігається бурхливе виділення бульбашок газу без кольору і запаху. Пробірку обережно нагрівають і пропускають газ, що виділяється, крізь 5 мл барію гідроксиду розчину Р; утворюється білий осад, що розчиняється при додаванні надлишку хлористоводневої кислоти Р₁.

В) До випробуваного розчину карбонату додають насичений розчин магнію сульфату. Утворюється білий осад:



Гідрокарбонати в цих умовах утворюють осад тільки при кип'ятінні, оскільки магнію гідрокарбонат розчинний у воді:



Методика: 0,2 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води Р. До одержаного розчину додають 0,5 мл насиченого розчину магнію сульфату Р; утворюється білий осад (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких утворюють осад лише при кип'ятінні суміші).

Примітка. Для одержання насиченого розчину магнію сульфату до 100 г. магнію сульфату Р додають 100 мл води Р і залишають на 24 год при частому збовтуванні. Розчин фільтрують.

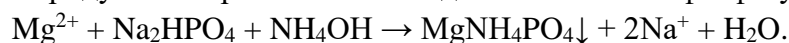
С) Випробування проводять за допомогою індикатора фенолфталеїну. Інтервал переходу цього індикатора лежить в області від 8,2 до 10,0, Гідрокарбонат має рН 8,35, а карбонат - рН 12,1. Тому поява червоного забарвлення свідчить про присутність карбонатів.

Методика: 0,2 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води Р. До одержаного розчину додають 0,05 мл розчину фенолфталеїну Р; з'являється червоне забарвлення (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких залишаються безбарвними).

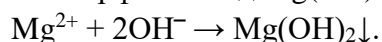
МАГНІЙ

Катіон магнію ідентифікують згідно вимог ДФУ за допомогою розчину динатрію гідрофосфату:

А) Розчин динатрію гідрофосфату утворює з солями магнію в присутності розчинів аміаку розведеного та амонію хлориду білий кристалічний осад магнію амонію фосфату:



Їдкі луги утворюють з Mg^{2+} білий аморфний осад $\text{Mg}(\text{OH})_2$:



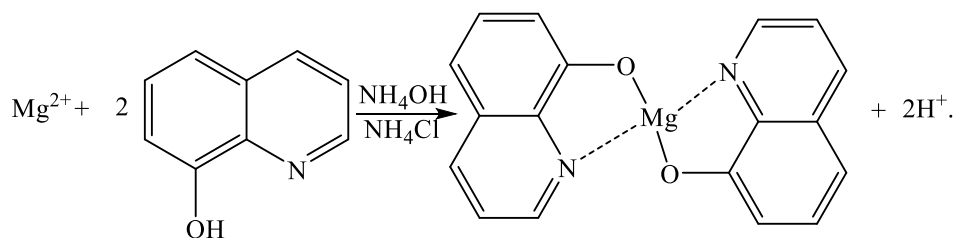
Присутність амонію хлориду розчину сильно пригнічує дисоціацію аміаку і тим самим знижує концентрацію OH^- в розчині. Наслідком цього і є невинання осаду $\text{Mg}(\text{OH})_2$ в присутності амонію хлориду розчину, а гідроксиди решти металів II групи добре розчинні у воді.

Методика: близько 15 мг випробовуваної субстанції розчиняють в 2 мл води Р. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл аміаку розчину розведеного Р1; утворюється білий осад, що розчиняється при додаванні 1 мл амонію хлориду розчину Р. До одержаного розчину додають 1 мл розчину динатрію гідрофосфату Р; утворюється білий кристалічний осад.

Не фармакопейні реакції:

Поряд з неорганічними реактивами для якісного визначення Mg^{2+} застосовують і органічні реактиви кислотного характеру, які з Mg^{2+} утворюють комплексні сполуки.

Найбільш поширеною є реакція з гідроксихіноліном, який у присутності розчинів аміаку і амонію хлориду утворює кристалічний осад магнію оксихіноляту, забарвлений у зеленувато-жовтий колір:

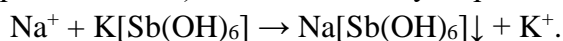


Методика: в пробірку поміщають 2-3 краплі розчину солі магнію, 2 краплі аміаку розчину розведеного і додають декілька крапель амонію хлориду розчину до розчинення осаду магнію

гідроксиду, що утворився під дією аміаку розчину. Потім додають 2-3 краплі розчину гідроксихіноліну. Фіксують зеленувато-жовтий колір утвореного осаду.

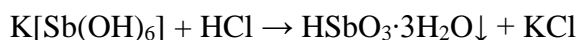
НАТРІЙ

А) Катіон натрію згідно вимог ДФУ визначають за допомогою розчину калію піроантимонату (калію гексагідроксистибіата) внаслідок чого утворюється білий осад.

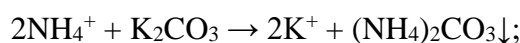


При нагріванні досліджуваного розчину з калію піроантимонатом може вийти пересичений розчин, тому, для створення центру кристалізації розчин охолоджують у крижаній воді і потирають стінки пробірки скляною паличкою.

Реакцію слід проводити в слаболужному середовищі, так як в кислому середовищі калію піроантимонат розкладається з утворенням білого аморфного осаду кислоти метаантимонової (метасурьмяної) HSbO_3 :

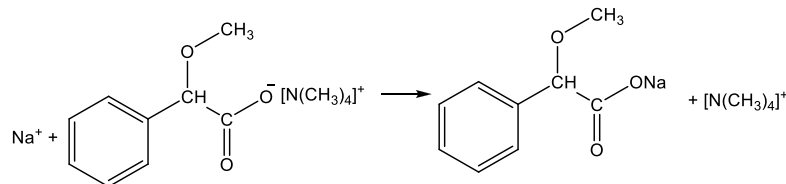


Для видалення іонів NH_4^+ , які заважають визначенню, досліджуваний розчин попередньо нагрівають з розчином калію карбонату до кипіння (одночасно створюється лужна реакція середовища):



Методика: 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води Р. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл розчину 150 г/л калію карбонату Р і нагрівають до кипіння; осад не утворюється. До розчину додають 4 мл калію піроантимонату розчину Р і нагрівають до кипіння, потім охолоджують у крижаній воді і, якщо необхідно, потирають внутрішні стінки пробірки скляною паличкою; утворюється густий осад білого кольору.

В) Солі натрію з реактивом кислоти метоксифенілоцтової Р в охолодженій крижаній воді утворюють білий кристалічний осад, що не зникає при кімнатній температурі:



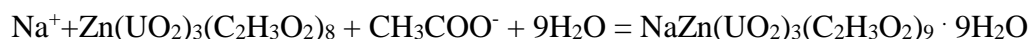
Підтвердженням утворення осаду натрієвої солі метоксифенілоцтової кислоти є її властивість розчинятися в розчині аміаку розведеного Р₁.

Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг натрію (Na^+), розчиняють у 0,5 мл води Р. До одержаного розчину або до 0,5 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1,5 мл метоксифенілоцтової кислоти реактиву Р, охолоджують у крижаній воді протягом 30 хв; утворюється об'ємний білий кристалічний осад. Суміш поміщають у воду при температурі 20°C і перемішують протягом 5 хв; осад не зникає. До суміші додають 1 мл аміаку розчину розведеного Р₁: осад цілком розчиняється. До одержаного розчину додають 1 мл амонію карбонату розчину Р: осад не утворюється.

С) Сіль натрію змочується концентрованою хлористоводневою кислотою для утворення летючих солей натрію, які забарвлюють безбарвне полум'я пальника в жовтий колір:

Методика: Сіль натрію, змочена хлористоводневою кислотою Р і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

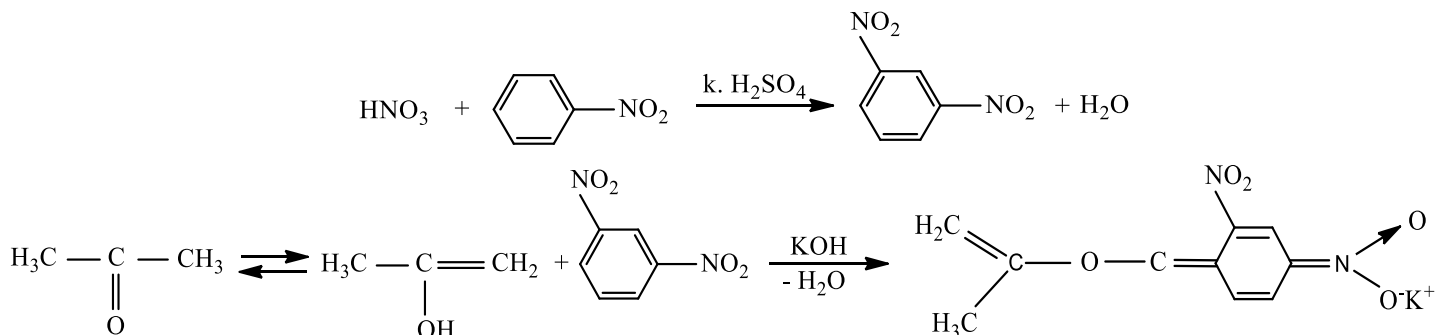
Крім того існує нефармакопейна реакція з цинкураніацетатом $\text{Zn}(\text{UO}_2)_3(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_8$ – спостерігається зеленувато – жовтий кристалічний осад який має форму тетраєдров чи октаєдров;



НІТРАТИ

Нітрат-аніон згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Для виявлення нітратів досліджувану субстанцію нагрівають з нітробензолом Р і концентрованою сірчаною кислотою, потім охолоджують, додають концентрований розчин натрію гідроксиду Р і ацетон Р, з'являється фіолетове забарвлення. Мабуть, спочатку протікає



нітрування нітробензола, а утворений динітробензол з лугом утворює ацисолі (псевдо-солі).

Методика: Наважку порошку субстанції, еквівалентну близько 1 мг нітрат-іону (NO_3^-), або кількість, зазначену в монографії, додають до суміші 0,1 мл *нітробензолу Р* і 0,2 мл *сірчаної кислоти Р* і через 5 хв охолоджують у крижаній воді. Продовжуючи охолодження, повільно при перемішуванні додають 5 мл *води Р*, 5 мл *натрію гідроксиду розчину концентрованого Р*, 5 мл *ацетону Р*, збовтують і відстоюють; верхній шар набуває темно-фіолетового забарвлення.

В) з калію перманганатом.

Нітрати, будучи окислювачами, не можуть відновлювати перманганат-іони в розчині калію перманганату, тому останній і не знебарвлюється.

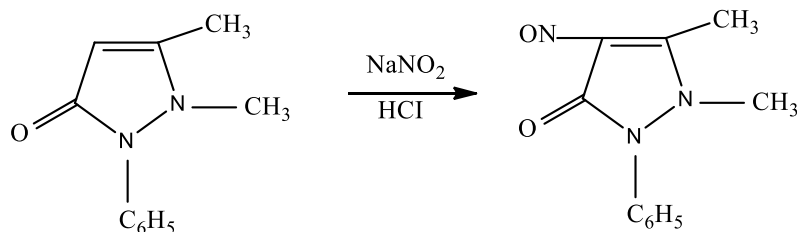
Методика: Розчин, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 2 мг нітрату (NO_3^-), не знебарвлює розчину 1 г/л *калію перманганату Р*, підкисленого *сірчаною кислотою розведеною Р* (відмінність від нітритів).

НІТРИТИ

Нітрит-аніон згідно вимог ДФУ ідентифікують з антипірином.

Реакцію проводять у присутності кислоти хлористоводневої розведеної. Нітрити при взаємодії з кислотою хлористоводневою утворюють кислоту азотисту, яка нітрузує антипирин у четвертому положенні піразолонового циклу з утворенням 4-нітрозантипірину, який має зелене забарвлення:

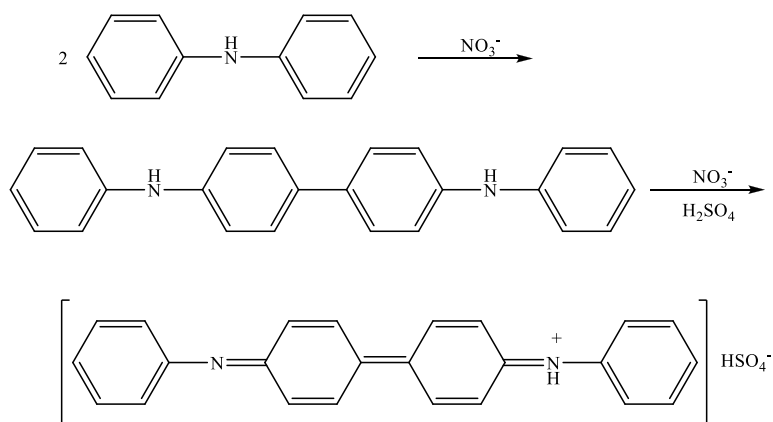
Методика: Кілька кристалів антипірину розчиняють у порцеляновій чашці в 0,1 мл *хлористоводневої кислоти розведеної Р*, додають 0,1 мл розчину, що містить випробовувану



субстанцію у кількості, еквівалентній близько 1 мг нітриту; з'являється зелене забарвлення (відмінність від нітратів).

Крім фармакопейних реакцій на нітрати і нітриту використовують не фармакопейні.

1. Реакція з дифеніламіном і концентрованою сірчаною кислотою. До субстанції (близько 0,001 г іона нітрату або нітриту) додають 2 краплі розчину дифеніламіну; з'являється синє забарвлення:



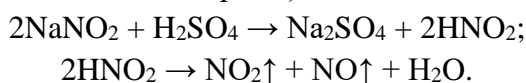
2. Реакція з міддю в присутності кислоти сірчаної концентрованої.

До субстанції (близько 0,001 г іона нітрату) додають по 2-3 краплі води і кислоти сірчаної концентрованої, шматочок металевої міді і нагрівають; виділяються бурі пари двоокису азоту:



3. Реакція з кислотою сірчаною.

До субстанції (близько 0,03 г іона нітриту) додають 15 мл кислоти сірчаної розведеної; виділяються жовто-бурі пари (відмінність від нітратів):

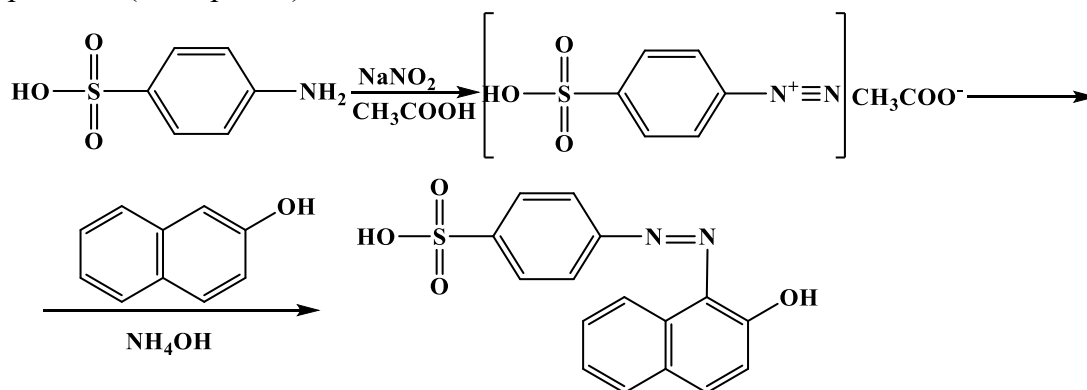


4. Реакція відмінності нітритів від нітратів.

Нітрит-іони знебарвлюють розчин калію перманганату підкислений кислотою сірчаною розведеною.



5. Реакція з сульфаніловою кислотою та β-нафтолом. В результаті реакції з'являється червоне забарвлення (азобарвник).

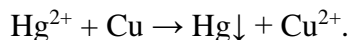


РТУТЬ

Катіон ртуті ідентифікують згідно вимог ДФУ за допомогою таких реакцій:

А) При взаємодії іонів ртуті (II) з очищеною мідною фольгою утворюється темно-сіра пляма (амальгами міді), яка при натирання стає блискучою.

При нагріванні фольги в пробірці пляма зникає:



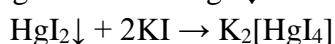
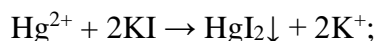
Методика: близько 0,1 мл розчину випробовуваної субстанції поміщають на ретельно очищену поверхню мідної фольги; з'являється темно-сіра пляма, яка при натиранні стає блискучою. Фольгу висушують і нагрівають у пробірці; пляма зникає.

В) При взаємодії іонів ртуті (II) з розчином натрію гідроксиду розведеного утворюється щільний жовтий осад:



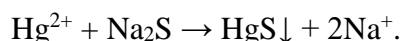
Методика: до розчину, зазначеного в монографії, додають натрію гідроксиду розведений розчин Р до міцно лужного середовища (2.2.4); утворюється густий осад жовтого кольору (солі ртуті).

С) При взаємодії іонів ртуті (II) з розчином калію йодиду утворюється червоний осад, розчинний в надлишку цього реактиву:



Методика: до 1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній 10-30 мг іона ртуті (Hg^{2+}), додають обережно по краплях калію йодиду розчин Р. утворюється червоний осад, розчинний у надлишку цього реактиву.

Крім реакцій, рекомендованих ГФ України, для встановлення ідентичності препаратів ртуті (II) широко застосовується реакція осадження розчином натрію сульфідом з утворенням осаду коричнево-чорного кольору:

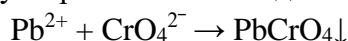


Методика: до розчину солі ртуті (близько 0,03 г іона ртуті) додають 0,5 мл розчину натрію сульфідом; утворюється коричнево-чорний осад, нерозчинний в кислоті азотній розведеної.

СВИНЕЦЬ

ДФУ пропонує для ідентифікації катіону свинця використовувати такі реакції:

А) з калія хроматом іон свинцю утворює жовтий осад свинцю хромату:

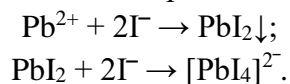


NB! Слід відзначити, що свинцю хромат, на відміну від інших хроматів, не розчинний у середовищі кислоти оцтової тому саме у цьому середовищі слід проводити реакцію. У лужному середовищі осад розчинний з утворенням плюмбатів:



Методика: 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють в 1 мл *оцтової кислоти Р*. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл калію хромату розчину Р; утворюється жовтий осад, що розчиняється при додаванні 2 мл натрію гідроксиду розчину концентрованого Р.

В) з калію йодидом який утворює з солями свинцю осад свинцю йодиду (який розчиняється в гарячій воді і в оцтовій кислоті) жовтого кольору, він розчинний в надлишку реактиву з утворенням безбарвного комплексного тетраїодоплюмбат (II) іона:



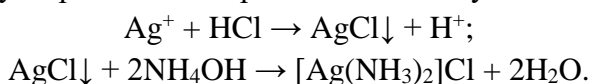
NB! В основі додаткової реакції (реакція «золотого дощу») виявлення катіону свинцю лежить розчинність осаду в гарячій воді так як при охолодженні розчину, осад знову випадає у вигляді золотистих лусочок.

Методика: 50 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 1 мл *оцтової кислоти Р*. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 10 мл *води Р* і 0,2 мл калію йодиду розчину Р: утворюється жовтий осад. Суміш кип'ячать протягом 1-2 хв; осад розчиняється. Розчину дають охолонути: знову утворюється осад у вигляді блискучих жовтих пластинок.

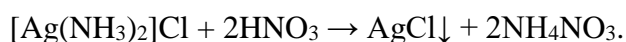
СРІБЛО

Єдиною регламентованою ДФУ реакцією для ідентифікації катіону срібла є реакція яка представлена нижче:

А) Хлористоводнева кислота та її солі осаджують іон срібла з водних розчинів його солей у вигляді білого сирнистого осаду, що нерозчинний в азотній та сірчаній кислотах, але розчинного в аміаку розчині з утворенням безбарвного комплексу:



Диамінсрібла хлорид взаємодіє з азотною кислотою, виділяється осад срібла хлориду:

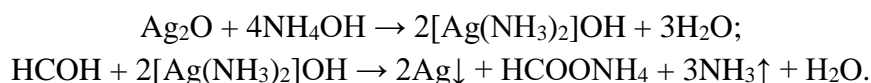


Методика: близько 10 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 10 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,3 мл хлористоводневої кислоти Р₁; утворюється білий сирнистий осад, який розчиняється при додаванні 3 мл аміаку розчину розведеного Р₁.

Не фармакопейні реакції:

1. Реакція «срібного дзеркала».

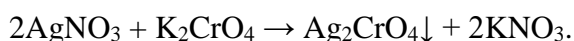
Дана реакція заснована на відновлювальних властивостях альдегідів в лужному середовищі, здатних відновлювати метали з їх солей:



Методика: до випробуваному розчину (1 мл, що містить близько 0,005 г іона срібла) додають аміаку розчин (до розчинення осаду Ag_2O , що утворився спочатку; осад розчиняють в надлишку аміаку внаслідок утворення комплексного аміачного розчину срібла), 2-3 краплі формальдегіду і нагрівають. Через деякий час на стінках пробірки утворюється блискучий наліт металевого срібла.

2. Реакція з калію хроматом.

Реакцію слід проводити в нейтральному середовищі ($\text{pH}=7$). У лужному середовищі випадає осад срібла оксиду. У аміачному середовищі утворюється осад внаслідок зв'язування іона срібла в комплексну сполуку (мають бути відсутні також і інші комплексоутворюючі реагенти). У оцтовокислому середовищі випадає осад срібла хромату. У сильно кислому середовищі осад не утворюється:



Примітка:

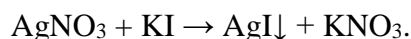
1) Іони свинцю, барію, ртуті (II), ртуті (I), вісмуту та ін, які утворюють з хромат-іонами осади, попередньо відокремлюють.

2) Відновлювачі заважають реакції, тому що вони відновлюють хромат-іони до іонів хрому.

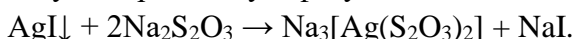
Методика: до 4-5 крапель розчину солі срібла додають 5-6 крапель розчину реактиву. Осад срібла хромату розчиняється в азотній кислоті і аміаку розчині, але не розчиняється в оцтовій кислоті.

3. Реакція з калію йодидом.

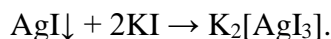
Калію йодид осаджує жовтий сирнистий осад срібла йодиду:



Осад срібла йодиду практично нерозчинний в кислотах і аміаку розчині, але легко розчинний в розчинах калію ціаніду і натрію тіосульфату:



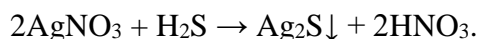
Срібла йодид розчиняється в калію йодиду розчині концентрованому:



При розбавленні розчину водою осад срібла йодиду знову осаджується.

4. Реакція з сірководнем.

Як в кислому, так і в лужному середовищі сірководень виділяє коричнево-чорний осад срібла сульфідну:



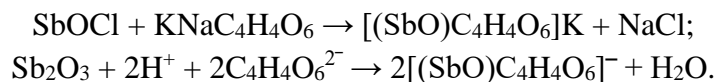
Осад нерозчинний в хлористоводневій кислоті розведеної і аміаку розчині, але розчинний в 2 М азотної кислоти розчині:



СТИБІЙ

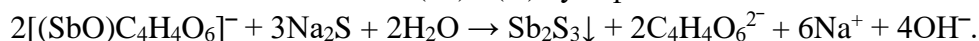
Іон стибію визначається за утворенням оранжево-червоного осаду стибію (III) і (V) сульфідів після приєднання до тартратного комплексу стибія натрія сульфіда.

Оксиди легко розчиняються в присутності калію-натрію тартрату (тартрат-іона) внаслідок утворення комплексного іону: $[(\text{SbO})\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6]^-$, основні солі сурми (III) і (V), як і сурми (III) і (V) наприклад:



Тартрати стибію є єдиними солями стибію (III) і (V), які розчиняються у воді без додавання кислоти.

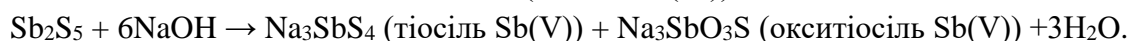
Тартратні комплекси стибію (III) і (V) з натрію сульфідом утворюють оранжево-червоні осадки стибію (III) і (V) сульфідів:



Аналогічно утворюється осадок Sb_2S_5 .

Стибію (III) і (V) сульфідів розчиняються від додавання розведеного розчину гідроксиду натрію.

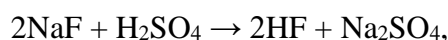
При розчиненні стибія (III) сульфідів в лугах спочатку утворюється у вигляді осаду кислоти метастибїтної, розчинна в надлишку луку:



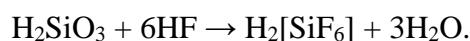
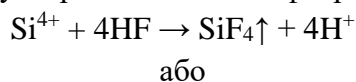
Методика: близько 10 мг досліджуваної субстанції розчиняють при нагріванні в розчині 0,5 г калію-натрію тартрату Р в 10 мл води Р та охолоджують. До 2 мл отриманого розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають по каплям розчин сульфідів натрію Р; утворюється оранжево-червоний осад, який розчиняється при додаванні розчину натрію гідроксиду розведеного Р.

СИЛКАТИ

Ідентифікація силікатів заснована на утворенні силіцію тетрафториду і подальшій взаємодії його з полімером. Спочатку, взаємодією натрію фториду з кислотою сульфатною отримують фтористий водень:



який взаємодіє з силікатами з утворенням силіцію фтористого:



Дослідження проводять в металевих тиглях, так як фтористий водень реагує зі склом. Утворений фтористий водень в присутності вологи вступає у взаємодію з полімером, утворюючи фторпохідні.

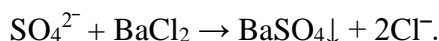
Методика: кількість випробуваної субстанції, вказана в приватній статті, змішують в свинцевому або платиновому тиглі за допомогою мідного дроту з близько 10 мг натрію фториду Р і декількома краплями кислоти сульфатної Р до утворення суспензії. Тигель накривають тонкою прозорою пластиковою пластинкою з висячою краплею води Р і обережно нагрівають; через короткий проміжок часу навколо краплі води з'являється біле кільце.

СУЛЬФАТИ

ДФУ регламентує проведення сульфатів за допомогою реакцій представлених нижче:

А) Барію хлорид з розчинів сульфатів виділяє білий осад барію сульфату, нерозчинний ні у воді, ні в мінеральних кислотах, ні в лугах (навіть при нагріванні).

Деякі інші аніони (карбонати, сульфіти) з розчином барію хлориду також утворюють нерозчинні солі, які, на відміну від барію сульфату, розчиняються у хлористоводневій кислоті. Тому, при проведенні реакції на сульфат-іон з розчином барію хлориду необхідно додавати хлористоводневої кислоти розчин:



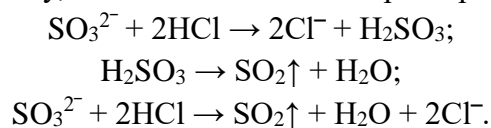
Методика:

а) Близько 45 мг випробуваної субстанції розчиняють у 5 мл води Р. До одержаного розчину або до 5 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р і 1 мл барію хлориду розчину Р₁; утворюється білий осад.

б) До суспензії, одержаної в результаті реакції (а), додають 0,1 мл 0,05 М розчину йоду; жовте забарвлення йоду не зникає (відмінність від сульфідів і дитіонітів), але знебарвлюється при додаванні по краплях олова хлориду розчину Р (відмінність від йодатів). Суміш кип'ятять; осад не знебарвлюється (відмінність від селенатів і вольфраматів):

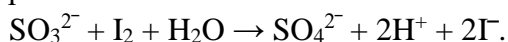
СУЛЬФІТИ

А) Ідентифікація сульфід-іонів згідно ДФУ 2 видання базується на тому, що у вільному стані сірчиста кислота не існує, вона може існувати лише у водному розчині, легко розкладаючись на сірчистий газ і воду, який виявляється за характерним різким запахом:



В) Сульфіти окислюються розчином йоду. Крім йоду можна використовувати й інші окислювачі (калію перманганат, калію біхромат, бромна вода).

При цьому відбувається окислення сульфідів до сульфатів, реакція середовища стає кислою і бурий йоду розчин знебарвлюється:



Методика:

а) До 2 мл розчину, що містить випробувану субстанцію в кількості, еквівалентній 10-30 мг сульфіді (SO_3^{2-}), додають 2 мл хлористоводневої кислоти Р і струшують; поступово виділяється сірчистий газ, що виявляється за характерним різким запахом.

б) До зазначеного в монографії розчину, що містить сульфід (SO_3^{2-}), додають 0,1 мл 0,05 М розчину йоду; реактив знебарвлюється.

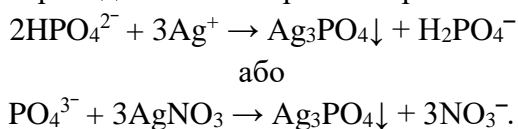
ФОСФАТИ (ОРТОФОСФАТИ)

Визначаються фосфати згідно вимог ДФУ двома методами:

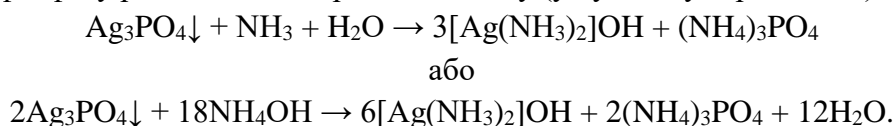
А) Реакція з розчином срібра нітрату.

Досліджуваний розчин з розчином срібла нітрату утворює жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні.

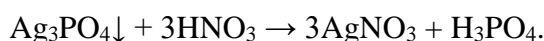
Осадження срібла нітратом проводиться з нейтральних розчинів:



Осад срібла фосфату розчиняється в розчині аміаку (у лужному середовищі):



Осад також розчиняється в кислоті азотній:



Враховуючи те, що срібла фосфат розчиняється в кислих і лужних розчинах, при необхідності досліджуваний розчин нейтралізують (доводять до нейтральної реакції).

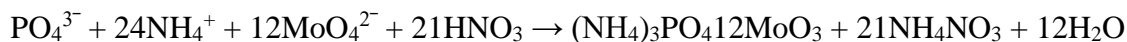
Методика: До 5 мл розчину, зазначеного в монографії, якщо необхідно, нейтралізованого, додають 5 мл *срібла нітрату розчину P1* утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється при додаванні *аміаку розчину P*.

В) Реакція з розчином молібденованадієвого реактиву.

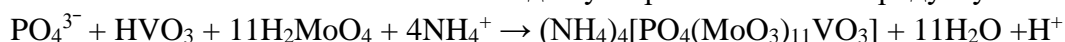
Досліджуваний розчин з молібденованадієвим реактивом утворює жовте забарвлення.

Молібденованадієвий реактив являє собою розчин амонію молібдату P і амонію ванадату P в кислоті азотній P.

Забарвлення змінюється внаслідок утворення амонійної солі 12- молібдофосфорної гетерополікислоти:



Забарвлення також може змінюватися внаслідок утворення й іншого продукту:

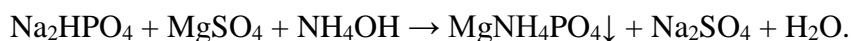


Методика: До 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл *молібденованадієвого реактиву P* і перемішують; з'являється жовте забарвлення.

Крім того використовують не фармакопейні реакції:

Реакція з магnezіальною сумішшю.

Реакцію проводять в присутності амонію хлориду та розчину аміаку – утворюється білий кристалічний осад.

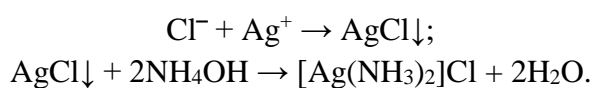


ХЛОРИДИ

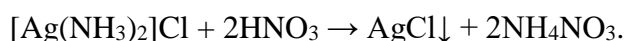
Хлорид-аніон згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Реакція з розчином срібла нітрату.

Солі хлористоводневої кислоти з розчином срібла нітрату в азотнокислом середовищі утворюють білий сирнистий осад. Осад не розчиняється в розбавлених кислотах, розчинний в розчині аміаку:



При подальшому додаванні кислоти:

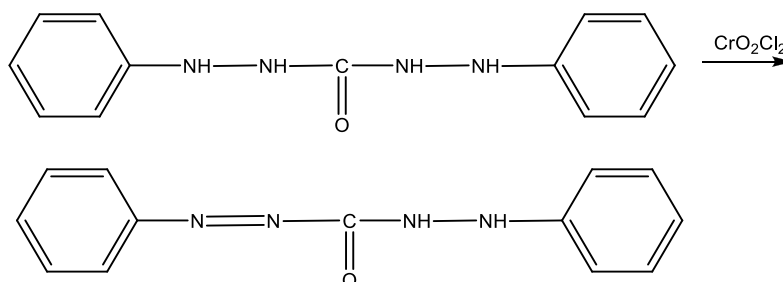
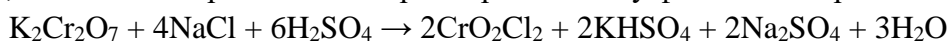


NB! Реакцію проводять в азотнокислом середовищі через можливість присутності у воді вуглекислоти, яка здатна утворювати осад срібла карбонату (Ag_2CO_3) білого кольору. У лужному середовищі утворюється срібла гідроксид (AgOH), потім срібла оксид (Ag_2O). Інші кислоти не застосовують, так як вони можуть давати осади (наприклад, Ag_2SO_4 , Ag_3PO_4).

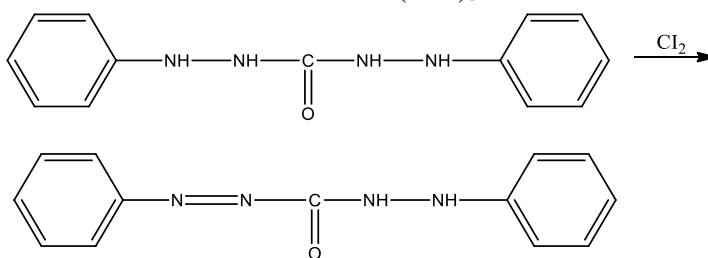
Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг хлориду (СГ), розчиняють у 2 мл *води Р*. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, підкислюють *азотною кислотою розведеною Р*, додають 0,4 мл *срібла нітрату розчину Р₁*, перемішують і відстоюють; утворюється білий сирнистий осад, який центрифугують і промивають трьома порціями *води Р* по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була цілком прозорою. Осад суспендують у 2 мл *води Р* і додають 1,5 мл *аміаку розчину Р*, осад швидко розчиняється; допускається наявність декількох крупних частинок, які розчиняються повільно.

В) Реакція з калію біхроматом в суміші з кислотою сірчаною.

В ході реакції утворюється хлорид хромилу, пари якого, стикаючись з фільтрувальним папером, просоченим розчином дифенілкарбазиду (безбарвний) окислюють його до дифенілкарбазона, який має забарвлення і папір забарвлюється у фіолетово-червоний колір:



В деяких друкованих виданнях, як вітчизняних так і закордонних фахівців зустрічається інша трактовка написання цієї реакції, а саме в ході реакції утворюється активний хлор, пари якого, стикаючись з фільтрувальним папером, просоченим розчином дифенілкарбазиду (безбарвний) окислюють його до дифенілкарбазона, який має забарвлення і папір забарвлюється у фіолетово-червоний колір:

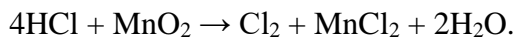


Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 15 мг хлориду (СГ), або кількість, зазначену в монографії, поміщають у пробірку, додають 0,2 г *калію дихромату Р* і 1 мл *сірчаної кислоти Р*. Біля вхідного отвору пробірки поміщають фільтрувальний папір, просякнутий *розчином дифенілкарбазиду Р* (при цьому просякнутий папір не має стикатися з калію біхроматом); папір забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

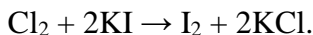
Крім того використовують не фармакопейні реакції:

Реакція з діоксидом марганцю.

Діоксид марганцю окисляє кислоту хлористоводневу концентровану при нагріванні до елементарного хлору:



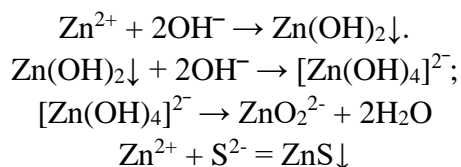
При подальшому додаванні до реакційної суміші розчину калію йодиду і хлороформу, хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір:



ЦИНК

Катіон цинку ідентифікують за допомогою реакцій які вказані у ДФУ, а саме:

А) З розчином натрію сульфідру, для цього попередньо до випробуваному розчину додають розчин натрію гідроксиду (для доказу амфотерних властивостей іонів цинку) з подальшим утворенням білого осаду цинку гідроксиду який у свою чергу розчиняється в надлишку реактиву з утворенням цинкат-іона (ZnO_2^{2-}) і при додаванні розчину натрію сульфідру - утворюється білий пластівчастий осад цинку сульфідру:

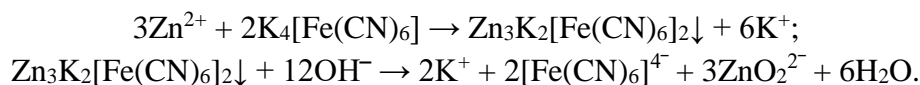


чи



Методика: 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл *води P*. До одержаного розчину або до 5 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,2 мл *натрію гідроксиду розчину концентрованого P* утворюється білий осад. Додають ще 2 мл *натрію гідроксиду розчину концентрованого P*; осад розчиняється. До одержаного розчину додають 10 мл *амонію хлориду розчину P*, розчин залишається прозорим. До розчину додають 0,1 мл *розчину натрію сульфідру P*: утворюється білий пластівчастий осад.

В) З іонами цинку дає реакцію калію фероціанід $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ в результаті чого утворюється білий осад цинку-калію фероціаніду, нерозчинний у кислотах, але розчинний в лугах:



Методика: До 2 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній 5-20 мг цинк-іона Zn^{2+} , додають 0,5 мл *калію фероціаніду розчину P*: утворюється білий осад, нерозчинний у *хлористоводневій кислоті розведеній P*.

ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК

На сьогодні залишається актуальним створення нових оригінальних препаратів, як за допомогою хімічного і мікробіологічного синтезу, так і шляхом виділення біологічно активних речовин із сировини рослинного або тваринного походження.

Необхідно відзначити, що хіміко-технологічні процеси, які лежать в основі створення лікарських препаратів та фізико-хімічні методи їх очищення на всіх етапах виробництва валідні. Однак, незалежно від підходів до синтезу і методів очищення, створити лікарський препарат без домішок практично неможливо. Це пов'язано з різноманітними факторами, по-перше: з нестехіометричністю протікання реакцій (реакції протікають не до кінця або з утворенням побічних продуктів) і використанням в цих процесах допоміжних речовин (розчинники, апаратура тощо), зберіганням препаратів (відсутні абсолютно інертна тара для зберігання препаратів); зберігання в умовах, які не відповідають вимогам НД і т.д.; по-друге: створення абсолютно чистого продукту (без домішок) призводить до підвищення собівартості препарату.

Таким чином, незалежно від шляхів створення, чистота лікарських препаратів - один з найважливіших етапів фармацевтичного аналізу. Відповідно до вимог ДФУ, всі лікарські субстанції та їх лікарські форми, незалежно від методів їх отримання, перевіряють на доброякісність (відсутність чи граничний вміст домішок).

Домішка - стороння речовина, що знаходиться в лікарській субстанції або лікарській формі, яка не відповідає формулі будови препарату і найчастіше не володіє тією ж фармакологічною дією.

Домішки в лікарські препарати можуть потрапляти при їх:

- отриманні;
- зберіганні;
- транспортуванні.

Основними джерелами домішок при отриманні є апаратура, вихідна сировина, розчинники та інші допоміжні речовини. Матеріал, з якого виготовлена апаратура (метал, скло), може служити джерелом домішок тяжких металів і миш'яку. При недостатньому очищенні в препараті можуть міститися домішки розчинників, волокна тканин або фільтрувального паперу, пісок, азбест і т.д., а також залишки кислот або лугів.

Синтетичні лікарські препарати можуть містити домішки вихідних, проміжних продуктів органічного синтезу, а препарати, які отримують з рослинної і тваринної сировини, мають домішки сторонніх екстрактивних речовин.

Джерелом домішок при виробництві готових лікарських форм можуть бути недостатньо очищені наповнювачі, розчинники та інші допоміжні речовини. Тому, ступінь чистоти цих речовин також повинна піддаватися ретельному контролю перед використанням їх у виробництві.

Велике значення для якості лікарських препаратів має не тільки хіміко-технологічний процес, а й умови зберігання. Так, на доброякісність препаратів суттєвий вплив роблять зовнішні фактори (волога, температура, світло, кисень повітря і т.п.). Наприклад, волога може призвести до гідролізу таких лікарських засобів, як солей, утворених різними за силою електролітами, ефірів, амідів і т. д. У результаті цього процесу утворюються основні і кислі солі, продукти гідролізу та інші речовини з іншими фізико-хімічними властивостями і характером фармакологічної дії. При зберіганні препаратів, що містять кристалізаційну воду (магнію сульфат, натрію арсенат та ін.) необхідно дотримуватися умов, які виключають втрату

кристалізаційної води. Під впливом світла і кисню повітря може відбуватися розкладання, окислення таких речовин, як, наприклад, срібла нітрат, йодиди, броміди, лікарські препарати похідних фенолів, амінів і т.д.

При зберіганні і транспортуванні препаратів велике значення має якість контейнерів (тара), що використовуються для зберігання лікарських препаратів, а також матеріал, з якого вони виготовлені. Останнє також може бути джерелом домішок. Зрозуміло, що якщо тара неякісна, то великий вплив на якість препарату будуть надавати і зовнішні фактори середовища.

Виходячи з шляхів потрапляння домішок у лікарський препарат, їх можна розділити на дві групи: специфічні і неспецифічні домішки.

Специфічні домішки або група домішок характерна для одного або групи препаратів і може потрапляти туди при отриманні (вихідні і проміжні продукти реакції) та зберіганні (продукти гідролізу, окислення і т.д.).

Неспецифічні домішки або група домішок характерна для більшості препаратів. Основним джерелом їх попадання в лікарський препарат є апаратура, розчинники, допоміжні матеріали і тара.

Як було сказано вище, всі лікарські субстанції та лікарські форми, незалежно від способу отримання, досліджують на доброякісність. При цьому аналітично-нормативна документація або ФС встановлює певну межу вмісту домішок в препаратах. Виходячи з цього, домішки можна розділити на дві групи:

- неприпустимі домішки;
- допустимі (загальні) домішки.

Неприпустимі домішки або група домішок - це домішки які впливають на стабільність і фармакологічну дію лікарського препарату (солі міді та заліза в кислоті аскорбіновій; солі магнію в препаратах кальцію і т.д.).

Допустимі (загальні) домішки або група домішок - це домішки, які вказують на ступінь очищення препарату. Останні не впливають на фармакологічний ефект, але присутність їх у великих кількостях знижує концентрацію і відповідно зменшує активність препарату (домішки хлоридів у магнію сульфаті, сульфати в натрію хлориді і т.д.).

Такими чином, потрібно відзначити, від чого ж залежить допустима межа домішки в лікарському препараті. Передусім від:

- токсичності (домішка миш'яку, солі важких металів, розчинні солі барію і т.д.);
- фармакологічної дії та фармакологічного антагонізму (домішка калію в препаратах натрію, кальцію в магнію сульфаті для ін'єкцій і т.д.);
- впливу на стабільність лікарського засобу (солі заліза, міді в кислоті аскорбіновій);
- шляхів введення або застосування лікарського препарату (парентеральний або пероральний шлях введення).

Таким чином, одним з критеріїв доброякісності лікарського препарату є відсутність підвищеного вмісту домішок (допустима межа). Поняття відсутності домішок умовне і пов'язано з чутливістю реакції і вибором способу випробування.

Загальні вимоги, які пред'являються до випробувань на доброякісність - чутливість, специфічність і відтворюваність використовуваних реакцій, а також придатність їх до застосування для встановлення допустимих меж вмісту домішок. Для випробування

доброякісності використовують реакції з такою чутливістю, яка дозволяє визначати допустимі межі домішок в даному лікарському препараті.

Визначити максимальний вміст домішок у досліджуваному препараті можна різними шляхами. Один з них заснований на порівнянні з еталонним розчином (стандартом). При цьому в однакових умовах спостерігають фарбування або помутніння, що виникає під дією якого-небудь реактиву. Похибка такого випробування не перевищує 10%.

Еталон являє собою зразок, що містить заздалегідь відоме і точну (певну) кількість домішки, яка відкривається. Встановлення наявності домішок проводять в основному колориметричним або нефелометричним методами, порівнюючи результати реакції в розчині еталона і в розчині препарату після додатку однакових кількостей відповідних реактивів. Точність, яка досягається при цьому, цілком достатня, щоб встановити, більше або менше, ніж обумовлює ДФУ, міститься домішок у випробуваному препараті. Другий шлях - встановлення межі вмісту домішок за відсутністю позитивної реакції. При цьому використовують хімічні реакції, чутливість яких нижче, ніж межа виявлення допустимих домішок. Помилка такого визначення більше 10%.

Третій шлях - встановлення допустимої межі вмісту домішок за допомогою фізико-хімічних методів (ядерно-емісійна та ядерно-адсорбційна спектроскопія) порівняно з еталонним розчином.

При виконанні випробувань на допустиму межу домішок або їх відсутність необхідно суворо дотримуватися загальних вказівок, передбачених фармакопеею:

- вода і використовувані реактиви не повинні містити іонів, наявність яких встановлюють;
- пробірки для випробування на домішки повинні бути безбарвними і однакового діаметра;
- наважки повинні братися з точністю до 0,001 г;
- реактиви слід додавати одночасно і в однакових кількостях, як до еталонного, так і до випробуваного розчину;
- опалесценцію, що утворюється, спостерігають в прохідному світлі, на темному тлі, а забарвлення - у відображеному світлі на білому фоні;
- якщо встановлюють відсутність домішки, то до випробуваного розчину додають всі реактиви, крім основного, отриманий розчин розділяють на дві рівні частини і до однієї з них додають основний реактив. При порівнянні не повинно бути явних розбіжностей між обома частинами розчину.

Треба мати на увазі, що послідовність і швидкість додавання реактивів впливають на результати випробувань. Іноді необхідно суворо витримувати інтервал часу, протягом якого проводять спостереження за результатом реакції.

Незважаючи на різноманітність специфічних домішок, ДФУ виділяє деякі загальні принципи, покладені в основу їх виявлення.

Способи оцінки доброякісності, засновані на встановленні ряду фізико-хімічних констант, таких як температура плавлення, розчинність, питомий показник поглинання, питомий кут обертання, щільність та інші. Інтервали значень вищенаведених констант дозволяють не тільки ідентифікувати лікарські препарати, але і до деякої міри судити про їх чистоті, тобто оцінювати їх доброякісність.

ДФУ використовує для визначення специфічних домішок хроматографію в тонкому шарі сорбенту. У даному випадку паралельно з випробуванням зразком хроматографують свідок

(стандартний зразок домішки або робочий стандартний зразок). Відсутність домішки визначають, порівнюючи величини R_f випробуваного препарату і стандартного зразка, розміри, інтенсивність або відсутність плями домішки на хроматограмі.

Для виявлення специфічних домішок широко використовується газорідинна або вискоєфективна рідинна хроматографія. Найбільш часто використовуваними методами є метод речовин - свідків і метод відносних утримувачів. У першому випадку безпосередньо після аналізу лікарських речовин, в ідентичних умовах хроматографують речовину - свідок (домішку), наявність якої в досліджуваному зразку ймовірна. Другий метод дозволяє вводити речовину - свідок безпосередньо в лікарський препарат. У цьому випадку критерієм визначення домішки є збільшення відповідного піка на хроматограмі.

Нерідко використовуються методи, засновані на вибірковій взаємодії домішки з відповідним реактивом, екстракції домішки яким-небудь реагентом, найчастіше не змішуваним з водою.

Важливу інформацію про ступінь чистоти препарату дають деякі інші фізичні та хімічні властивості, наприклад, значення рН досліджуваного розчину препарату, прозорість складних ефірів. Використовують такі хімічні константи як, кислотне число, число омилення, ефірне число, йодне число.

Отже, підходи до якості лікарських препаратів, які викладені в ДФУ, повинні охоплювати весь виробничий процес, починаючи від вихідного, проміжного і кінцевого продукту і можуть забезпечуватися тільки жорсткою стандартизацією і регламентацією всього виробничого процесу, а також зберігання, транспортування, аж до реалізації.

АМОНІУ СОЛІ

ДФУ наводить чотири методи випробувань на граничний вміст домішки солей амонію (А, В, С і D).

Методи А, С і D засновані на додаванні до реакційної суміші калію тетраїодмеркурату розчину лужного, а метод В на взаємодії гідроксильних іонів з срібно-марганцевим папером.

Метод А застосовують, якщо немає інших вказівок у приватній статті.

Метод А

Після додавання до проби аналізованої речовини калію тетраїодмеркурату розчину, утворюється комплексна сполука, забарвлена в жовтий колір:



Випробування слід проводити в лужному середовищі. У кислому середовищі калію тетраїодмеркурат руйнується з виділенням цегляно-червоного осаду ртуті йодиду.

Методика: розчин, зазначений в монографії, поміщають у пробірку або кількість випробуваної речовини, зазначеної в монографії, у пробірці розчиняють у 14 мл води Р. Якщо необхідно, підлужують розчином натрію гідроксиду розведеним Р і доводять водою Р до об'єму 15 мл. Додають 0,3 мл калію тетраїодмеркурату розчину лужного Р.

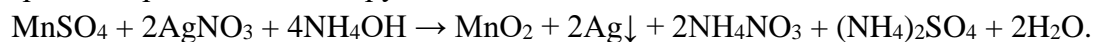
Як еталон використовують розчин, одержаний додаванням до 10 мл амонію еталонного розчину (1 ppm NH_4^+) Р 5 мл води Р і 0,3 мл калію тетраїодмеркурату лужного розчину Р. Пробірки закривають.

Через 5 хв жовте забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталона.

Метод В

Розтерту випробувану речовина поміщають в посудину, розчиняють або суспендують в невеликій кількості води, закривають поліетиленовою пробкою. Додають магнію оксид важкий. Поміщають в посудину під пробку смужку срібно-марганцевого паперу змоченого водою. Посудину витримують 30 хвилин при температурі 40⁰С.

За наявності аміаку створюється лужне середовище, а чим воно більше, тим інтенсивніше забарвлення срібно-марганцевого паперу:



Паралельно готують еталон, використовуючи еталонний розчин амонію (1 ppm NH₄⁺).

Методика: кількість ретельно розтертої випробуваної речовини, зазначену в монографії, поміщають в посудину місткістю 25 мл, зпоряджену поліетиленовою пробкою, і розчиняють або суспендують у 1 мл води Р. Додають 0,3 г магнію оксиду важкого Р, поміщають у посудину під пробку смужку срібно-марганцевого паперу Р, змочену кількома краплями води Р, таким чином, щоб відрізок паперу розміром 5x5 мм знаходився нижче нижнього краю пробки, після чого посудину негайно закривають пробкою. Перемішують вміст посудини коловими рухами, не допускаючи попадання бризок на папір, і витримують у водяному термостаті при температурі 40⁰С протягом 30 хв.

Паралельно за цих самих умов готують еталон. До зазначеної в монографії кількості амонію еталонного розчину (1 ppm NH₄⁺) Р додають 1 мл води Р, 0,30 г магнію оксиду важкого Р і далі роблять, як з випробуваним розчином.

Якщо у випробуванні з випробовуваним розчином срібно-марганцевий папір Р забарвлюється в сірий колір, забарвлення має бути не інтенсивнішим за забарвлення срібно-марганцевого паперу Р, одержане у випробуванні з еталоном.

Метод С

Застосовують для зразків, що містять лужноземельні і важкі метали.

Випробування проводять аналогічно методу А, але перед цим додають натрію гідроксид і натрію карбонат. Оксиди, гідроксиди та карбонати, що випали, відфільтровують.

Методика: кількість випробуваної речовини, зазначену в монографії, поміщають у пробірку, розчиняють в мінімальному об'ємі води Р, додають при охолодженні 2 мл натрію гідроксиду розчину розведеного Р і 2 мл натрію карбонату розчину Р. Розчин розводять водою Р до зазначеної в монографії концентрації, збовтують і фільтрують. 10 мл одержаного фільтрату поміщають у пробірку, доводять об'єм розчину водою Р до 15 мл і додають 0,3 мл калію тетраодмеркурату лужного розчину Р.

Як еталон використовують суміш 10 мл еталонного розчину амонію (1 ppm NH₄⁺) Р, 5 мл води Р і 0,3 мл калію тетраодмеркурату лужного розчину Р. Пробірки закривають.

Через 5 хв жовте забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталона.

Метод D

Застосовують для зразків, що містять більше 300 ppm домішки заліза.

Випробування проводять аналогічно методу А, але перед цим додають розчин натрію гідроксиду і розчин калію-натрію тартрату.

Так як реакції виявлення іонів NH_4^+ за допомогою калію тетраїодмеркурату лужного розчину заважають іони заліза (які утворюють з лугом забарвлені гідроксиди, нерозчинні у воді), їх зв'язують у розчинний комплекс шляхом додаванням калію-натрію тартрату.

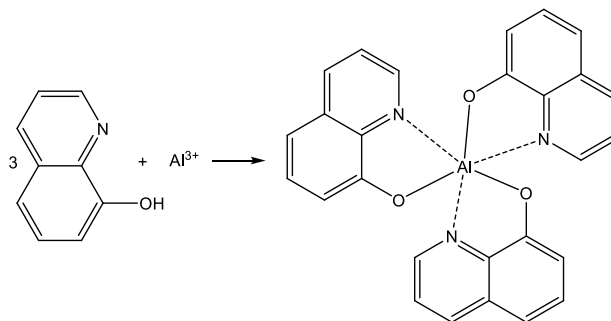
Методика: кількість випробуваної речовини, зазначену в монографії, поміщають в пробірку, розчиняють у 10 мл води Р, додають 2 краплі натрію гідроксиду розведеного розчину Р і 3 мл розчину 200 г/л калію-натрію тартрату Р. Ретельно перемішують, доводять об'єм розчину водою Р до 15 мл і додають 0,3 мл калію тетраїодмеркурату лужного розчину Р. Пробірку закривають.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 10 мл випробуваного розчину 10 мл амонію еталонного розчину (1 ppm NH_4^+) Р.

Через 5 хв жовте забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

АЛЮМІНІЙ

Гідроксихінолін з іонами алюмінію утворює внутрішню комплексну сіль зеленувато-жовтого кольору (кристалічний осад алюмінію оксихінолята, розчинний у мінеральних кислотах і що володіє флуоресценцією). Так як гідроксихінолін не розчиняється у воді, то використовують його хлороформний розчин:



Методика: розчин, зазначений в монографії, поміщають у ділильну лійку, струшують з 2 порціями по 20 мл кожна розчину 5 г/л гідроксихіноліну Р в хлороформі Р, потім з 10 мл цього самого розчину. Хлороформні шари відділяють і збирають у мірну колбу місткістю 50,0 мл. Доводять об'єм розчину хлороформом Р до позначки і перемішують (випробовуваний розчин).

Розчин порівняння готують таким самим чином, що і випробовуваний розчин, використовуючи зазначений в монографії розчин.

Холостий розчин готують таким самим чином, що і випробовуваний розчин, використовуючи зазначений в монографії розчин.

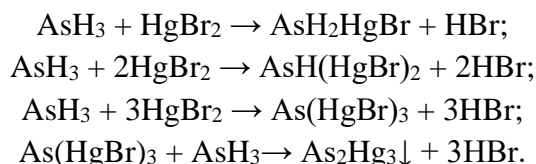
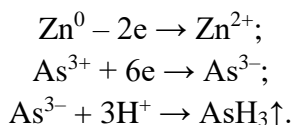
Вимірюють інтенсивність флуоресценції (2.2.21) випробовуваного розчину (I_1), еталона (I_2) і холостого розчину (I_3), використовуючи збуджуваче випромінювання за довжини хвилі 392 нм і вторинний фільтр із смугою пропускання, що має максимум за довжини хвилі 518 нм, або монохроматор, установлений на пропускання цієї довжини хвилі.

Флуоресценція ($I_1 - I_3$) випробовуваного розчину не має перевищувати флуоресценції еталона ($I_2 - I_3$).

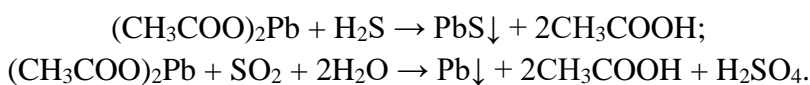
АРСЕН (МИШ'ЯК)

Метод А

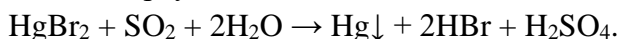
Хімічна сутність методу полягає у відновленні сполук миш'яку (що міститься у випробуваному препараті) цинком в кислому середовищі до арсину (AsH₃), який при взаємодії з ртуті дибромідом утворює миш'яковисту ртуть. Реакція проходить поетапно, через утворення забарвлених комплексних сполук:



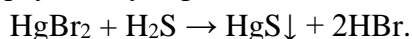
Арсин проходить через шар вати, змоченої свинцю ацетатом, який зв'язує відновники (H₂S, SO₂):



Присутність сірководню і діоксиду сірки неприпустимо, тому що діоксид сірки може відновити ртуті дибромід до вільної ртуті:



Сірководень може утворити ртуті дисульфід:



Випробування на гранично допустимий вміст арсену проводять в приладі. Прилад (див. рис. 1) складається з конічної колби місткістю 10 мл (1), закритої скляною притертою пробкою (2), крізь яку проходить скляна трубка завдовжки близько 200 мм з внутрішнім діаметром 5 мм (3). Нижня частина трубки витягнута до внутрішнього діаметра 1.0 мм; на відстані 15 мм від кінчика трубки розташований бічний отвір діаметром від 2 мм до 3 мм. Трубка поміщена таким чином, щоб бічний отвір знаходився мінімум на 3 мм нижче нижньої поверхні пробки. Верхній кінець трубки повинен мати цілком плоску притерту поверхню, розташовану під прямим кутом до осі трубки. Друга скляна трубка завдовжки 30 мм з таким самим внутрішнім діаметром і такою самою плоскою притертою поверхнею поміщається зверху першої і щільно прикріплюється до неї двома пружинами (4).

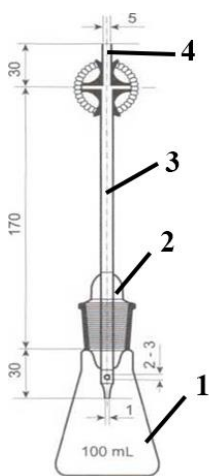


Рисунок 1. Прилад для випробування на гранично допустимий вміст арсену (метод А). Розміри зазначені в міліметрах

Між

мм).

Методика. нижню трубку нещільно заповнюють 50-60 мг свинцево-ацетатної вати *P* або поміщують невеликий ватяний тампон і скручену трубочкою смужку свинцево-ацетатного паперу *P* масою 50-60 мг. плоскими поверхнями трубок поміщують шматочок ртутно-бромідного паперу *P* такого розміру, щоб закрити отвір трубки (15 x 15

Зазначену в монографії кількість випробовуваної речовини поміщують у конічну колбу і розчиняють у 25 мл води *P*, або зазначений в монографії об'єм випробовуваного розчину поміщують у конічну колбу, доводять об'єм розчину водою *P* до 25 мл. Додають 15 мл хлористоводневої кислоти *P*, 0,1 мл олова(II) хлориду розчину *P*, 5 мл розчину калію йодиду *P*, залишають на 15 хв і потім додають 5 г цинку активованого *P*. негайно сполучають дві частини приладу, колбу

помішають у водяну баню, температура якої підтримується такою, щоб забезпечити рівномірне виділення газу.

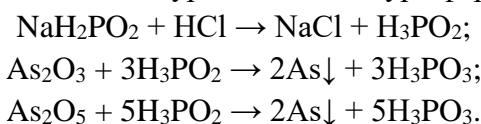
Паралельно за цих самих умов проводять випробування з еталоном, що складається з 1 мл *арсену еталонного розчину* (1 ppm As) P і 24 мл *води P*.

Через не менше 2 год забарвлення ртутно- бромідного паперу, одержане у випробуванні з випробовуваним розчином, має бути не інтенсивнішим за забарвлення ртутно-бромідного паперу, одержане у випробуванні з еталоном.

Метод В

Метод В застосовують у випадку визначення поряд з арсеном селену і телуру, а також при визначенні арсену в зразках, що містять сурму, вісмут, ртуть і срібло, а також сульфідів і сульфідів, та в деяких інших випадках.

Сполуки миш'яку з натрію гіпофосфітом у присутності кислоти хлористоводневої і калію йодиду при нагріванні, під дією кислоти фосфорноватистої, відновлюються до металевого миш'яку і залежно від концентрації дають бурий осад або буре фарбування:



Калію йодид і в першому і в другому методах додають для того, щоб перевірити наявність окислювача в реакційній суміші. Якщо він є, то проходить реакція:



Методика: Кількість випробовуваної речовини, зазначену в монографії, помішають у пробірку, що містить 4 мл *хлористоводневої кислоти P* і близько 5 мг *калію йодиду P*, і додають 3 мл *гіпофосфіту реактиву P*. Суміш нагрівають на водяній бані протягом 15 хв, час від часу струшуючи.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість випробовуваної речовини 0,5 мл *арсену еталонного розчину* (10 ppm As) P.

Після нагрівання на водяній бані забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

Температура водяної бані не має перевищувати 40 °С.

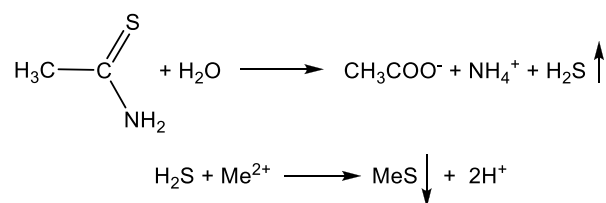
ВАЖКІ МЕТАЛИ

Згідно ДФУ у методах, описаних нижче, необхідно використовувати *тіоацетамідний реактив P*. Як альтернатива звичайно підходить *натрію сульфід розчин P1* (0,1 мл). Оскільки випробування, описані в монографіях, були розроблені з використанням *тіоацетамідного реактиву P*, то, якщо замість нього використовується *натрію сульфід P*, необхідно включити також для методів А, В и Н контрольний розчин, приготований з кількості випробовуваної субстанції, зазначеної для даного випробування, до якої доданий об'єм стандартного розчину свинцю, зазначений для приготування розчину порівняння. Випробування вважають недійсним, якщо забарвлення контрольного розчину менш інтенсивне за забарвлення розчину порівняння.

Метод А

З методом А розчини солей важких металів (залежно від концентрації) утворюють з *тіоацетамідним реактивом P* коричневий осад або світло-коричневе забарвлення розчину. Слід

зазначити, що реакція проходить в кислому середовищі, тому для створення рН 3,5 додають буферний розчин, що складається з амонію ацетату і кислоти хлористоводневої.



Методика: *Випробовуваний розчин*. 12 мл зазначеного водного розчину випробовуваної субстанції.

Розчин порівняння (еталон). Змішують 10 мл свинцю еталонного розчину (1 ррт) Р або свинцю еталонного розчину (2 ррт) Р, зазначеного в монографії, і 2 мл зазначеного водного розчину випробовуваної субстанції.

Холостий розчин. Змішують 10 мл води Р і 2 мл зазначеного водного розчину випробовуваної субстанції.

До кожного розчину додають 2 мл *буферного розчину (рН3.5) Р*. Перемішують і додають 1.2 мл *тіоацетаміду реактиву Р*, негайно перемішують. Через 2 хв розчини досліджують.

Придатність системи: розчин порівняння повинен мати світло-коричневе забарвлення при порівнянні з холостим розчином.

Результат: коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не більш інтенсивним за забарвлення розчину порівняння.

Якщо результат випробування складно оцінити, розчини фільтрують крізь підходящий мембранний фільтр (номінальний розмір пор — 0,45 мкм). Тиск на поршень шприца має бути помірним і постійним для забезпечення повільного і рівномірного фільтрування. Порівнюють плями на фільтрах, одержані для різних розчинів.

Метод В

Цей метод характерний для визначення домішки важких металів в лікарських засобах нерозчинних у воді і не здатних утворювати комплекси з металами.

Випробовувану речовину розчиняють в органічному розчиннику з мінімально необхідною кількістю води (наприклад, діоксан або ацетон з додаванням 15 % води).

Методика: *Випробовуваний розчин*. 12 мл випробовуваного розчину випробовуваної субстанції готують з використанням органічного розчинника, що містить мінімальну кількість води (наприклад, діоксан, що містить 15 % води, або ацетон, що містить 15 % води).

Розчин порівняння (еталон). Змішують 10 мл свинцю еталонного розчину (1 ррт або 2 ррт Рb), як зазначено в монографії, і 2 мл зазначеного розчину випробовуваної субстанції в органічному розчиннику. Готують свинцю еталонний розчин (1 ррт або 2 ррт Рb) шляхом розведення *свинцю еталонного розчину (100 ррт Рb) Р* розчинником, використовуваним для розчинення випробовуваної субстанції.

Холостий розчин. Змішують 10 мл розчинника, використовуваного для розчинення випробовуваної субстанції, і 2 мл зазначеного розчину випробовуваної субстанції в органічному розчиннику.

До кожного розчину додають 2 мл *буферного розчину рН3.5 Р*. Перемішують і одержаний розчин додають до 1.2 мл *тіоацетаміду реактиву Р*, негайно перемішують. Через 2 хв розчини

досліджують.

Придатність системи: розчин порівняння повинен мати світло-коричневе забарвлення при порівнянні з холостим розчином.

Результат: коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

Якщо результат випробування складно оцінити, розчини фільтрують крізь мембранний фільтр (розмір пор — 0,45 мкм). Тиск на поршень шприца має бути помірним і постійним для забезпечення повільного і рівномірного фільтрування. Порівнюють плями на фільтрах, одержані для різних розчинів.

Метод С

Особливості даного методу полягають у розкладанні препарату за допомогою мінералізації в присутності магнію сульфату і кислоти сірчаної розведеної, ускладнює даний метод можливість утворення металоорганічної сполуки та коли неможливо перевести тяжкі метали в розчинний стан.

Сульфати важких металів нерозчинні у воді; додаючи до залишку після спалювання розчини аміаку і кислоти оцтової, отримують амонію ацетат, який, вступаючи з сульфатами в реакцію обміну утворює ацетати важких металів, які розчиняються у воді і можуть вступати в реакцію комплексоутворення.

Методика: Випробовуваний розчин. Зазначену кількість (але не більше 2 г) випробовуваної субстанції помішають у кварцовий тигель з 4 мл розчину 250 г/л магнію сульфату Р у сірчаній кислоті розведеній Р, перемішують тонкою скляною паличкою і обережно нагрівають. Якщо суміш рідка, обережно випаровують на водяній бані до сухого залишку, потім поступово нагрівають до обвуглювання і продовжують нагрівання до отримання майже білого або в крайньому разі сіруватого залишку. Спалювання проводять при температурі не більше 800 °С. Залишають до охолодження, потім залишок у тиглі змочують декількома краплями сірчаної кислоти розведеної Р. Випаровують до сухого залишку, знов спалюють і залишають до охолодження. Загальний час спалювання не має перевищувати 2 год. Залишок з тигля кількісно переносять у пробірку двома порціями хлористоводневої кислоти розведеної Р по 5 мл кожна. Додають 0,1 мл фенолфталеїну розчину Р, потім підлужують аміаку розчином концентрованим Р до появи рожевого забарвлення. Охолоджують, додають оцтову кислоту льодяну Р до знебарвлення розчину і додають ще 0,5 мл оцтової кислоти льодяної Р. Якщо необхідно, фільтрують і промивають фільтр водою Р. Доводять об'єм розчину водою Р до 20 мл.

Розчин порівняння (еталон). Готують еталон таким самим чином, як і випробовуваний розчин, використовуючи зазначений об'єм свинцю еталонного розчину (10ррт РЬ) Р замість випробовуваної субстанції. До 10 мл одержаного розчину додають 2 мл випробовуваного розчину.

Контрольний розчин. Готують таким самим чином, як і випробовуваний розчин, додаючи до випробовуваної субстанції об'єм свинцю еталонного розчину (10ррт РЬ) Р, зазначений для приготування розчину порівняння. До 10 мл одержаного розчину додають 2 мл випробовуваного розчину.

Холостий розчин. Змішують 10 мл води Р і 2 мл випробовуваного розчину.

До 12 мл кожного розчину додають 2 мл буферного розчину рН 3.5 Р і перемішують. Одержаний розчин додають до 1.2 мл тіоацетамідного реактиву Р і негайно перемішують. Через 2 хв розчини досліджують.

Придатність системи:

— розчин порівняння повинен мати коричневе забарвлення при порівнянні з холостим розчином;

— забарвлення контрольного розчину має бути інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

Результат: коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не більш інтенсивним за забарвлення розчину порівняння.

Якщо результат випробування складно оцінити, розчини фільтрують крізь мембранний фільтр (розмір пор — 0,45 мкм). Тиск на поршень шприца має бути помірним і постійним для забезпечення повільного і рівномірного фільтрування. Порівнюють плями на фільтрах, одержані для різних розчинів.

Метод D

Даний метод використовують для лікарських засобів, які при спалюванні утворюють летючі амфотерні окисли або отруйні іони. Особливостями методу є те, що його проводять після сухої мінералізації лікарського засобу при змішуванні його з магнію оксидом. Після спалювання, як і в методі С, отримують ацетати важких металів.

Методика: Випробовуваний розчин. У кварцовому тиглі ретельно змішують зазначену кількість випробовуваної субстанції з 0,5 г магнію оксиду РІ. Спалюють при слабкому червоному жарі до утворення однорідного залишку білого або сірувато-білого кольору. Якщо після 30 хв спалювання суміш залишається забарвленою, тигель залишають до охолодження, вміст перемішують тонкою скляною паличкою і повторюють спалення. Якщо необхідно, операцію повторюють. Нагрівають при температурі 800 °С близько 1 год. Залишок з тигля кількісно переносять у пробірку 2 порціями по 5 мл суміші однакових об'ємів хлористоводневої кислоти РІ і води Р. Додають 0,1 мл фенолфталеїну розчину Р, потім підлужують аміаку розчином концентрованим Р до появи рожевого забарвлення. Охолоджують, підкислюють оцтовою кислотою льодяною Р до знебарвлення розчину і додають ще 0,5 мл оцтової кислоти льодяної Р. Якщо необхідно, фільтрують і промивають фільтр водою Р. Доводять об'єм розчину водою Р до 20 мл.

Розчин порівняння (еталон). Готують еталон таким самим чином, як і випробовуваний розчин, використовуючи зазначений в монографії об'єм свинцю еталонного розчину (10ppm РБ) Р замість випробовуваної субстанції, і висушують у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С. До 10 мл одержаного розчину додають 2 мл випробовуваного розчину.

Контрольний розчин. Готують таким самим чином, як і випробовуваний розчин, додаючи до випробовуваної субстанції об'єм свинцю еталонного розчину (10 ppm РБ) Р, зазначений при приготуванні розчину порівняння, і висушують у сушильній шафі при температурі від 100°С до 105 °С. До 10 мл одержаного розчину додають 2 мл випробовуваного розчину.

Холостий розчин. Змішують 10 мл води Р і 2 мл випробовуваного розчину.

До 12 мл кожного розчину додають по 2 мл буферного розчину рН 3.5 Р. Перемішують і одержаний розчин додають до 1.2 мл тіоацетамідного реактиву Р. Негайно перемішують. Через 2 хв розчини досліджують.

Придатність системи:

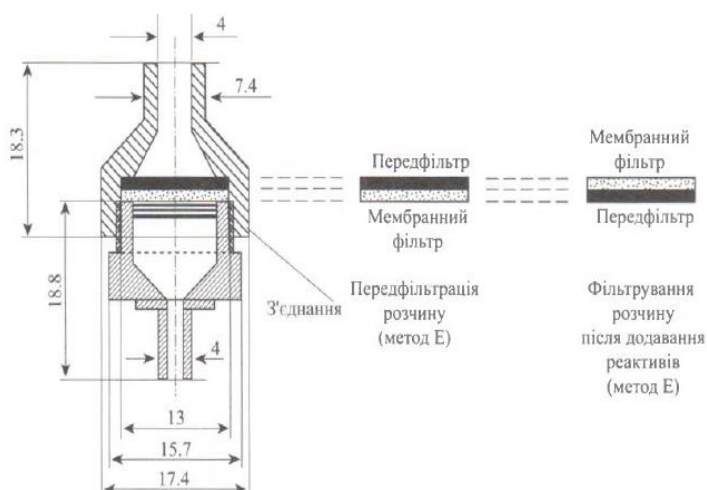
— розчин порівняння повинен мати світло-коричневе забарвлення при порівнянні з холостим розчином;

— забарвлення контрольного розчину має бути інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

Результат: коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

Якщо результат випробування складно оцінити, розчини фільтрують крізь підходящий мембранний фільтр (номінальний розмір пор — 0,45 мкм). Тиск на поршень шприца має бути помірним і постійним для забезпечення повільного і рівномірного фільтрування. Порівнюють плями на фільтрах, одержані для різних розчинів.

Метод Е



до такого самого об'єму, що і випробовуваний розчин.

Готують пристрій для фільтрування шляхом встановлення корпусу шприца місткістю 50 мл без поршня у тримач, що включає мембранний фільтр (номінальний розмір пор — 3 мкм) на підкладці, а вище нього — передфільтр (див. рис. 2).

Переносять випробовуваний розчин у корпус шприца, вводять поршень і потім прикладають рівномірний тиск на поршень, поки вся рідина не профільтрується. Знявши тримач, видаляють передфільтр так, щоб мембранний фільтр не забруднився домішками. У супротивному разі його замінюють іншим мембранним фільтром і повторюють операцію в тих самих умовах.

До одержаного фільтрату або до зазначеного в монографії об'єму фільтрату додають 2 мл буферного розчину рН 3.5 Р. Перемішують і одержану суміш додають до 1.2 мл тіоацетаміду реактиву Р. негайно перемішують, залишають на 10 хв і знову фільтрують, як зазначено вище, але при цьому змінивши порядок розташування фільтрів: рідину пропускають спочатку крізь мембранний фільтр, а потім крізь передфільтр.

Тиск на поршень шприца має бути помірним і постійним для забезпечення повільного і рівномірного фільтрування. Після закінчення фільтрації знімають тримач, мембранний фільтр виймають і висушують за допомогою фільтрувального паперу.

Паралельно проводять ті самі операції з розчином порівняння.

Результат: забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержане у випробуванні з випробовуваним розчином, має бути не інтенсивнішим за забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержаного у випробуванні з розчином порівняння.

Метод F

Для проведення цього методу попередньо проводиться мінералізація лікарського засобу сумішшю кислот сірчаної та азотної в колбі К'ельдаля. Цей метод використовують у тому випадку, коли інші методи руйнування лікарського засобу не підходять.

Методика: Випробовуваний розчин. Кількість або об'єм випробовуваної субстанції, зазначені в монографії, помішають у чисту суху колбу К'ельдаля місткістю 100 мл (у разі інтенсивного піноутворення слід використовувати колбу місткістю 300 мл). Колбу закріплюють під кутом 45°. Якщо випробовувана субстанція є твердою речовиною, додають достатній об'єм

Дуже чутливий метод.

Методика: Випробовуваний розчин. Зазначену в монографії кількість випробовуваної субстанції розчиняють в 30 мл води Р або використовують зазначений в монографії об'єм випробовуваної речовини. Розчин порівняння (еталон). Якщо немає інших зазначень в монографії, розводять зазначений в окремій статті об'єм свинцю еталонного розчину (1 ppm Pb) Р

Рис. 2. Пристрій для визначення домішки важких металів за методом

суміші 8 мл сірчаної кислоти Р і 10 мл азотної кислоти Р, щоб ретельно змочити випробовувану субстанцію; якщо випробовувана субстанція є рідиною, додають декілька мілілітрів суміші 8 мл сірчаної кислоти Р і 10 мл азотної кислоти Р. Обережно нагрівають до початку реакції, після припинення реакції додатково додають ту саму суміш кислот порціями, нагріваючи після додавання кожної порції, поки загальний об'єм доданої суміші кислот не досягне 18 мл. Збільшують ступінь нагріву і кип'ятять з обережністю до потемніння розчину. Охолоджують, додають 2 мл азотної кислоти Р і нагрівають знову до потемніння розчину. Продовжують нагрівання, послідовно порціями додаючи азотну кислоту Р, поки розчин не перестане темніти, потім сильно нагрівають до появи щільної білої пари. Охолоджують, обережно додають 5 мл води Р, кип'ятять з обережністю до появи щільної білої пари і продовжують нагрівання до одержання залишку об'ємом від 2 мл до 3 мл. Охолоджують, обережно додають 5 мл води Р і визначають забарвлення розчину. Якщо розчин має жовте забарвлення, додають краплями 1 мл водню пероксиду розчину концентрованого Р і знов нагрівають до появи щільної білої пари і продовжують нагрівання до одержання залишку об'ємом від 2 мл до 3 мл. Якщо забарвлення розчину все ще залишається жовтим, повторюють додавання 5 мл води Р і 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого Р до знебарвлення розчину. Охолоджують, обережно розводять розчин водою Р і, обполіскуючи колбу, переносять її вміст у пробірку для порівняльних випробувань місткістю 50 мл так, щоб загальний об'єм не перевищив 25 мл. Установлюють рН розчину до значення 3.0-4.0 *аміаку розчином концентрованим РІ*, використовуючи як зовнішній індикатор індикаторний папір, що діє у вузькому інтервалі рН (при наближенні до специфікованого діапазону рН можливе використання *аміаку розчину розведеного РІ*), потім доводять об'єм розчину до 40 мл і перемішують. Додають 2 мл *буферного розчину рН рН 3.5 Р*. Перемішують і одержану суміш додають до 1.2 мл *тіоацетамідного реактиву Р*. негайно перемішують. Доводять об'єм розчину водою Р до 50 мл і перемішують.

Розчин порівняння (еталон). Паралельно готують еталон таким самим чином, як і випробовуваний розчин, використовуючи зазначений в монографії об'єм свинцю еталонного розчину (10 ррт РЬ) Р.

Контрольний розчин. Готують таким самим чином, як і випробовуваний розчин, додаючи до випробовуваної субстанції об'єм свинцю еталонного розчину (10 ррт РЬ) Р, зазначений для приготування розчину порівняння.

Холостий розчин. Готують, як зазначено для випробовуваного розчину, але без додавання випробовуваної субстанції.

Через 2 хв проводять порівняння забарвлення розчинів, переглядаючи вздовж вертикальної осі пробірок на білому фоні.

Придатність системи:

— розчин порівняння повинен мати коричневе забарвлення при порівнянні з холостим розчином;

— забарвлення контрольного розчину має бути інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

Результат: коричневе забарвлення випробовуваного розчину не має бути інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

Якщо результат випробування складно оцінити, розчини фільтрують крізь мембранний фільтр (розмір пор — 0,45 мкм). Тиск на поршень шприца має бути помірним і постійним для забезпечення повільного і рівномірного фільтрування. Порівнюють плями на фільтрах, одержані для різних розчинів.

Метод G

Застереження. При використанні реакційних колб в умовах високого тиску мають бути наявності і мають виконуватися правила техніки безпеки й інструкції щодо застосування, надані виробником обладнання. Операційні цикли розкладу мають бути ретельно розроблені для використовуваного типу мікрохвильових печей (наприклад, мікрохвильові печі з контрольованою енергією, мікрохвильові печі з контрольованою температурою або печі високого тиску). Операційний цикл має бути узгоджений з інструкціями виробника. Цикл розщеплення є придатним при одержанні прозорого розчину.

Випробовуваний розчин. Поміщають зазначену в монографії кількість субстанції (не більше 0,5 г) у підходячу чисту хімічну склянку. Використовуючи магнітну мішалку, додають послідовно 2.7 мл *сірчаної кислоти P*, 3.3 мл *азотної кислоти P* і 2.0 мл *водню пероксиду розчину концентрованого P*. Дають субстанції можливість прореагувати з реактивом до додавання наступного реактиву. Переносять суміш у суху реакційну колбу, виготовлену з фторополімеру або кварцового скла, стійку до дії високого тиску.

Розчин порівняння (еталон). Готують еталон таким самим чином, як і випробовуваний розчин, використовуючи зазначений об'єм *свинцю еталонного розчину (10 ppm Pb) P* замість випробовуваної субстанції.

Контрольний розчин. Готують таким самим чином, як і випробовуваний розчин, додаючи до випробовуваної субстанції об'єм *свинцю еталонного розчину (10 ppm Pb) P*, зазначений для приготування розчину порівняння.

Холостий розчин. Готують, як зазначено для випробовуваного розчину, але без додавання випробовуваної субстанції.

Закривають колби і поміщають у лабораторну мікрохвильову піч. Проводять розклад, використовуючи послідовно 2 окремі підходячі програми. Планують програми у декілька ступенів для контролю реакції, моніторингу тиску, температури або енергії, залежних від типу використовуваної мікрохвильової печі. Після першої програми залишають реакційні колби охолоджуватися перед тим, як їх відкрити. Додають у кожену колбу 2.0 мл *водню пероксиду розчину концентрованого P* і проводять розклад, використовуючи другу програму. Після другої програми залишають реакційні колби охолоджуватися перед тим, як їх відкрити. Якщо необхідно одержати прозорий розчин, здійснюють повторне додавання *водню пероксиду розчину концентрованого P* і другої програми розкладу.

Охолоджують, обережно розводять *водою P* і переносять в іншу колбу, обполіскуючи реакційну колбу *водою P*, стежачи за тим, щоб загальний об'єм розчину не перевищив 25 мл.

Використовуючи індикаторний папір із вузьким інтервалом рН як внутрішній індикатор, доводять рН розчинів до значення 3.0—4.0 *аміаку розчином концентрованим PI* (при наближенні до специфікованого діапазону рН можливе використання *розчину аміаку розведеного PI*). Для того щоб уникнути нагрівання розчинів, використовують льодяну баню і магнітну мішалку. Об'єм розчину доводять до 40 мл *водою P* і перемішують. Додають 2 мл *буферного розчину рН 3.5 P*. Перемішують і одержану суміш додають до 1.2 мл *тіоацетаміду реактиву P*. негайно перемішують. Доводять об'єм розчину *водою P* до 50 мл, перемішують і залишають на 2 хв.

Розчини фільтрують крізь мембранний фільтр (номінальний розмір пор — 0,45 мкм). Тиск на поршень шприца має бути помірним і постійним для забезпечення повільного і рівномірного фільтрування. Порівнюють плями на фільтрах, одержані для різних розчинів.

Придатність системи:

- пляма на фільтрі, одержана для розчину порівняння, повинна мати коричневе

забарвлення при порівнянні з плямою, одержаною для холостого розчину;

- забарвлення плями на фільтрі, одержаної для контрольного розчину, має бути інтенсивнішим за забарвлення плями для розчину порівняння.

Результат: коричневе забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержане у випробуванні з випробовуваним розчином, не має бути інтенсивнішим за забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержане у випробуванні з розчином порівняння.

Метод Н

Випробовуваний розчин. Зазначену в монографії кількість випробовуваної субстанції розчиняють в 20 мл зазначеного розчинника або зазначеної суміші розчинників.

Розчин порівняння. Зазначений об'єм свинцю еталонного розчину (10 ppm РЬ) Р розводять до об'єму 20 мл зазначеним розчинником або зазначеною сумішшю розчинників.

Холостий розчин. 20 мл зазначеного розчинника або зазначеної суміші розчинників.

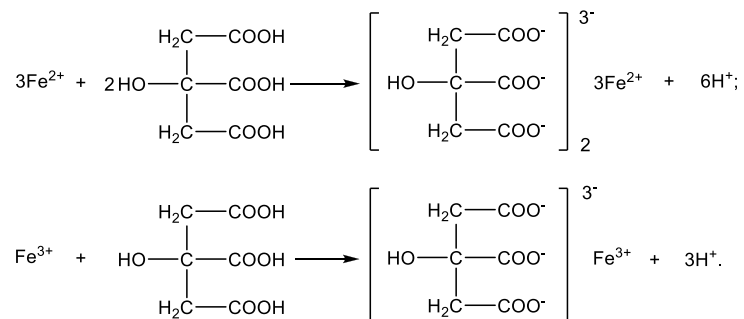
До кожного розчину додають 2 мл буферного розчину з рН 3.5 Р. Перемішують. (У деяких випадках відбувається випадання осаду, в такому разі в монографії описується повторне розчинення в зазначеному об'ємі даного розчинника). Додають до 1.2 мл тіоацетаміду реактиву Р. негайно перемішують і залишають на 2 хв. Розчини фільтрують крізь підходящий мембранний фільтр (номінальний розмір пор — 0,45 мкм). Проводять порівняння плям на фільтрах, одержаних для різних розчинів.

Придатність системи: пляма на фільтрі, одержана для розчину порівняння, повинна мати коричнювато-чорне забарвлення при порівнянні з плямою, одержаною для холостого розчину.

Результат: коричнювато-чорне забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержане у випробуванні з випробовуваним розчином, не має бути інтенсивнішим за забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержане у випробуванні з розчином порівняння.

ЗАЛІЗО

Випробування на солі заліза згідно ДФУ ґрунтується на взаємодії його з тіогліколевою кислотою в присутності аміаку. При цьому утворюється комплексне з'єднання, забарвлене в рожевий колір. У лужному середовищі солі заліза утворюють нерозчинні у воді забарвлені гідроксиди заліза, тому його попередньо пов'язують в комплексну сполуку з лимонною кислотою. Склад комплексів має різну структуру. Умовно, склад комплексу заліза з лимонною кислотою можна представити наступним чином:



При додаванні до даної комплексної сполуки тіогліколевої кислоти і подальшому підлужуванні аміаку розчином, отримують нові забарвлені комплекси:

домішки є те, що як у досліджуваний, так і в еталонний розчини додається деяка кількість еталонного розчину Ca^{2+} більшої концентрації.

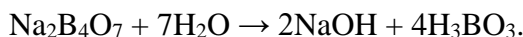
Методика: до 0,2 мл кальцію еталонного розчину спиртового (100 ppm Ca) P додають 1 мл амонію оксалату розчину P. Через 1 хв додають суміш 1 мл оцтової кислоти розведеної P 15 мл зазначеного в монографії розчину або розчину, що містить зазначену в монографії кількість випробовуваної речовини, і струшують.

Паралельно за тих самих умов готують еталон, використовуючи суміш 1 мл оцтової кислоти розведеної P, 10 мл кальцію еталонного розчину водного (10 ppm Ca) P і 5 мл води дистильованої P.

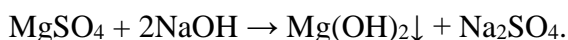
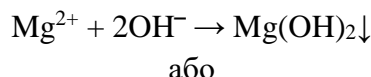
Через 15 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталона.

МАГНІЙ

Іони магнію згідно ДФУ визначають з реактивом гідроксихінолін. Реакція комплексоутворення відбувається при $\text{pH}=8,8-9,2$, що досягається збільшенням динатрію тетраборату, який гідролізується з утворенням луку і кислоти:

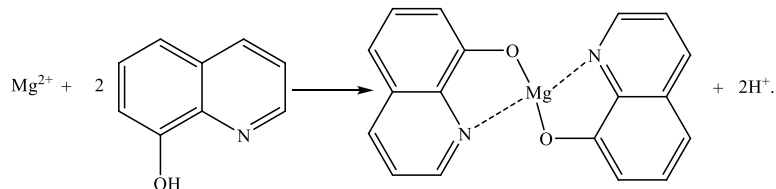


Іони магнію в присутності лугів (але у відсутності солей амонію) утворюють в нейтральних розчинах його солей білий аморфний осад магнію гідроксиду ($\text{Mg}(\text{OH})_2$), розчинний в кислотах і амонію хлориді:



ДФУ вимагає визначати pH випробуваного розчину і при необхідності доводити його до нейтрального, додаючи хлористоводневу кислоту розведену або натрію гідроксид. Досягнувши необхідного pH розчину (8,8-9,2) іони магнію обробляють хлороформним розчином гідроксихіноліну. При цьому внутрикмплексна сполука магнію оксихіноляту $\text{Mg}(\text{C}_9\text{H}_6\text{NO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ переходить у водний шар. Хлороформний шар відкидають.

Для доведення pH розчину до 10,5-11,5 до водного досліджуваного шару додають органічні основи (триетаноламін P і бутиламіну P), а потім додають гідроксихінолін P в хлороформі. У цих умовах через 1 хвилину утворюється розчинна забарвлена комплексна сполука магнію в хлороформі, яку і порівнюють з еталоном:



Методика: до 10 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,1 г динатрію тетраборату P. Визначають pH розчину, якщо необхідно доводять до pH 8,8-9,2, використовуючи хлористоводневу кислоту розведену P або натрію гідроксиду розчин розведений P. Розчин поміщають у ділильну лійку, струшують протягом 1 хв з двома порціями, по 5 мл кожна, розчину 1 г/л гідроксихіноліну P в хлороформі P, залишають до розшарування і відкидають органічний шар. До водного шару додають 0,4 мл бутиламіну P і 0,1 мл триетаноламіну P. Визначають pH розчину і, якщо необхідно, доводять до pH 10,5-11,5. Додають 4 мл розчину 1 г/л

гідроксигіноліну Р в хлороформі Р, струшують протягом 1 хв, залишають до розшарування, нижній шар відбирають і використовують для випробування.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 10 мл розчину випробуваної речовини суміш 1 мл магнію еталонного розчину (10 ppm Mg) Р і 9 мл води Р.

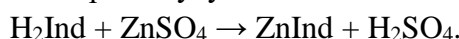
Забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

МАГНІЙ І ЛУЖНОЗЕМЕЛЬНІ МЕТАЛИ

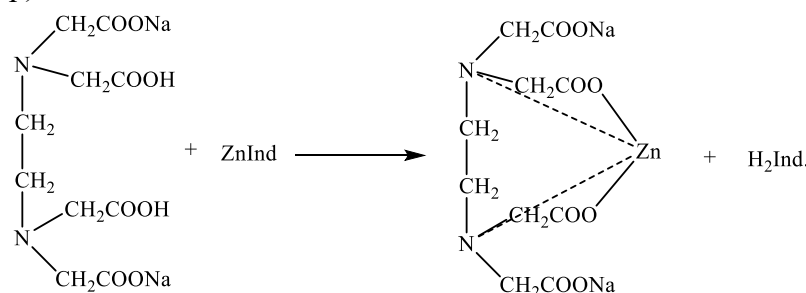
Визначити зміст домішки магнію спільно з лужноземельними металами взаємодією з гідроксигіноліном неможливо, так як вони теж можуть реагувати з даним реактивом.

Випробування на граничний вміст магнію і лужноземельних металів ґрунтується на утворенні забарвлених продуктів при взаємодії їх з металоіндикаторами. Слід пам'ятати, що комплексні сполуки металів з індикатором протравним чорним (еріохром чорний) відрізняються від забарвлення самого індикатора при даному рН середовища.

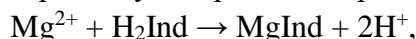
Доданий разом з індикатором 0,1 М розчин цинку сульфату взаємодіє з ним, утворюючи забарвлену у фіолетово-червоний колір сполуку:



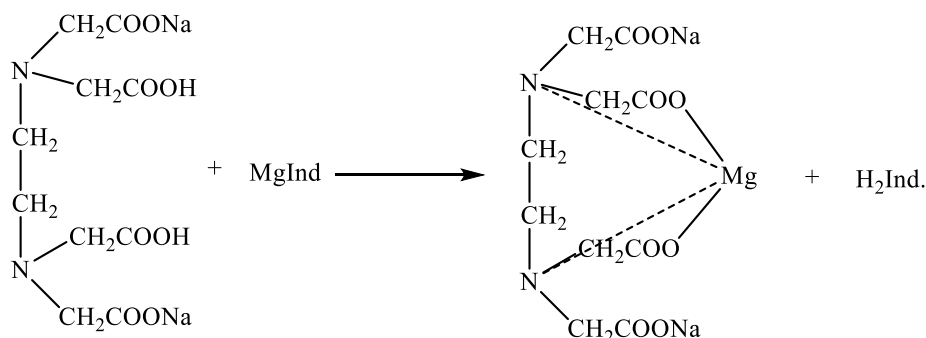
При титруванні розчином натрію едетату комплекс руйнується і звільнюється вільний індикатор (синій колір):



Якщо у випробуваному розчині присутні іони магнію і лужноземельних металів, то при його додаванні до вищезазначеного розчину колір індикатора змінюється:



Тоді продовжують титрувати розчином натрію едетату до синього забарвлення.



Об'єм натрію едетату у другому випробуванні не повинен перевищувати об'єм натрію едетату у першому випробуванні.

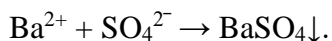
Методика: до 200 мл води Р додають 0,1 г гідроксиламіну гідрохлориду Р, 10 мл буферного розчину амонію хлориду рН 10,0 Р, 1 мл 0,1 М розчину цинку сульфату і близько 15 мг протравного чорного індикаторної суміші 11 Р. Нагрівають до температури близько 40 °С. Одержаний розчин титрують 0,01М розчином натрію едетату до переходу забарвлення розчину від фіолетового до синього. До одержаного розчину додають зазначену в монографії кількість випробуваної речовини,

розчинено в 100 мл *води Р*. або використовують зазначений в монографії розчин. Якщо забарвлення розчину стає фіолетовим, знову титрують до переходу забарвлення розчину до синього.

Об'єм 0,01 М розчину натрію едетату, витрачений на друге титрування, не має перевищувати об'єму титранту, зазначеного в монографії.

СУЛЬФАТИ

Домішку сульфатів визначають згідно ДФУ взаємодією з розчином барію хлориду в присутності кислоти оцтової. Спостерігається поява опалесценції або білої каламуті:



Необхідність використання розведеної кислоти оцтової пояснюється тим, що барію хлорид осаджує не тільки сульфати, але і карбонат-іон, фосфат-іон, тиосульфат-іон. Однак, всі ці осадки, крім барію сульфату, розчинні у кислоті оцтової. Не можна використовувати при випробуванні кислоту хлористоводневу концентровану, так як перевищується добуток розчинності (ПР) барію хлориду і він сам може випасти в осад.

Методика: при приготуванні всіх розчинів, застосовуваних у даному випробуванні, має використовуватися вода дистильована Р.

До 4.5 мл сульфату еталонного розчину (10 ppm SO₄ P1 додають 3 мл розчину 250 г/л барію хлориду Р. Струшують і залишають на 1 хв. До 2.5 мл отриманої суспензії додають 15 мл розчину, зазначеного в монографії, і 0,5 мл оцтової кислоти Р.

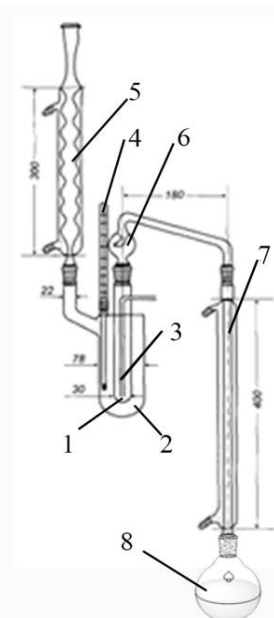
Паралельно за тих самих умов готують еталон, використовуючи замість зазначеного в монографії розчину 15 мл сульфату еталонного розчину (10ppm SO₄) Р.

Через 5 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталона.

СУЛЬФАТНА ЗОЛА

підхожий тигель (наприклад, кремнієвий, платиновий, фарфоровий або кварцовий) прожарюють при температурі (600 ± 50) °С протягом 30 хв, залишають до охолодження в екзикаторі над силікагелем або іншою підходящою висушуючою речовиною і зважують. Зазначену кількість випробовуваної субстанції поміщають у тигель і зважують. Субстанцію змочують невеликою кількістю сірчаної кислоти Р (звичайно 1 мл) і обережно нагрівають при можливо більш низькій температурі до повного обвуглювання зразка. Після охолодження залишок змочують невеликою кількістю сірчаної кислоти Р (звичайно 1 мл), обережно нагрівають до появи білої пари і після її нетривалого виділення залишок прожарюють при температурі (600 ± 50) °С до його повного обвуглювання. Стежать за тим, щоб під час прожарювання не виникало полум'я. Тигель залишають охолоджуватися в екзикаторі над силікагелем або іншою підходящою висушуючою речовиною, знову його зважують і розраховують відсотковий зміст залишку.

Якщо кількість залишку, одержаного таким чином, перевищує зазначену межу вмісту, залишок повторно змочують сірчаною кислотою Р і повторно прожарюють протягом 30 хв таким самим



чином, поки 2 послідовних зважування не відрізняться більш як на 0,5 мг або поки відсотковий вміст залишку відповідатиме зазначеній межі вмісту.

Кількість випробовуваної субстанції (звичайно від 1 г до 2 г) вибирають так, щоб зазначену межу маси залишку (звичайно близько 1 мг) можна було визначити з достатньою правильністю.

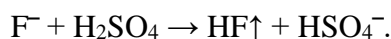
ФТОРИДИ

ДФ України наводить два еталонних розчини для визначення граничного вмісту фторидів (10 ppm і 1 ppm) у перерахунку на NaF.

Рис. 3. Прибор для випробування на фториди

Для проведення випробувань на граничний вміст домішки фторидів використовують прилад (див. рис. 3), що складається з рубашки (2), заповненої тетрахлоретаном, в яку вмонтований зворотний холодильник (5) і термометр (4). У цю сорочку також вмонтована внутрішня пробірка (1) з трубкою для подачі пари (3). Внутрішня пробірка через бризкахоплювач (6) з'єднана з вертикально поставленим холодильником (7).

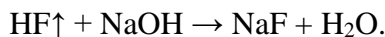
Випробовану речовину, пісок і кислоту сірчану поміщають у внутрішню пробірку приладу:



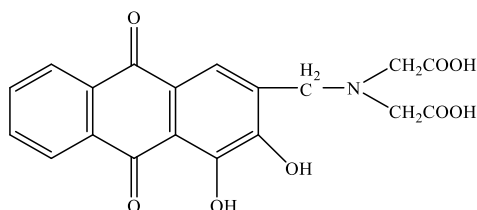
Пісок необхідний для запобігання взаємодії кислоти фтористоводневої зі склом приладу.

Використання тетрахлоретану, як теплоносія (Т. кип. 146⁰С), забезпечує перегонку з перегрітою водяною парою і не допускає збільшення обсягу розчину в пробірці під час відгону.

Кислота фтористоводнева, що виділяється, відганяється з водяною парою і збирається в приймач (8), що містить 0,1 М розчин натрію гідроксиду:



Потім у циліндр зі скляною притертою пробкою поміщають частину випробованого розчину і реактив кислоти амінометилалізариндіоцтової, що складається з ацетону, ацетатного буферного розчину, алізаринкомплексона і церію (III) нітрату:



Через 20 хвилин синє забарвлення випробованого розчину, що з'явилося замість первісного червоного, порівнюється з еталоном.

Паралельно в цих же умовах готують еталон, використовуючи еталонний розчин фториду (10 ppm F).

Методика: Кількість випробовуваної речовини, зазначену в монографії, 0,1 г піску Р, промитого кислотою, і 20 мл суміші рівних об'ємів сірчаної кислоти Р і води Р поміщають у внутрішню пробірку приладу (див. Рис. 2.4.5.-1). Оболонку, заповнену тетрахлоретаном Р,

нагрівають до температури кипіння тетрачлоретану (146 °С). Приєднують генератор водяної пари і відганяють вміст пробірки з перегрітою водяною парою, збираючи відгін у мірну колбу місткістю 100 мл, яка містить 0,3 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і 0,1 мл фенолфталеїну розчину Р. Об'єм розчину в пробірці під час відгону має бути сталим (20 мл). Підтримують лужну реакцію вмісту мірної колби, якщо необхідно додаючи по краплях 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Доводять об'єм розчину водою Р до позначки і перемішують (випробовуваний розчин).

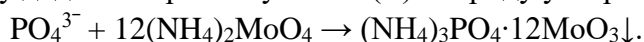
Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість випробовуваної речовини 5 мл фториду еталонного розчину (10 ppm F) Р.

У циліндр зі скляною притертою пробкою поміщають 20 мл випробовуваного розчину, у другий такий самий циліндр - 20 мл еталона, потім у кожний циліндр додають по 5 мл амінометилалізариндіоцтової кислоти реактиву Р.

Через 20 хв сине забарвлення випробовуваного розчину, що з'явилося замість первісного червоного, має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

ФОСФАТИ

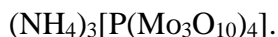
Безбарвні розчини фосфатів, приготовані і при необхідності нейтралізовані, як зазначено в приватній статті, з сульфамолібденовим реактивом Р3 (розчин амонію молібдата в кислоті сульфатній) і подальшому додаванні розчину олова (II) хлориду утворюють жовте забарвлення:



Амонія фосфорнододекамолібдат $[(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3]$ є амонійною сіллю фосфорномолібденової гетерополікислоти, тому більш правильна формула утвореного продукту буде (наймовірніше):



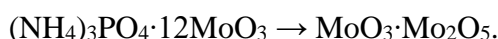
або



Продукт реакції розчиняється в лугах:



Під дією SnCl_2 сульфамолібденовий реактив відновлюється з утворенням молібденової сині:



Методика: до 100 мл приготованого і при необхідності нейтралізованого, як зазначено в приватній статті, розчину додають 4 мл сульфамолібденового реактиву Р3. Взюовтують і додають 0,1 мл розчину олова (II) хлориду Р1.

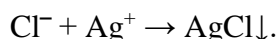
Паралельно в цих же умовах готують еталон, використовуючи замість 100 мл розчину випробовуваної речовини суміш 2 мл еталонного розчину фосфату (5 ppm PO_4^{3-}) Р і 98 мл води Р. Через 10 хв порівнюють забарвлення 20 мл кожного розчину.

Забарвлення випробовуваного розчину повинне бути не інтенсивнішим чим забарвлення еталону.

ХЛОРИДИ

Домішка хлоридів згідно ДФУ визначається за допомогою взаємодії зі сріблом нітратом з утворенням білої опалесценції, реакція проводиться в азотнокислому середовищі, що необхідно через такі перепони: 1) можливість присутності у воді вуглекислоти, яка здатна утворювати осад

срібла карбонату (Ag_2CO_3) білого кольору; 2) у лужному середовищі утворюється срібла гідроксид (AgOH), потім срібла оксид (Ag_2O); 3) інші кислоти не застосовують, так як вони можуть давати осади (наприклад, Ag_2SO_4 , Ag_3PO_4); 4) хлористоводнева кислота вводить в реакційну суміш іон, що визначається:

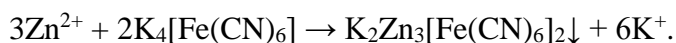


Методика: до 15 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл азотної кислоти розведеної Р і виливають суміш за один раз у пробірку, що містить 1 мл срібла нітрату розчину Р2. Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 15 мл випробовуваного розчину 10 мл хлориду еталонного розчину (5 ppm Cl) Р і 5 мл води Р. Пробірки поміщають у захищене від світла місце.

Через 5 хв пробірки переглядають на чорному фоні горизонтально (перпендикулярно осі пробірок). Опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталона.

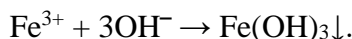
ЦИНК

Визначення згідно ДФУ проводять з калію фероціанідом в присутності кислоти хлористоводневої:



Білий осад, що утворився, нерозчинний в розведених мінеральних кислотах, але розчинний в лугах.

В присутності солей заліза (III) їх необхідно видалити додаванням амонію гідроксиду:



Після відфільтрування осаду заліза (III) гідроксиду в підкисленому фільтраті визначають домішку солей цинку.

Методика: до 10 мл розчину випробуваної речовини, приготованого, як зазначено в монографії, додають 2 мл розчину кислоти хлористоводневої Р₁ і 0,2 мл розчину калію фероціаніду Р.

Паралельно готують еталон з використанням замість випробовуваного розчину 10 мл еталонного розчину цинк-іона (5 ppm Zn), який готують шляхом розведення водою Р у 1000 раз еталонного розчину цинк-іона (5 мг/мл Zn) Р.

Через 10 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона.

Примітка. У разі появи у випробуваному розчині синього забарвлення, що заважає нефелометричному порівнянню, треба заздалегідь відділити залізо. Для цього до розчину випробуваної речовини, нагрітого до кипіння, додають розчин аміаку розведений Р₁ до появи виразного запаху і суміш фільтрують. Об'єм фільтрату доводять водою Р до необхідної концентрації і використовують для випробування на цинк за описаною вище методикою.

КОНТРОЛЬНІ ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДО ТЕМИ ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ, АНІОНІВ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДОМІШОК

1. Щоб провести ідентифікацію іонів амонія (NH_4^+), фармацевт повинен використати наступний реактив:
 - A) натрію кобальтинітрид
 - B) розчин заліза(III) хлориду
 - C) срібла нітрат
 - D) розчин калію перманганату
 - E) цинкуранілацетат
2. Фахівець контрольно-аналітичної лабораторії, згідно з вимогами ДФУ, визначає вісмут-іон реакцією з:
 - A) тіомочевиною в кислому середовищі
 - B) розчином хлориду калію
 - C) розчином аміаку
 - D) хлористоводневою кислотою розведеною
 - E) розчином натрію гідроксиду в спирті у присутності ацетону
3. Наявність вісмут-іона визначається фахівцем лабораторії Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, згідно ДФ України, за реакцією з:
 - A) розчином натрію сульфідру
 - B) розчином натрію сульфату
 - C) розчином натрію гідроксиду
 - D) розчином натрію хлориду
 - E) розчином аміаку
4. Наявність у складі лікарської речовини катіона заліза(II) може бути підтверджена фахівцем аптеки за допомогою:
 - A) розчину натрію сульфідру
 - B) кислоти хлористоводневою
 - C) кислоти лимонної
 - D) кислоти нітратної
 - E) розчину натрію фосфату
5. Фахівець фармацевтичного підприємства може підтвердити в препараті, що містить залізо(III), наявність останнього реакцією з:
 - A) розчином калію фероціанідру в кислому середовищі
 - B) розчином калію фероціанідру в лужному середовищі
 - C) розчином калію фериціанідру в кислому середовищі
 - D) розчином амонія ацетату
 - E) розчином калію ацетату
6. Для експрес-визначення катіона заліза(II) фахівець контрольно-аналітичної лабораторії може скористатися реакцією з:
 - A) розчином калію фериціанідру або амонія сульфідру
 - B) розчином кобальту нітрату
 - C) кислотою хлористоводневою
 - D) кислотою азотною
 - E) розчином натрію нітриту

7. Фахівець фармацевтичного підприємства може підтвердити в препараті, що містить залізо (II), останнього реакцією з:

- A) розчином калію фериціаніду в кислому середовищі
- B) хлористоводневою кислотою
- C) розчином нітрату кобальту
- D) розчином калію броміду
- E) розчином калію йодиду

8. Наявність у складі лікарської форми катіона заліза(III) може бути підтверджена фахівцем аптеки з допомогою:

- A) розчину калію тіоціоната в середовищі кислоти хлористоводневої
- B) розчину калію ціаніду
- C) розчину калію йодиду в нейтральному середовищі
- D) розчину амонія хлориду в кислому середовищі
- E) аміачного буферного розчину

9. При підтвердженні достовірності субстанції калію йодиду фармацевт лабораторії обласної Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів для виявлення катіона калію додав один з реактивів, рекомендованих ДФ України, при цьому випав жовтий осад:

- A) розчин натрію кобальтинітрита в кислоті оцтовій
- B) розчин кислоти щавлевої
- C) розчин натрію сульфідру в кислоті хлористоводневій
- D) розчин натрію гідрокарбонату
- E) розчин натрію гідроксиду

10. При підтвердженні достовірності таблеток калію броміду по 0,5 г фармацевт для виявлення катіона калію додав один з реактивів, рекомендований ДФУ, при цьому випав білий осад:

- A) розчин кислоти виннокам'яної
- B) розчин натрію гідрокарбонату
- C) розчин натрію сульфідру
- D) розчин натрію тіосульфату
- E) розчин натрію цитрату

11. Катіон калію (K^+) в лікарському засобі можна ідентифікувати, використовуючи наступні реактиви:

A) 20% розчин винної кислоти у присутності натрію карбонату; розчин кобальтинітрита, кислота оцтова; безбарвне полум'я пальника забарвлюється у фіолетовий колір

- B) 8-оксихінолін
- C) гексацианоферрат(III) натрію
- D) амонія оксалат
- E) цинкуранілацетат

12. Який реактив з перерахованих використовують для ідентифікації солей калію:

- A) розчин натрію кобальтинітрита
- B) розчин натрію гідроксиду
- C) розчин кислоти метоксифенілоцтової
- D) розчин дифеніламіну
- E) розчин кислоти сульфатної

13. Для ідентифікації лікарської речовини, що містить арсенат-іон, фармацевт контрольно-аналітичної лабораторії використовує:

- A) магnezійну суміш
- B) міді сульфат
- C) заліза сульфат
- D) цинку хлорид
- E) кальцію хлорид

14. Арсенат-іон в натрію арсенаті фармацевт визначає з:

- A) калію йодидом в кислому середовищі
- B) розчином йоду
- C) кислотою хлористоводневою
- D) кислотою оцтовою
- E) розчином бромиду

15. Вкажіть, який з приведених реактивів використовується для ідентифікації магнію сульфату:

- A) динатрію гідрофосфат у присутності аміачного буферного розчину
- B) калію хлорид
- C) міді сульфат
- D) срібла нітрат
- E) натрію нітрит

16. Вкажіть, який з реактивів використовується для підтвердження наявності натрій-іона в лікарській речовині:

- A) калію піроантимонат (калію гексагідроксистибіат)
- B) кобальту хлорид
- C) міді сульфат
- D) срібла нітрат
- E) калію перманганат

17. Фармацевт при проведенні аналізу вніс у безбарвне полум'я пальника неорганічну сіль натрію на платиновій петлі або графітовому стержні. Що при цьому спостерігається?

- A) полум'я забарвлюється в жовтий колір
- B) полум'я забарвлюється в зелений колір
- C) полум'я забарвлюється в кармино-червоний колір
- D) полум'я забарвлюється в синій колір
- E) полум'я забарвлюється у фіолетовий колір

18. Фармацевт аптеки використовує розчин калію ферроціаніду в аналізі лікарських форм, при цьому утворюється білий осад, нерозчинний в кислоті хлористоводневій розведений. Цією реакцією виявляється катіон:

- A) цинку
- B) магнію
- C) барію
- D) заліза
- E) срібла

19. Виберіть реактив, який необхідно використати, згідно з ДФУ, фахівцю аптеки, для ідентифікації лікарських речовин, що містять у своєму складі катіон срібла:

- A) кислота хлористоводнева

- В) кислота оцтова
- С) кислота азотна
- Д) кислота сірчиста
- Е) кислота азотиста

20. Для ідентифікації солі ртуті (II) фармацевт додав до досліджуваного розчину натрію гідроксид. При цьому спостерігається:

- А) утворення щільного осаду жовтого кольору
- В) утворення кристалічного осаду білого кольору
- С) виділення бульбашок газу
- Д) виділення бурої пари
- Е) посиніння досліджуваного розчину

21. Державною фармакопеею України для ідентифікації солі ртуті (II) рекомендується:

- А) утворювати амальгаму міді
- В) проводити реакцію з аміаком
- С) проводити реакцію з натрію гідрофосфатом
- Д) проводити реакцію з амонія тіоціанатом
- Е) проводити реакцію з калію дихроматом
- Ф) розчином кислоти хлористоводневої

22. Фармацевт, проводить реакцію ідентифікації катіона з розчином луку, при цьому осідає жовтий осад, нерозчинний в надлишку луку:

- А) Ртуті(II)
- В) Ртуті(I)
- С) Марганцю
- Д) Заліза(II)
- Е) Заліза(III)

23. Фармацевт проводить реакцію ідентифікації катіона з розчином калію (III) гексаціаноферрата, при цьому утворюються синій осад:

- А) Заліза(III)
- В) Заліза(II)
- С) Міді
- Д) Цинку
- Е) Сурми(III)

24. Ідентифікацію якого катіона проводять з розчином калію йодиду, якщо при цьому випадає чорний осад, розчинний в надлишку реактиву з утворенням розчину оранжевого кольору:

- А) Вісмуту
- В) Ртуті(III)
- С) Свинцю
- Д) Ртуті(I)
- Е) Срібла

25. При додаванні аміачного буферного розчину і розчину натрію дигідрофосфата до аналізованого розчину утворився білий осад. Це свідчить про присутність катіонів:

- А) Магнію
- В) Алюмінію
- С) Миш'яку(III)

D) Хрому(III)

E) Калію

26. До розчину додали розчин калію йодиду. Утворився червоний осад, розчинний в надлишку реагенту. Які катіони є присутніми в розчині:

A) Ртуті(II)

B) Нікелю

C) Кобальту

D) Кадмію

E) Міді

27. У реакціях ідентифікації за певних умов специфічним реактивом на катіони заліза(III) є калію гексаціаноферат(II). Якого кольору утворюється осад?

A) Синього

B) Бурого

C) Зеленого

D) Рожевого

E) Чорного

28. Катіони вісмуту при взаємодії з тіосечовиною в кислому середовищі утворюють розчинний комплекс:

A) Жовтого кольору

B) Червоного кольору

C) Синього кольору

D) Зеленого кольору

E) Рожевого кольору

29. При додаванні розбавленого розчину хлористоводневої кислоти до аналізованого розчину, утворився білий сирнистий осад, повністю розчинний в розчині аміаку. Про присутність яких іонів це свідчить?

A) Іонів кальцію

B) Іонів натрію

C) Іонів срібла

D) Іонів заліза(II)

E) Іонів калію

30. При нагріванні досліджуваного розчину з лугом відчують різкий запах і спостерігають появу синього забарвлення на червоному лакмусовому папері, змоченому водою. Які іони дають цей ефект?

A) Нітрит-іони

B) Ацетат-іони

C) Іони калію

D) Іони амонію

E) Карбонат-іони

31. У досліджуваній розчин додали розчин калію йодиду. Випав золотисто-жовтий осад, який розчиняється в гарячій воді, надлишку реагенту і оцтовій кислоті. Це свідчить про присутність в розчині:

A) Катіонів вісмуту

B) Катіонів срібла

C) Катіонів ртуті(I)

D) Катіонів свинцю

E) Катіонів ртуті(II)

32. Арсеніт- і арсенат-іони входять до складу деяких фармацевтичних препаратів. Однією з реакцій для виявлення названих іонів служить реакція з розчином:

A) Амонію гідроксиду

B) Срібла(I) нітрату

C) Калію йодиду

D) Натрію гідроксиду

E) Антипірину

33. При нанесенні досліджуваного розчину на мідну пластинку утворився дзеркальний наліт, обумовлений присутністю іонів:

A) Вісмуту(III)

B) Ртуті(II)

C) Срібла

D) Олова

E) Ртуті(I)

34. Катіони кальцію входять до складу деяких фармацевтичних препаратів. Фармакопейною реакцією для виявлення катіона кальцію є реакція з розчином:

A) Натрію гідроксиду

B) Амонію оксалату

C) Калію йодиду

D) Кислоти сірчаної

E) Амонію гідроксиду

35. Характерною реакцією виявлення катіонів ртуті(II) є реакція з калію йодидом. При проведенні реакції спостерігають:

A) Яскраво-червоний розчин

B) Білий осад

C) Брудно-зелений осад

D) Чорний осад

E) Яскраво-червоний осад

36. При додаванні аміачного буферного розчину і розчину натрію гідрофосфату до аналізованого розчину утворився білий осад. Це свідчить про присутність іонів:

A) Хрому(III)

B) Алюмінію

C) Миш'яку(II)

D) Магнію

E) Калію

37. У фармацевтичному аналізі для ідентифікації іонів натрію використовують реакцію з:

A) метоксифенілоцтовою кислотою

B) 8-оксихинолином

C) Дифеніламіном

D) Діацетилдіоксимом

E) Тетрафенілборатом

38. При додаванні розбавленої хлористоводневої кислоти до аналізованого розчину утворився білий сирнистий осад. Про присутність яких іонів це свідчить?

- A) Заліза(II)
- B) Срібла
- C) Барії
- D) Амонію
- E) Йоду

39. Для ідентифікації субстанції лікарської речовини, що містить карбонат-іон, згідно з вимогами ДФ України, фармацевт повинен використати наступний реактив:

- A) кислоту оцтову розведену і барію гідроксид
- B) розчин натрію нітриту
- C) розчин калію йодиду
- D) розчин натрію гідроксиду
- E) розчин натрію хлориду

40. Карбонати від гідрокарбонатів, згідно вимог ДФУ, відрізняють по реакції з:

- A) насиченим розчином магнію сульфату
- B) насиченим розчином натрію сульфату
- C) розчином калію нітрату
- D) розчином амонію оксалату
- E) розчином калію сульфату

41. Фармацевт проводить хімічний контроль мікстури, що містить натрію бромід. У який колір забарвлюється хлороформний шар після додавання хлораміну Б і кислоти хлористоводневої?

- A) жовто-бурий
- B) синьо-фіолетовий
- C) темно-синій
- D) світло-рожевий
- E) зеленувато-блакитний

42. До досліджуваного розчину фармацевт додає кислоту сірчану розведену і розчин калію перманганату, знебарвлення калію перманганату не відбувається. Який іон, згідно з вимогами ДФ України, ідентифікують цією реакцією?

- A) нітрат-іон
- B) сульфат-іон
- C) бромід-іон
- D) йодид-іон
- E) нітрит-іон

43. Для відмінності нітрит-іона від нітрат-іона ДФ України пропонує проводити реакцію з:

- A) антипірином в присутності кислоти хлористоводневої
- B) кислотою хлористоводневою
- C) дифеніламіном
- D) гідразином
- E) кислотою оцтовою

44. Фармацевт аптеки може використати розчин дифеніламіну при проведенні якісного експрес-аналізу лікарських засобів, що містять:

- A) нітрати і нітрити
- B) арсенати і арсеніти
- C) фосфати

- D) ацетати
- E) карбонати і гідрокарбонати

45. Фахівцем проведена реакція ідентифікації фосфат-іона з розчином срібла нітрату. Що при цьому спостерігається?

- A) осад жовтого кольору
- B) виділення бульбашок газу
- C) осад білого кольору
- D) осад чорного кольору
- E) розчин жовтого кольору

46. Виберіть реактив, рекомендований ДФ України, який додав фармацевт для виявлення хлорид-іона при проведенні ідентифікації таблеток калію хлориду по 0,5 г:

- A) розчин срібла нітрату
- B) розчин барію хлориду
- C) розчин магнію сульфату
- D) розчин міді сульфату
- E) розчин заліза сульфату

47. При ідентифікації лікарської речовини неорганічної природи в реакції з срібла нітратом в азотнокислому середовищі спостерігалось випадання білого сирнистого осаду, розчинного в розчині аміаку. Отриманий результат дозволив аналітику зробити висновок про наявність:

- A) хлорид-іонів
- B) сульфат - іонів
- C) оксалат - іонів
- D) тартрат - іонів
- E) фосфат - іонів

48. При ідентифікації субстанції натрію йодиду фармацевт контрольної-аналітичної лабораторії підтвердив відновні властивості йодид-іона. В якості реактивів він використав:

- A) розчин калію дихромату, кислоту сульфатну, хлороформ
- B) кислоту хлористоводневу, розчин свинцю ацетату, спирт метиловий
- C) розчин калію сульфіту, кислоту нітратну, хлороформ
- D) розчин магнію сульфату, кислоту сульфітну, діетиловий ефір
- E) розчин калію нітриту, кислоту оцтову, ацетон

49. Для підтвердження наявності сульфат-іона в лікарській речовині "Магнію сульфат" фармацевт аптеки використовує наступні реактиви:

- A) розчин барію хлориду і кислоту хлористоводневу
- B) розчин амонію хлориду і аміак
- C) розчин срібла нітрату і кислоту азотну
- D) розчин бензолсульфо кислоти
- E) розчин дифеніламіну

50. Виберіть селективний реактив, який може бути використаний для ідентифікації хлорид-іона, бромід-іона і йодид-іона :

- A) срібла нітрат
- B) заліза(II) хлорид
- C) натрію нітрат
- D) барію хлорид
- E) кобальту нітрат

51. Державна фармакопея України рекомендує, використовуючи відновні властивості сульфідів проводити реакцію:

- A) розчином йоду
- B) розчином калію дихромату
- C) розчином калію перманганату
- D) розчином заліза(II) хлориду
- E) розчином кислоти хлористоводневої

52. При дії мінеральної кислоти на аналізований розчин спостерігається виділення бульбашок газу, що викликають помутніння вапняної води. Це свідчить про наявність в розчині:

- A) фторид-іонів
- B) нітрит-іонів
- C) карбонат-іонів
- D) перманганат-іонів
- E) нітрат-іонів

53. При виявленні аніонів, провели реакцію з антипірином в середовищі кислоти хлористоводневої з'явилося смарагдово-зелене забарвлення. Який аніон зумовив цей аналітичний ефект?

- A) нітрат-іон
- B) фторид-іон
- C) бромід-іон
- D) нітрит-іон
- E) йодид-іон

54. Запропонуйте реагенти для виявлення нітрит-іонів, які містяться в аналізованому фармпрепараті:

- A) заліза (III) сульфат (конц.) і калію бромід
- B) заліза (II) сульфат (розв.) і калію йодид
- C) антипірин і кислота хлористоводнева
- D) заліза (II) хлорид
- E) заліза (III) хлорид

55. При взаємодії досліджуваного розчину з розчином барію хлориду утворився осад білого кольору розчинний в розчині кислоти хлористоводневої з виділенням газу без кольору і запаху. Про присутність якого іона можна зробити висновок?

- A) роданід-іона
- B) сульфат-іона
- C) сульфід-іона
- D) тіосульфат-іона
- E) карбонат-іона

56. До досліджуваного розчину додали розчин срібла нітрату. Утворився блідо-жовтий осад, нерозчинний в азотній кислоті і розчинний в розчині аміаку. Які аніони є присутніми в розчині?

- A) йодид-іони
- B) бромід-іони
- C) хлорид-іони
- D) сульфід-іони
- E) арсеніт-іони

57. При взаємодії досліджуваного розчину з розчином барію хлориду утворився білий осад нерозчинний ні в кислотах, ні в лугах. Який склад отриманого осаду?

- A) барію сульфат
- B) барію сульфід
- C) барію карбонат
- D) барію оксалат
- E) барію фосфат

58. Виберіть правильне визначення поняття "Еталонні розчини":

A) розчини із заздалегідь заданою концентрацією домішки, що визначається, які служать для її порівняльного кількісного визначення

- B) істинні розчини, що містять певну домішку
- C) розчини із заздалегідь заданою і точною величиною рН середовища
- D) розчини, що містять усі необхідні реактиви для виявлення певної домішки
- E) розчини лікарських речовин, що містять точно відому кількості певної домішки

59. Еталонні розчини використовують в аналізі якості лікарських речовин для:

- A) порівняльного кількісного визначення домішок
- B) визначення кількісного вмісту домішок
- C) встановлення фізико-хімічних констант домішок
- D) визначення кількісного вмісту діючих речовин
- E) підтвердження достовірності діючих речовин

60. Дайте визначення поняття "Специфічні домішки":

- A) сторонні речовини, які містяться в конкретному лікарському препараті
- B) сторонні речовини, які містяться в усіх лікарських препаратах
- C) домішка, природа якої не встановлена
- D) сторонні речовини, які містяться в органічних лікарських препаратах

61. Відмітьте, які вимоги повинні пред'являтися до якісних реакцій, які використовуються при випробуваннях на допустимі межі домішок:

- A) зовнішній ефект реакції повинен спостерігатися миттєво
- B) селективність
- C) чутливість
- D) все перелічене вище
- E) вибірковість

62. Фармацевт, визначаючи прозорість, ступінь каламутності розчинів лікарських препаратів, порівнює розчин досліджуваного зразка з:

- A) еталонним розчином каламутності, номер якого вказаний в приватній статті
- B) розчином гексаметилентратраміну
- C) еталонним розчином кольоровості
- D) розчином гідразину сульфату
- E) розчинником

63. Фахівець контрольно-аналітичної лабораторії отримав завдання приготувати еталони каламутності, згідно з вимогами фармакопеї. Які речовини він повинен використати для цього в якості початкових?

- A) гексаметилентетрамін і гідразину сульфат
- B) кальцію сульфат і гліцерин
- C) натрію хлорид і кальцію нітрат

D) калію хлорид і барію сульфат

E) фурацилін і кальцію хлорид

64. Згідно вимог ДФУ, ступінь забарвлення істинних розчинів визначають:

A) спектрофотометрично

B) фотоелектроколориметрично

C) рефрактометрично

D) дериватографічно

E) візуально

65. Одна сполука не використовується для приготування вихідних еталонних розчинів кольоровості:

A) кобальту хлорид

B) калію перманганат

C) міді сульфат

D) заліза(III) хлорид

66. Виберіть реактив, рекомендований ДФ України, який додав фармацевт для виявлення домішки хлориду при визначенні доброякісності кальцію лактату:

A) розчин срібла нітрату

B) розчин барію хлориду

C) розчин магнію сульфату

D) розчин міді сульфату

E) розчин заліза сульфату

67. При доброякісності магнію сульфату в реакції з нітратом срібла в азотнокислому середовищі спостерігалось випадання білого сирнистого осаду, яку домішку визначав фармацевт?:

A) хлорид - іонів

B) сульфат - іонів

C) оксалат - іонів

D) тартрат - іонів

E) фосфат - іонів

68. Для визначення домішки сульфат-іона в лікарській речовині фармацевт використовує наступні реактиви:

A) розчин барію хлориду і кислоти хлористоводневу

B) розчин амонію хлориду і аміак

C) розчин срібла нітрату і кислоти азотну

D) розчин бензолсульфо кислоти

E) розчин дифеніламіну

69. Державна фармакопея України рекомендує визначати наявність домішки фосфат-іону з:

A) розчином йоду

B) розчином калію дихромату

C) розчином калію перманганату

D) сульфомолібденовим реактивом у присутності олова(II) хлориду

E) розчином кислоти хлористоводневої

70. Вкажіть, який реактив використовується для визначення домішки фторидів, згідно вимог ДФУ, в лікарських засобах:

A) срібла нітрат

- В) ртуті дибромід
- С) реактив амінометилалізориндіоцтової кислоти
- Д) амонію молібдат
- Е) тіоацетамід

71. Наявність якої домішки Державна фармакопея України рекомендує визначати з сульфомолібденовим реактивом у присутності олова(II) хлориду

- А) фторидів
- В) фосфатів
- С) хлоридів
- Д) сульфатів
- Е) карбонатів

72. Досліджуваний розчин з розчином барію хлориду утворив білий осад нерозчинний ні в кислотах, ні в лугах. Яку домішку визначав фахівець?

- А) сульфат
- В) сульфід
- С) карбонат
- Д) оксалат
- Е) фосфат

73. Державна фармакопея України рекомендує визначати наявність домішки хлоридів з срібла нітратом; в присутності якої кислоти проводять визначення вказаної домішки?:

- А) розчину кислоти сульфатної
- В) розчину кислоти фосфатної
- С) розчину кислоти нітратної
- Д) розчину кислоти хлористоводневої
- Е) розчину кислоти бромистоводневої

74. При домішці хлоридів в реакції з нітратом срібла в азотнокислому середовищі спостерігалось випадання білого сирнистого осаду, яку домішку визначав фармацевт?

- А) хлорид - іонів
- В) сульфат - іонів
- С) оксалат - іонів
- Д) тартрат - іонів
- Е) фосфат – іонів

75. Виберіть правильне визначення поняття "Еталонні розчини":

А) розчини із заздалегідь заданою концентрацією домішки, що визначається, які служать для її порівняльного кількісного визначення

- В) істинні розчини, що містять певну домішку
- С) розчини із заздалегідь заданою і точною величиною рН середовища
- Д) розчини, що містять усі необхідні реактиви для виявлення певної домішки
- Е) розчини лікарських речовин, що містять точно відому кількість певної домішки

76. Вкажіть, які реактиви використовуються для створення необхідних умов реакційного середовища при виявленні домішки кальцію в лікарських препаратах з розчином амонію оксалату:

- А) кислота оцтова
- В) кислота борна
- С) кислота азотна

D) розчин натрію гідроксиду і натрію гідрокарбонат

E) розчин натрію тіосульфату і кислота оцтова

77. Еталонні розчини використовують в аналізі якості лікарських речовин для:

A) порівняльного кількісного визначення домішок

B) визначення кількісного змісту домішок

C) встановлення фізико-хімічних констант домішок

D) визначення кількісного вмісту діючих речовин

E) підтвердження достовірності діючих речовин

78. При визначенні домішки амонію і аміаку, згідно з вимогами ДФ України, для зразків, що містять більше 300 ppm домішки заліза, додають:

A) розчин натрію гідроксиду, розчин калію-натрію тартрату, розчин калію тетраїодмеркурата

B) розчин натрію гідроксиду, розчин натрію тетраборату, розчин калію тетраїодмеркурата

C) розчин натрію гідроксиду, розчин калію тетраїодмеркурата

D) розчин калію карбонату, розчин калію тетраїодмеркурата

E) розчин натрію сульфідіду

79. Вкажіть, який з реактивів використовується для визначення домішки магнію, згідно з вимогами ДФ України:

A) гідроксихінолін

B) кислота фосфорна

C) кислота борна

D) реактив Фелінга

E) алізарин

80. Для виявлення домішки миш'яку в субстанції лікарської речовини аналітик контрольно-аналітичної лабораторії провів реакцію з використанням цинку металевого і кислоти хлористоводневої. При цьому домішки сполук миш'яку відновлюються до продукту, утворення якого буде зафіксовано аналітиком. Який це продукт?

A) миш'яковистий водень

B) оксид миш'яку(III)

C) оксид миш'яку(V)

D) миш'як

E) арсенат натрію

81. Для виявлення миш'яку як домішки в лікарських засобах по методу А, фахівцю слід використовувати наступні реактиви:

A) ртуті(II) бромід, калію йодид

B) срібла нітрат, калію йодид

C) натрію гіпофосфіт

D) магnezійна суміш

E) свинцю ацетат, калію йодид

82. Для виявлення іонів кальцію, як домішки в лікарських засобах, фахівцю слід провести реакцію з наступним реактивом:

A) амонію оксалатом

B) заліза(III) хлоридом

C) гексанітрикобальтатом (III) натрію

D) срібла нітратом

Е) натрію хлоридом

83. Для виявлення іонів цинку, як домішки в лікарських засобах, фахівцю слід провести реакцію з наступним реактивом:

- А) калію гексаціано-II-фератом
- В) натрію сульфідом
- С) натрію тетраїод-II-меркуратом
- Д) калію гексаціано-III-фератом
- Е) кислотою сірчановодневою(сірководень)

84. Виявлення домішки іонів алюмінію згідно вимог ДФУ в лікарських засобах, проводиться з використанням в якості реактиву:

- А) натрію тетрафенілборату
- В) алізарину
- С) антипірину
- Д) гідроксихіноліна
- Е) кислоти метоксифенілоцтової

85. Одним з показників чистоти лікарських препаратів є відсутність домішки аміаку. Для визначення цього показника в якості реактиву слід використати:

- А) розчин калію тетраїодмеркурата лужного (реактив Неслера)
- В) розчин барію хлориду
- С) розчин цирконію нітрату
- Д) розчин амонію оксалату
- Е) розчин літію карбонату

86. Фахівець фармацевтичного підприємства визначає в субстанції лікарської речовини домішку миш'яку. Яка сполука миш'яку (за умови його наявності) утворюється, якщо наважку субстанції обробити цинком в присутності кислоти хлористоводневої або сірчаної?

- А) миш'яковистий водень (арсин)
- В) кислота миш'якова
- С) миш'яковистий ангідрид
- Д) кислота миш'яковиста
- Е) миш'яку (V) сульфід

87. Дайте визначення поняття "Специфічні домішки":

- А) сторонні речовини, які містяться в конкретному лікарському препараті
- В) сторонні речовини, які містяться в усіх лікарських препаратах
- С) домішка, природа якої не встановлена
- Д) сторонні речовини, які містяться в органічних лікарських препаратах

88. Зазначте, які вимоги повинні пред'являтися до якісних реакцій, які використовуються при випробуваннях на допустимі межі домішок:

- А) зовнішній ефект реакції повинен спостерігатися миттєво
- В) селективність
- С) чутливість
- Д) все перелічене вище
- Е) вибірковість

89. За допомогою розчину тіоглікової кислоти у присутності лимонної визначається домішка:

- А) солі заліза(II) і (III)

- В) солі кальцію
- С) миш'як
- Д) сульфати
- Е) фториди

90. Методика визначення домішки важких металів, згідно ДФ України, передбачає використання в якості реактивів:

- А) тіоацетамід, ацетатний буфер
- В) сечовина, ацетатний буфер
- С) амонію оксалат, аміачний буфер
- Д) гексаметилентетрамін, кислоту сірчану розведену
- Е) гідроксихінолін, кислоту хлористоводневу

91. Виявлення домішки іонів калію, згідно вимог ДФУ, в лікарських засобах проводиться з використанням в якості реактиву:

- А) кислоти лимонної
- В) кислоти тіогліколевої
- С) кислоти винної
- Д) натрію тетрафенілбората
- Е) кислоти оцтової

92. Виберіть правильне визначення поняття "Еталонні розчини":

А) розчини із задалегідь заданою концентрацією домішки, що визначається, які служать для її порівняльного кількісного визначення

- В) істинні розчини, що містять певну домішку
- С) розчини із задалегідь заданою і точною величиною рН середовища
- Д) розчини, що містять усі необхідні реактиви для виявлення певної домішки
- Е) розчини лікарських речовин, що містять точно відому кількість певної домішки

93. Еталонні розчини використовують в аналізі якості води очищеною для:

- А) порівняльного кількісного визначення домішок
- В) визначення кількісного змісту домішок
- С) встановлення фізико-хімічних констант домішок
- Д) визначення кількісного вмісту діючих речовин
- Е) підтвердження достовірності діючих речовин

94. Фармацевт, визначаючи прозорість, ступінь каламутності води очищеної, порівнює досліджуваний зразок з:

- А) еталонним розчином каламутності, номер якого вказаний в приватній статті
- В) розчином гексаметилентетраміну
- С) еталонним розчином кольоровості
- Д) розчинником
- Е) розчином гідразину сульфату

95. Вода вважається прозорою, якщо при її дослідженні неозброєним оком не спостерігається:

- А) присутності нерозчинених часток
- В) присутності одиничних волокон
- С) присутності нерозчинених часток, окрім одиничних волокон
- Д) присутності нерозчинених часток і одиничних волокон
- Е) опалесценції

96. Виберіть реактив, рекомендований ДФ України, який додав фармацевт для виявлення домішки хлориду при визначенні доброякісності води очищеної:

- A) розчин срібла нітрату
- B) розчин барію хлориду
- C) розчин магнію сульфату
- D) розчин міді сульфату
- E) розчин заліза сульфату

97. При визначенні доброякісності води очищеної в реакції з нітратом срібла в азотнокислому середовищі спостерігалось випадання білого сирнистого осаду; яку домішку визначав провізор-аналітик?

- A) хлорид - іонів
- B) сульфат - іонів
- C) оксалат - іонів
- D) тартрат - іонів
- E) фосфат - іонів

98. Для визначення домішки сульфат-іона у воді очищеній фармацевт використовує наступні реактиви:

- A) розчин барію хлориду і кислоти хлористоводневу
- B) розчин амонію хлориду і аміак
- C) розчин срібла нітрату і кислоти азотну
- D) розчин бензолсульфокислоти
- E) розчин дифеніламіну

99. Вода очищена з розчином барію хлориду утворила білий осад нерозчинний ні в кислотах, ні в лугах. Яку домішку визначав провізор-аналітик?

- A) сульфат-іон
- B) сульфід-іон
- C) нітрат-іон
- D) оксалат-іон
- E) фосфат-іон

100. Державна фармакопея України рекомендує визначати наявність домішки хлоридів з срібла нітратом; в присутності якої кислоти проводять визначення вказаної домішки?

- A) розчину кислоти сульфатної
- B) розчину кислоти фосфатної
- C) розчину кислоти нітратної
- D) розчину кислоти хлористоводневої
- E) розчину кислоти бромистоводневої

101. Як відомо, одним з основних факторів, що впливає на розчинність речовини, є температура. Згідно ДФУ, визначення розчинності досліджуваної речовини необхідно проводити при температурі:

- A. Від 15°C до 25°C
- B. Чи не вище 20 °C
- C. При 100 °C
- D. Від 4 °C до 10 °C
- E. Від 0 °C до 10 °C

105. Температура плавлення є важливою фізичною константою лікарських засобів. У фармакопейному аналізі визначення температури плавлення дозволяє фахівцю визначити:

- A. Ідентичність і ступінь чистоти лікарської речовини
- B. Кількість летких речовин і води в препараті
- C. Втрату у вазі при висушуванні субстанції лікарської речовини
- D. Кількісний вміст лікарської речовини
- E. Стійкість лікарської речовини до впливу зовнішніх факторів

106. Визначення температури плавлення в фармакопейному аналізі проводять різними методами в залежності від фізичних властивостей лікарських речовин. Вкажіть метод, який використовують для визначення температури плавлення твердих речовин, які легко перетворюються в порошок:

- A. Капілярний
- B. відкритий капілярний
- C. метод затвердіння
- D. Гравіметричний
- E. метод каплепадіння

107. Яким методом, згідно ДФУ, фахівець контрольно-аналітичної лабораторії визначає температуру плавлення кислоти ацетилсаліцилової?

- A. Метод миттєвого плавлення
- B. капілярний метод
- C. Відкритий капілярний метод
- D. метод каплепадения
- E. метод затвердіння

108. Згідно ДФУ, одним з методів ідентифікації пентоксифіліну є визначення його температури плавлення, яке проводять:

- A. Капілярним методом
- B. Відкритим капілярним методом
- C. Встановленням температури каплепадіння
- D. Методом капілярної віскозиметрії
- E. Методом ротаційної віскозиметрії

109. Згідно ДФУ, одним з методів ідентифікації прокаїнамідну гідрохлориду є визначення його температури плавлення, яке проводять:

- A. Капілярним методом
- B. Відкритим капілярним методом
- C. Встановлення температури каплепадіння
- D. Методом капілярної віскозиметрії
- E. Методом ротаційної віскозиметрії

110. Згідно ДФУ, при визначенні температури плавлення методом миттєвого плавлення розрахунок проводять за формулою:

A. $\frac{t_1+t_2}{2}$

B. $\frac{n - n_0}{F}$

- С. $\frac{a}{b}$
 100 · (n₂ - n₁)
 D. m
 E. $t_1 = t_2 + k \cdot (101,3 - b)$

111. Згідно ДФУ, при визначенні температури плавлення відкритим капілярним методом необхідно проводити операцію з капілярними трубками в кількості:

- A. П'яти
- B. трьох
- C. двох
- D. десяти
- E. чотирьох

112. Згідно ДФУ, для підготовки визначення температури плавлення капілярним методом, якщо немає інших вимог в окремій статті, тонко подрібнений порошок необхідно:

- A. Сушити в вакуумі над силікагелем безводним - 24 години
- B. Сушити в вакуумі над фосфору (V) оксидом - 12 годин
- C. Сушити в сушильній шафі при температурі 100-105°C - 1 година
- D. Сушити в сушильній шафі при температурі 50 °C - 2 години
- E. Витримувати в сухому повітрі - 30 хвилин

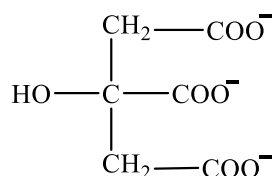
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ ЗА ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГРУПАМИ (ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ АНАЛІЗ)

Ідентифікація органічних речовин є однією з важливіших завдань хіміка. Вона характеризується встановленням хімічної будови досліджуваної речовини (наявність функціональних та не функціональних замісників, визначення належності до певного гомологічного ряду, структури вуглецевого скелету).

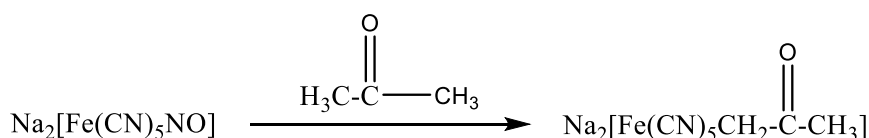
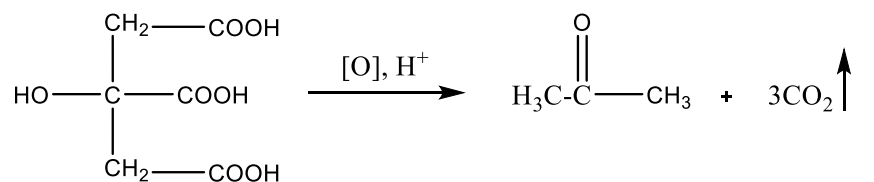
ДФУ 2 вид. регламентує визначення таких функціональних груп у органічних препаратах:

1. Цитрати (ДФУ 2 вид. с.178)

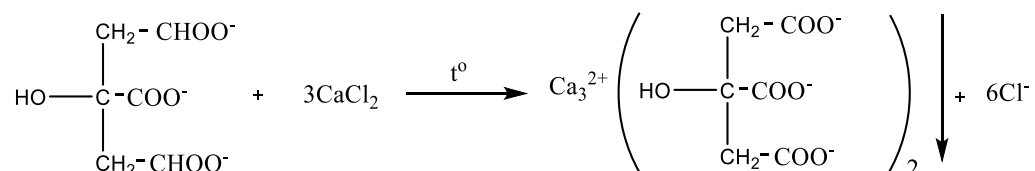
Структурна формула аніона цитратів:



а) знебарвлення розчину калію перманганату в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні. При подальшому додаванні розчину натрію нітропрусиду в кислоті сірчаній розведений і кислоті сульфаміновій. До суміші додають розчин аміаку концентрованого до лужної реакції, що призводить до появи фіолетового забарвлення, яке переходить у фіолетово-синє:

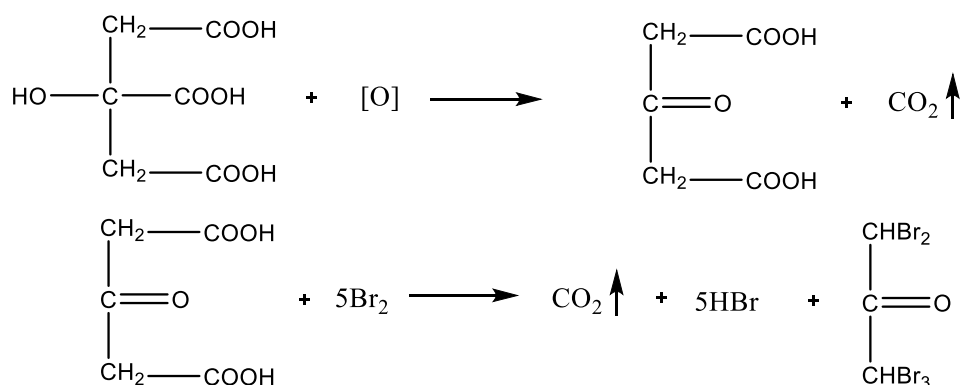


б) при додаванні розчину кальцію хлориду реакційна суміш залишається прозорою. При кип'ятінні розчину утворюється білий осад, розчинний у хлористоводневій кислоті розведений:



с) при нагріванні субстанції з оцтовим ангідридом з'являється червоне забарвлення.

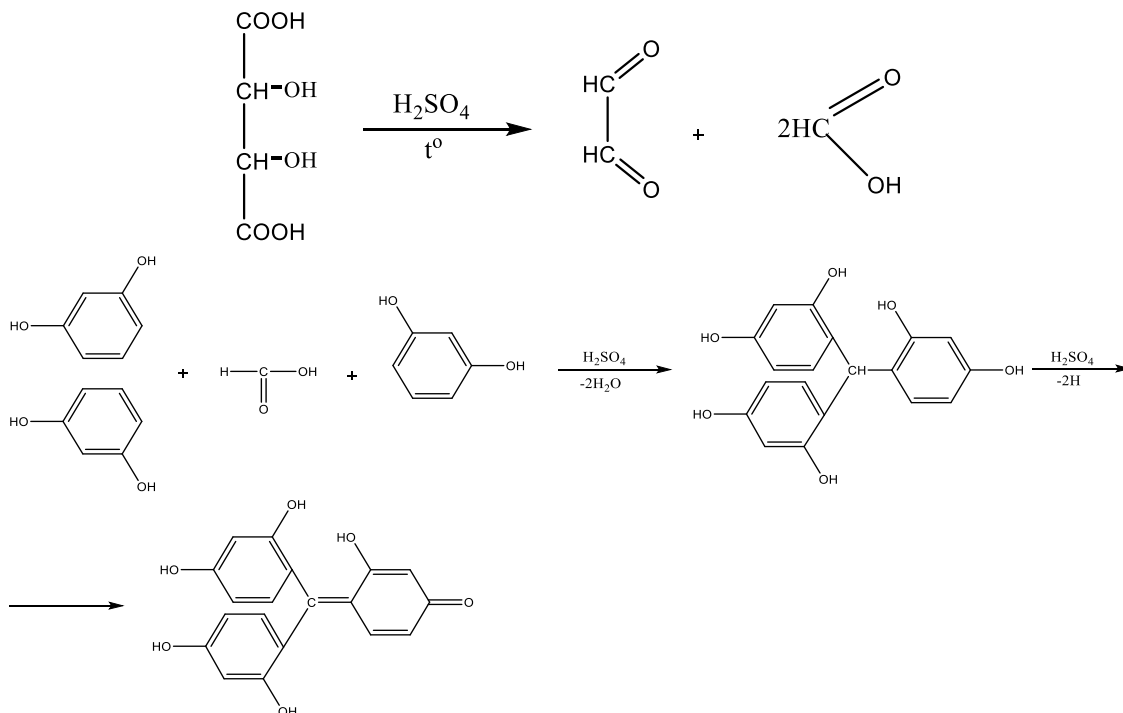
д) також окрім фармакопейних методів ідентифікації на цитрат іон можна запропонувати реакцію з розчином калію перманганату, а також насиченим розчином бромної води. Отриманий розчин трішки підігрівують. Після охолодження надлишок бромну і марганцю (IV) оксид, що іноді утворюються руйнують додаванням твердої сульфосаліцилової кислоти. Випадає білий кристалічний осад:



2. **Тартрати** ідентифікують за реакціями (ДФУ 2 вид. с.178):

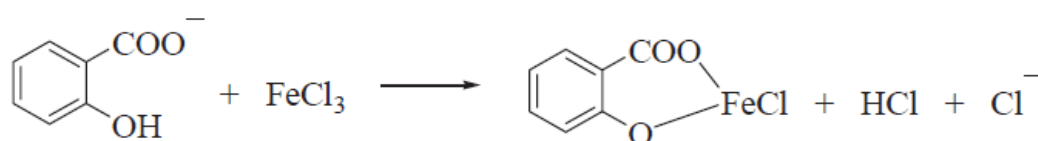
a) з розчином заліза (II) сульфату, а також розчином водню пероксиду розведеного, з'являється нестійке жовте забарвлення. Після знебарвлення розчину до нього додають по краплях натрію гідроксид розчин розведений, з'являється інтенсивне синє забарвлення.

b) З розчином калію броміду, резорцину та сірчаної кислоти нагрівають на водяній бані від 5 хв до 10 хв; з'являється темно-синє забарвлення. Розчин охолоджують і вливають у воду, забарвлення розчину змінюється на червоне:

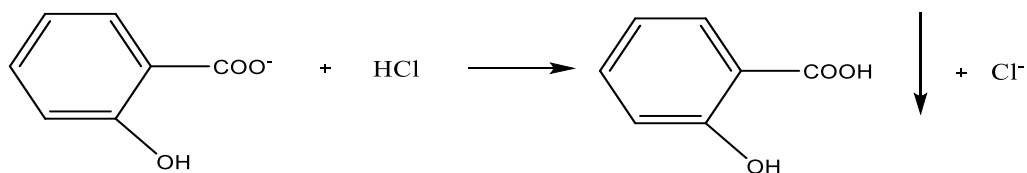


3. **Саліцилати** ідентифікують за реакціями (ДФУ 2 вид. с.177):

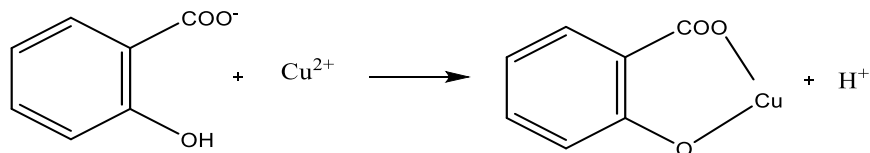
a) з розчином заліза (III) хлориду, з'являється фіолетове забарвлення, яке зникає після додавання оцтової кислоти:



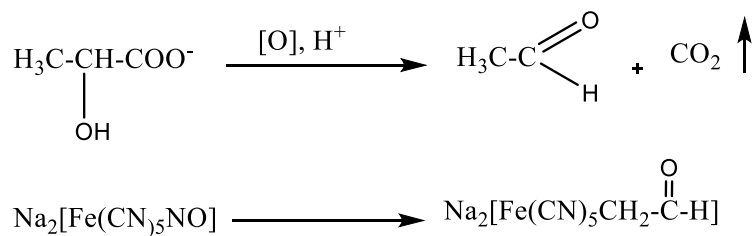
b) з розчином хлористоводневої кислоти утворюється білий осад саліцилової кислоти, яку ідентифікують за температурою плавлення (156-161°C):



с) окрім фармакопейних методів можна запропонувати і реакцію взаємодії з розчином міді сульфату з яким нейтральні розчини саліцилатів утворюють розчин зеленого кольору:

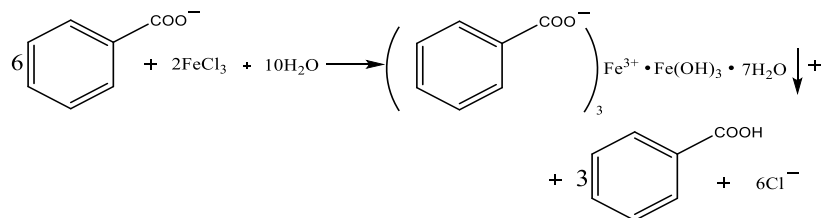


4. **Лактати** (ДФУ 2 вид. с.176) знебарвлюють бромну воду у присутності сірчаної кислоти розведеної при нагріванні. При подальшому додаванні розчину амонію сульфату та натрію нітропрусиду в середовищі розчину аміаку концентрованого на межі двох рідин утворюється темно-зелене кільце:

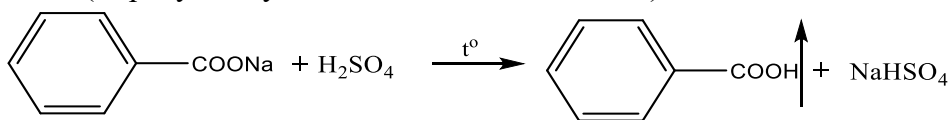


5. **Бензоати** ідентифікують за реакціями (ДФУ 2 вид. с.174):

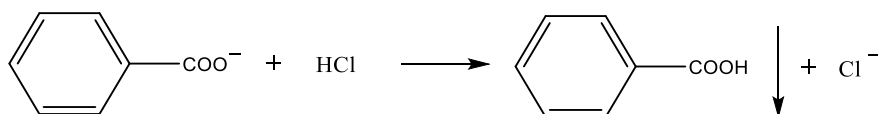
а) з розчином заліза (III) хлориду, утворюється блідо-жовтий осад, розчинний в ефірі:



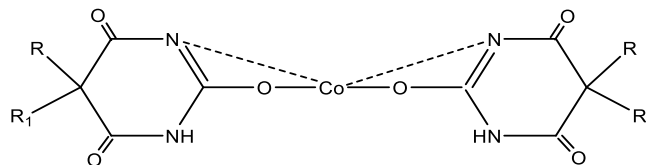
б) субстанцію поміщають у пробірку та змочують сірчаною кислотою концентрованою та обережно підігрівають дно пробірки, на внутрішніх стінках пробірки з'являється білий наліт (за рахунок сублимації кислоти бензойної):



с) з розчином хлористоводневої кислоти утворюється білий осад кислоти бензойної, яку ідентифікують за температурою плавлення (120-124 °C):

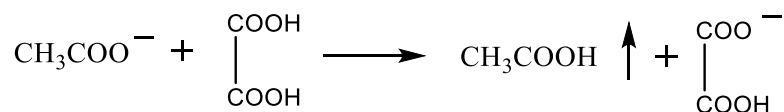


6. **Барбітурати** (за винятком N- заміщених) (ДФУ 2 вид. с.174) – ідентифікують за реакцією з розчином кобальту нітрату у присутності розчину кальцію хлориду та декількох крапель розчину натрію гідроксиду розведеного, з'являється фіолетово-синє забарвлення і утворюється осад:

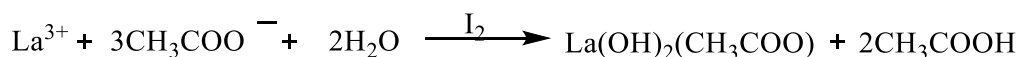


7. **Ацетати** ідентифікують за реакціями (ДФУ 2 вид. с.173):

а) субстанцію нагрівають з рівною кількістю щавлевої кислоти – виділяється кислота оцтова, яку виявляють за запахом:



б) з розчином лантану (III) нітрату в присутності йоду і розчину амоніаку при нагріванні утворюється синє забарвлення або осад синього кольору:



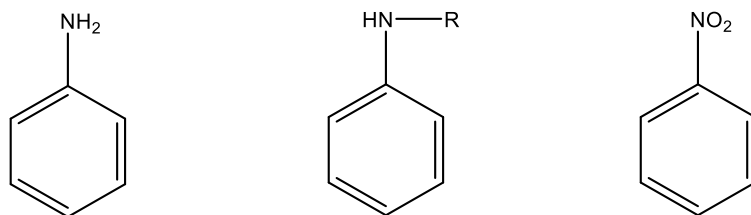
с) при взаємодії зі спиртами у присутності кислоти сульфатної концентрованої – утворюється етилацетат, який має характерний запах:



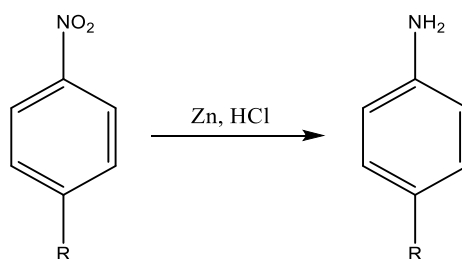
д) з розчином заліза (III) хлориду - з'являється червоно- буре забарвлення, яке зникає при додаванні кислот мінеральних розведених:



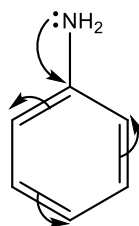
8. **Первинна ароматична аміногрупа та нітрогрупа** (ДФУ 2 вид. с.173):



Первинну та вторинну ароматичну аміногрупу містять похідні п-амінобензойної кислоти (новокаїн, анестезин, диклофенак натрію, дикаїн, та ін.) та п-аміносаліцилової кислоти (п-аміносаліцилат), сульфаніламіді (сульфацил-натрію, стрептоцид). Деякі лікарські препарати утворюють з'єднання з первинною ароматичною аміногрупою в результаті гідролітичного розкладання (бепаск, парацетамол, феназепам, нітрозепам) або в результаті відновлення ароматичної нітрогрупи (левоміцетін, нітроксолін, фурацилін, фуразолідон).

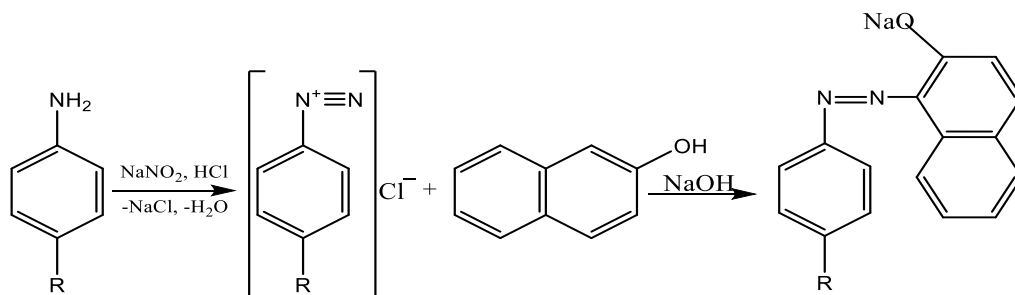


Взаємний вплив атомів в молекулі позначається на властивостях ароматичних амінів. Неподілена електронна пара атома азоту первинної ароматичної аміногрупи бере участь в сполученні з π -електронною системою бензольного кільця. В результаті відбувається зміщення електронної густини, яке призводить до активації орто- і пара-положень в ароматичному ядрі і зниження основності атома азоту в аміногрупі. Таким чином, ароматичні аміни є слабкими основами.

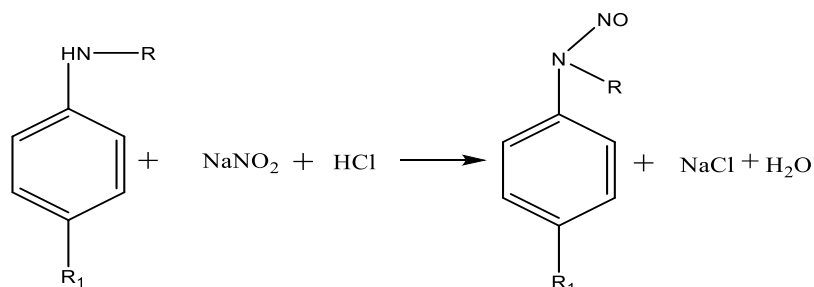


Для неї характерні такі реакції:

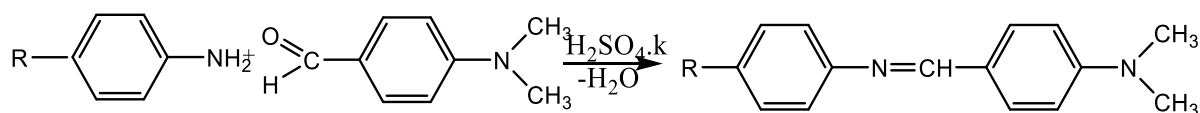
а) Реакція утворення азобарвника. Реакція діазотування протікає під дією натрію нітриту в кислому середовищі. В результаті утворюються нестійкі солі діазонію. При подальшому додаванні лужного розчину будь-якого фенолу (β -нафтол, резорцин та ін.) утворюється азобарвник вишневого, червоного або оранжево-червоного кольору:



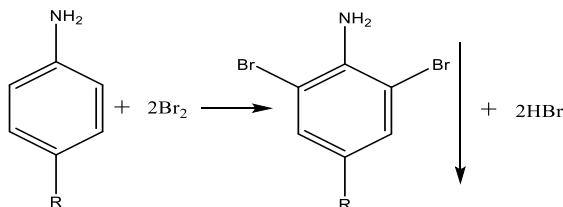
Вторинні аміни під дією натрію нітриту утворюють нітрозосполуки:



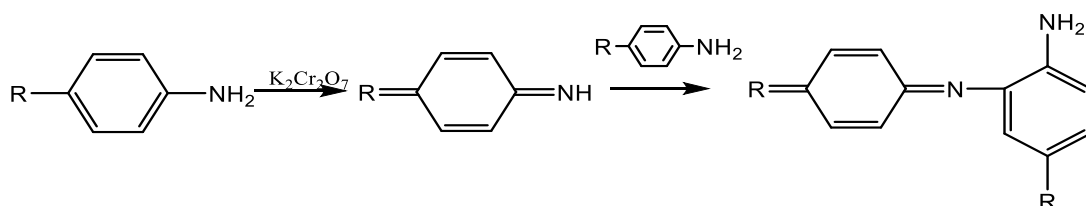
б) Реакції конденсації. Ароматичні аміни вступають в реакції конденсації з 2,4-дінітрохлорбензолом, альдегідами та іншими речовинами. В результаті взаємодії амінів з альдегідами утворюються основи Шифа - забарвлені в жовтий або оранжево-жовтий колір з'єднання:



с) Реакції галогенування. Заміщення відбувається в орто- і пара- положеннях щодо аміногрупи. В результаті реакції бромовання утворюються білі або жовті осади, і відбувається знебарвлення бромної води:

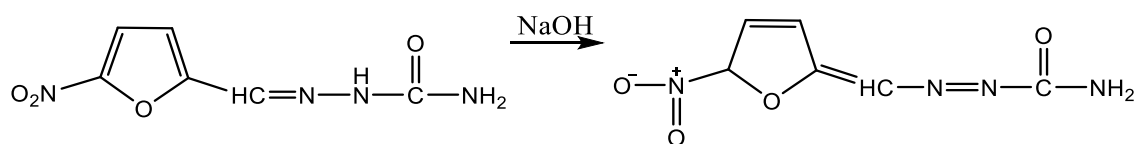


d) Реакції окислення. Під дією різних окисників ароматичні аміни утворюють індофенолові барвники:



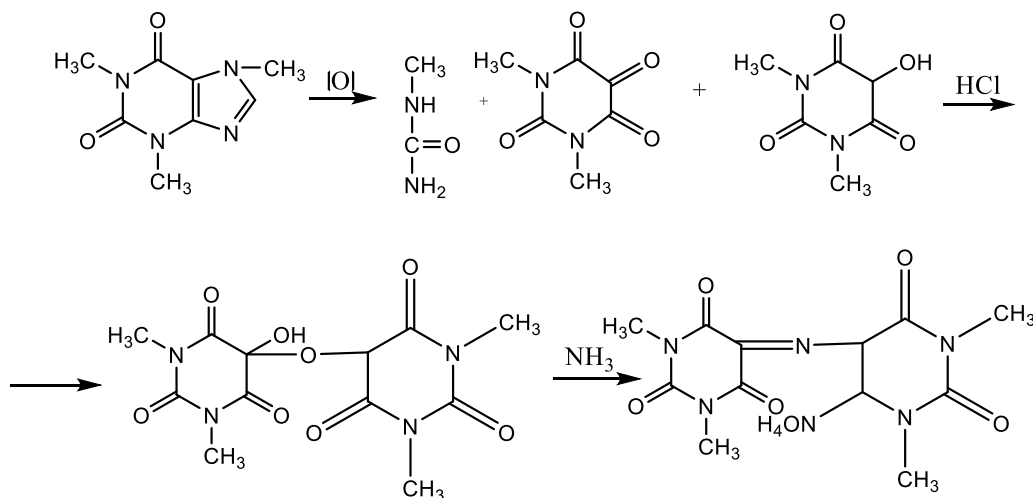
Реакція на ароматичну нітрогрупу.

е) При дії луку на з'єднання, що містить нітрогрупу, відбувається посилення забарвлення до жовтого, жовто-оранжевого або червоного забарвлення в результаті утворення аци-солі:



9. **Ксантини** (ДФУ 2 вид. с.176) ідентифікують реакцією з:

a) розчином водню пероксиду концентрованим та хлористоводневою кислотою розведеною. Суміш упарюють на водяній бані до одержання сухого жовтувато-червоного залишку. При подальшому додаванні аміаку розчину розведеного колір залишку змінюється на червоно-фіолетовий:



Слід зазначити, що окрім наведених у фармакопеї функціональних груп органічні сполуки мають і інші, а саме:

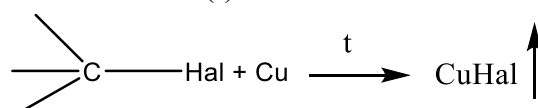
МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬ КОВАЛЕНТНО-ЗВ'ЯЗАНИЙ ГАЛОГЕН

Ковалентно-зв'язаний галоген - це галоген, що входить в структуру молекули органічної речовини і зв'язаний ковалентним зв'язком з атомом вуглецю. За природою галогену розрізняють фтор (фторотан, фторурацил), хлор (хлороформ, хлористий етил), бром (бромізовал, бромкамфора) та йодовмісні (йодоформ) лікарські речовини.

Оскільки галогени з органічною частиною молекули пов'язані міцним ковалентно полярним зв'язком, то їх безпосереднє визначення в таких з'єднаннях неможливе. Для виявлення галогену необхідно зруйнувати його зв'язок з вуглецем і перевести галоген в іонний стан.

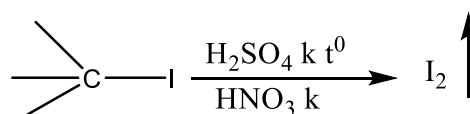
Способи переведення ковалентно-зв'язаного галогену в іонний стан:

а) Проба Бейльштейна. Присутність хлору, броду або йоду в органічних з'єднаннях можна виявити при слабкому нагріванні в безбарвному полум'ї пальника, нанесеного на мідний дріт розчину досліджуваної речовини. Полум'я при цьому забарвлюється в зелений колір в результаті утворення летючих галогенідів міді (I):

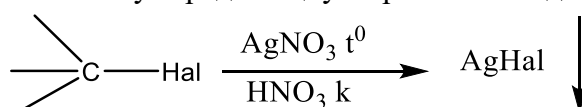


Фтормістять органічні сполуки не дають реакції Бейльштейна, так як фторид міді нелеткий. Крім того, цією реакцією не можна визначити, який саме галоген міститься в молекулі.

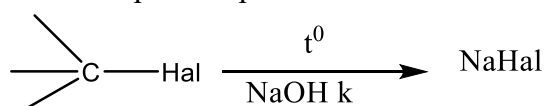
б) Проба на йодовмісні препарати. Деякі органічні сполуки йоду вже при слабкому нагріванні в пробірці розкладаються, виділяючи йод у вигляді фіолетових парів. У деяких випадках для окислення органічної речовини з метою виявлення йоду найчастіше застосовується нагрівання з концентрованою сірчаною або азотною кислотою:



в) При нагріванні етанольного розчину галогеновмісних лікарських засобів з розчином срібла нітрату в азотнокислом середовищі утворюється осад галогеніду срібла:

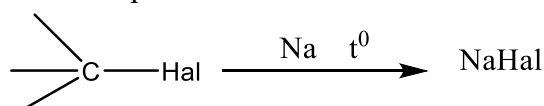


Таким методом можна виявити присутність слабозв'язаного галогену. Для відкриття галогену з міцнішим зв'язком препарат кип'ятять 5 - 10 хв з розчином натрію гідроксиду. При цьому утворюється натрію бромід або натрію хлорид.



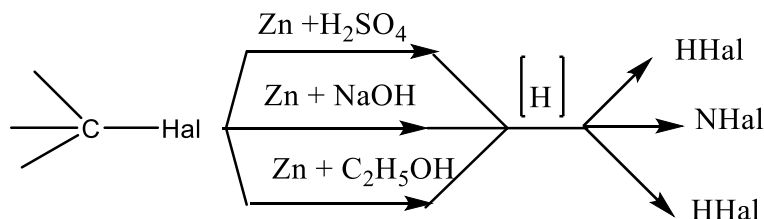
У разі особливо міцного зв'язку галогену з вуглецем (наприклад, у галоген-ароматичних похідних) застосовують «жорсткі» методи, наприклад, сплав з сухими натрію або калію гідроксиду з подальшим аналізом утворившихся галогенідів.

В аналогічних випадках використовують також метод переведення галогену в іонний стан шляхом сплаву речовини з металевим натрієм з подальшим аналізом відповідних галогенідів:

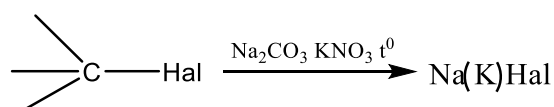


д) Відновлювальні методи переведення ковалентно-зв'язаного галогену в іонний стан:

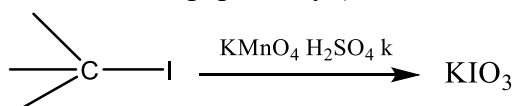
• Реакції відновлення галогенопохідних зводяться зазвичай до дії на препарат атомарним воднем, який отримують взаємодією порошкоподібного цинку з розчином оцтової або сірчаної кислоти, або з розчином натрію (калію) гідроксиду. В результаті реакції утворюється галогенід натрію або галогеноводородна кислота:



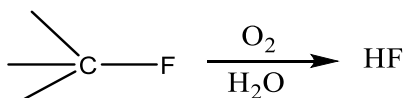
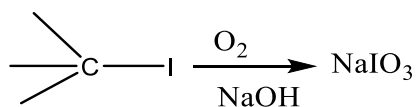
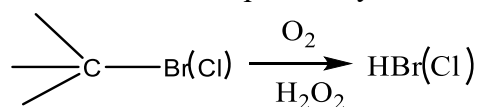
е) Окислювальна мінералізація: методи «сухого» і «мокрого» озолення. Метод «сухого озолення» полягає в тому, що при спалюванні препарату з сумішшю натрію (калію) карбонату або кальцію оксиду з калію нітратом (суміш для спалювання) галоген переходить в галогенід натрію (калію), який після розчинення визначають прийнятими для неорганічних галогенідів методами:



Метод «мокрої» окислювальної мінералізації заснований на деструкції органічної речовини з утворенням неорганічних окисних форм йоду (частіш йодатів):

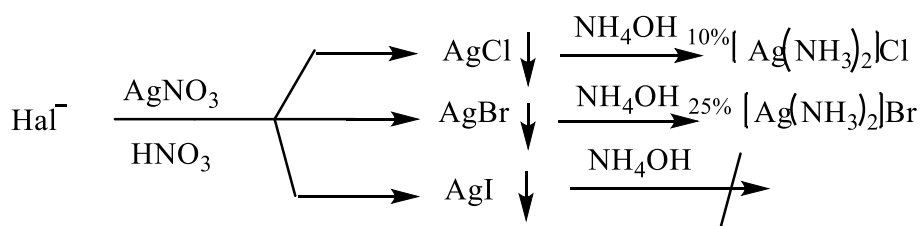


ф) Метод спалювання в колбі з киснем. Суть методу полягає в руйнуванні органічних речовин у атмосфері кисню, розчиненні утворених продуктів згорання в рідині яка поглинає і подальшому визначенні елементів які знаходяться в розчині у вигляді іонів:



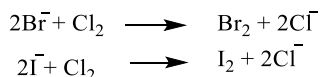
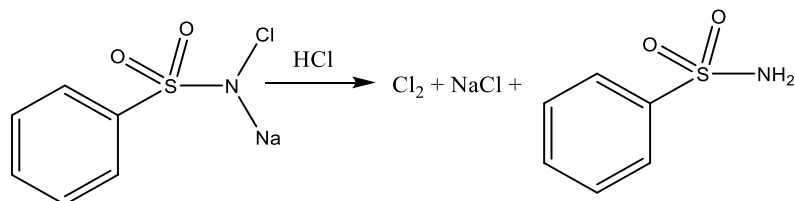
Після мінералізації ідентифікація галогенід-іонів складається з таких реакцій:

г) Реакція з груповим реактивом - срібла нітратом, при цьому утворюються галогеніди срібла у вигляді опадів різного забарвлення і різної розчинності в розчині амонію гідроксиду:

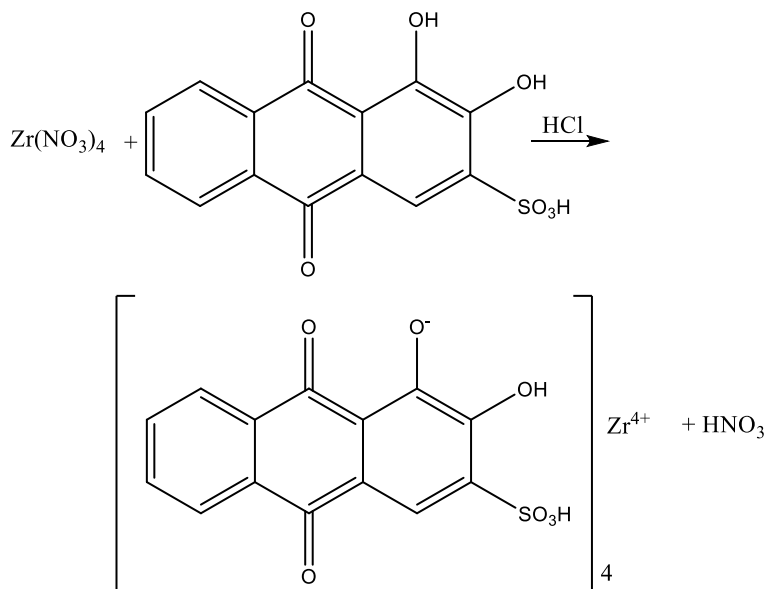


h) Броміди та йодіди виявляють також за допомогою реакції окислення галогенідів до вільних галогенів, використовуючи різні окисники. Утворені галогени виділяють хлороформом;

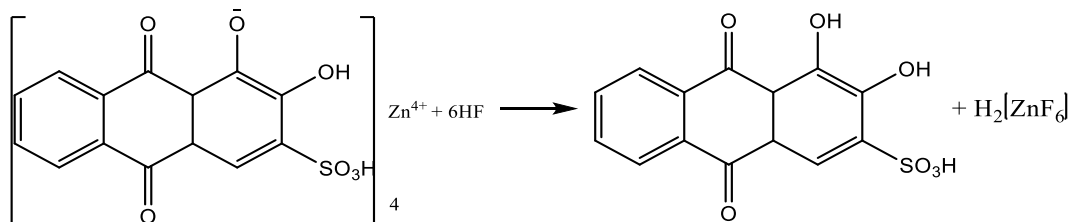
при цьому йод забарвлює хлороформний шар у фіолетовий колір, а бром - в жовто-бурий. В якості окисника можна використовувати хлорамін в кислому середовищі (дана реакція проводиться в окремих випадках):



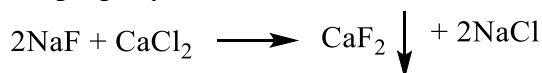
i) Для ідентифікації фторид-іонів використовують розчин алізаринату цирконію. Для отримання останнього змішують рівні об'єми свіжоприготованого алізариново червоного S з розчином цирконію нітрату в хлористоводневій кислоті, в результаті чого утворюється алізаринат цирконію червоно-фіолетового кольору:



При додаванні отриманого розчину до розчину фториду червоно-фіолетове забарвлення переходить в жовте внаслідок вивільнення алізаринового червоного та створення більш міцнішого комплексу гексафториду цирконію:

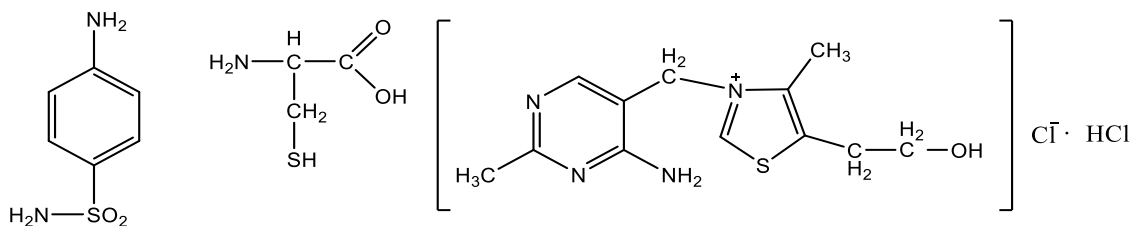


Цю реакцію можна покласти в основу кількісного визначення фторовмісних речовин фотоелектроколориметричним методом або титриметричним, використовуючи в якості титранту цирконію нітрат. Також фториди можна визначати за реакцією з солями кальцію з утворенням нерозчинного білого осаду кальцію фториду:

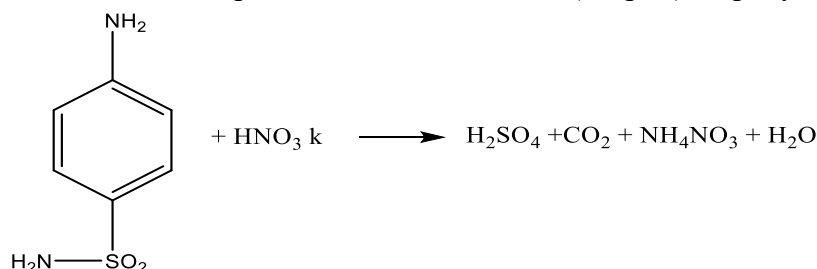


МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬ КОВАЛЕНТНО-ЗВ'ЯЗАНИЙ АТОМ СІРКИ.

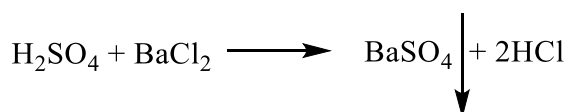
У препаратах органічної природи зустрічається ковалентно-зв'язаний атом сірки у вигляді сульфогрупи, тіольної групи, а також гетероатому сірки.



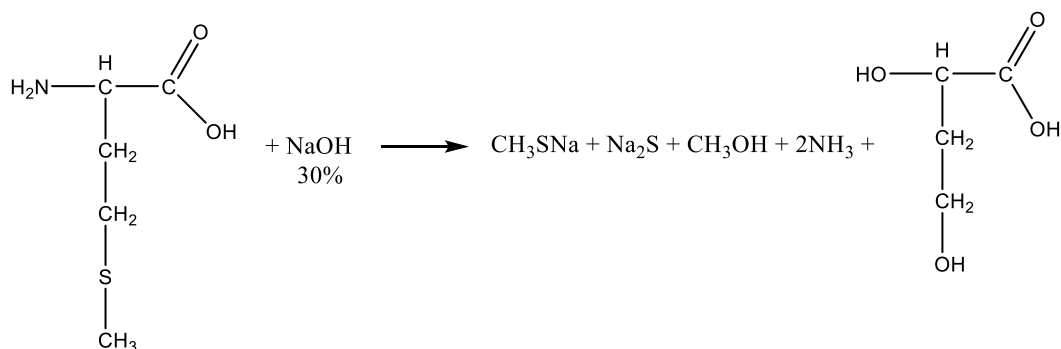
а) Наявність сірки в сульфо-групі молекули сірковмісних з'єднань можна встановити окисленням органічної частини молекули кислотою азотною концентрованою або сплавом з десятикратною кількістю калію (натрію) нітриту до сульфат-іону:



Сульфат-іон який виділився ідентифікують з розчином барію сульфату, виділяється білий осад:

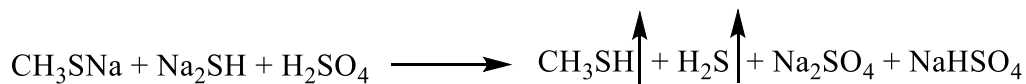


б) Для виявлення сірки в тіольній групі препарат сплавають з 30% розчином натрію гідроксиду, відбувається руйнування молекули сіркомістячого з'єднання з утворенням меркаптану і сульфідів:

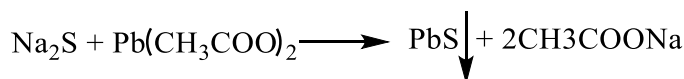


Меркаптан та сульфідів, що виділилися можна визначити такими реакціями:

- За запахом сірководню та меркаптану після додавання розчину кислоти сульфатної:

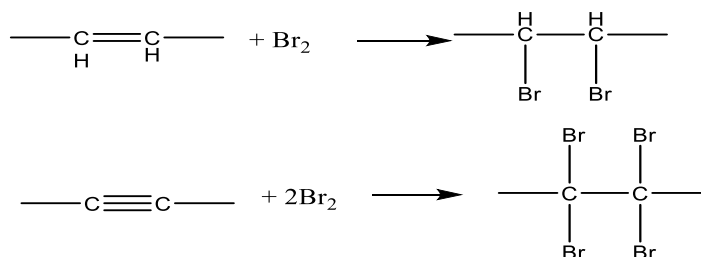


- При додаванні розчину свинцю (II) ацетату, з'являється осад чорного кольору:

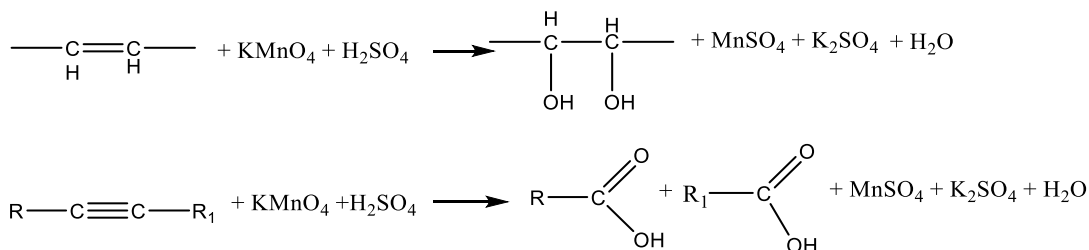


МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ЯКІ МІСТЯТЬ КРАТНІ ЗВ'ЯЗКИ.

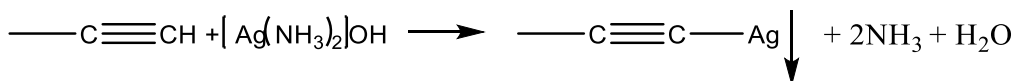
a) Знебарвлення бромної води:



b) Знебарвлення розчину калію перманганату в кислому середовищі:

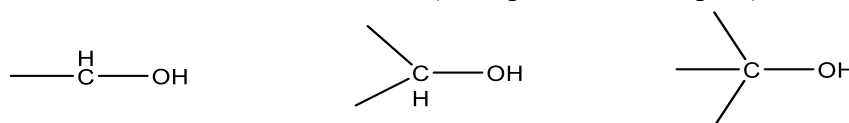


c) Сполуки, що містять крайній третинний зв'язок, мають кислотні властивості. Дані сполуки можна ідентифікувати реакціями з солями важких металів в розчині аміаку:



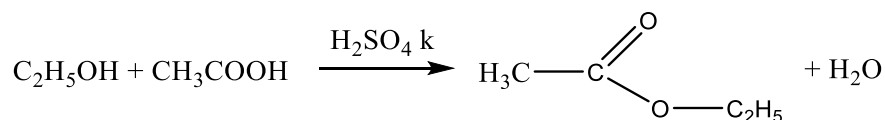
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МІСТЯТЬ СПИРТОВИЙ ГІДРОКСИЛ

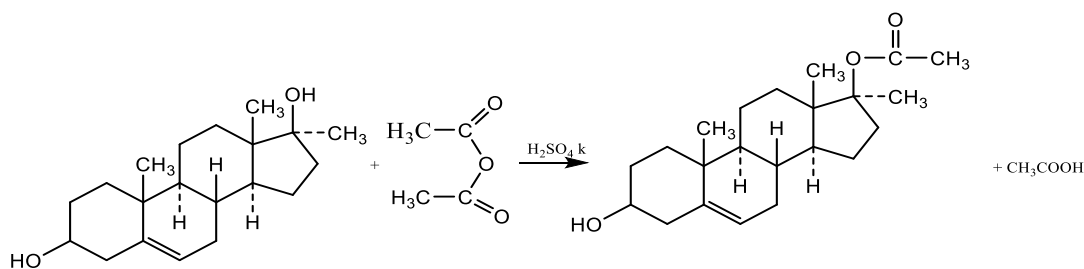
Спиртовий гідроксил - це гідроксил, пов'язаний з sp^3 -гібридизованим атомом вуглецю (алкани, циклоалкани та ін.). Залежно від того, з яким атомом вуглецю (первинним, вторинним, третинним) пов'язаний гідроксил, спирти бувають первинні, вторинні і третинні. Введення гідроксилу в молекулу вуглеводню впливає на фізико-хімічні та біологічні сполуки, призводить до підвищення розчинності речовини у воді, зі збільшенням кількості гідроксильних груп зменшується токсичність, з'являється солодкий смак (гліцерин, маніт, сорбіт).



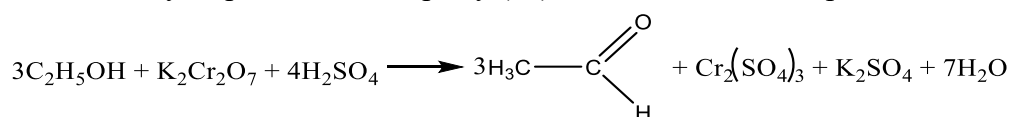
Також спирти класифікують за кількістю гідроксильних груп одноатомні (етанол), двоатомні (етіленгліколь), трьохатомні (гліцерин), багатоатомні (глюкоза, сахароза та ін.).

a) Для ідентифікації спиртів найбільш широко застосовується реакція етерифікації. При цьому низькомолекулярні спирти утворюють леткі ефіри, які виявляються за характерним запахом, а ефіри високомолекулярних спиртів - це осади (як правило, білого кольору), які ідентифікують за температурою плавлення:

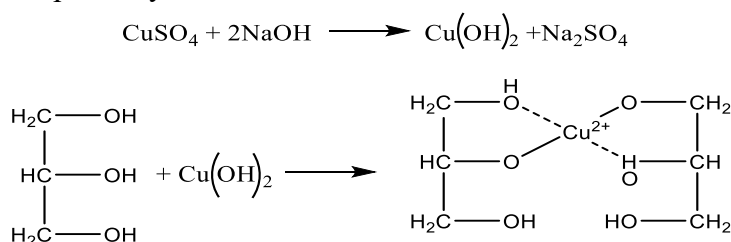




b) Рідше для встановлення автентичності спиртів використовують реакції окислення. В результаті утворюються специфічні продукти окислення, які ідентифікують органолептичним методом, за кольором або піддають їх додатковим випробуванням. Наприклад, при окисленні спирту етилового діхроматом калію в кислому середовищі утворюється ацетальдегід, який має характерний різкий запах і утворюється сіль хрому (III), що має зелене забарвлення:

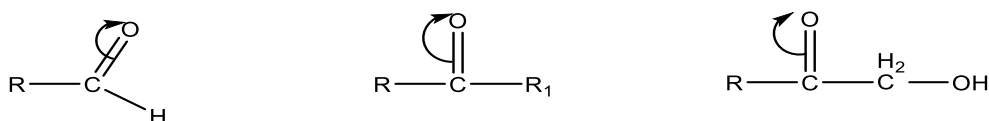


с) Поліспирти (гліцерин, глюкоза та ін.) утворюють комплексні солі з іонами важких металів. Попередньо змішують розчин міді (II) сульфату з лугом, в результаті випадає блакитний осад, при додаванні до нього декількох крапель багатоатомного спирту осад розчиняється з утворенням яскраво-синього розчину:



МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МАЮТЬ АЛЬДЕГІДНУ ТА КЕТО ГРУПУ.

До карбонільних сполук відносяться альдегіди, кетони, а також сполуки, що містять α -кетольне угруповання, яке включає пов'язані між собою кетонну та гідроксильну групу:

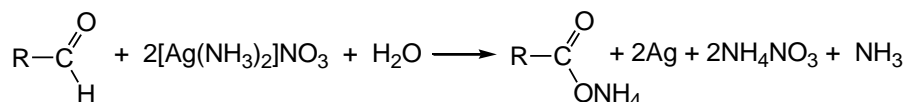


Альдегідну групу мають такі лікарські речовини як формальдегід, глюкоза та інші. Кето-групу мають камфора та її похідні, похідні циклопентанпергідрофенантрону та ін., α -кетольне угруповання містять глюкокортикостероїди і їх напівсинтетичні аналоги (гідрокортизон, альдостерон, преднізолон і ін.).

Альдегіди більш реакційноздатні, ніж кетони так як в їх молекулі є сильнополяризований подвійний зв'язок. Для них характерні реакції окислення і конденсації.

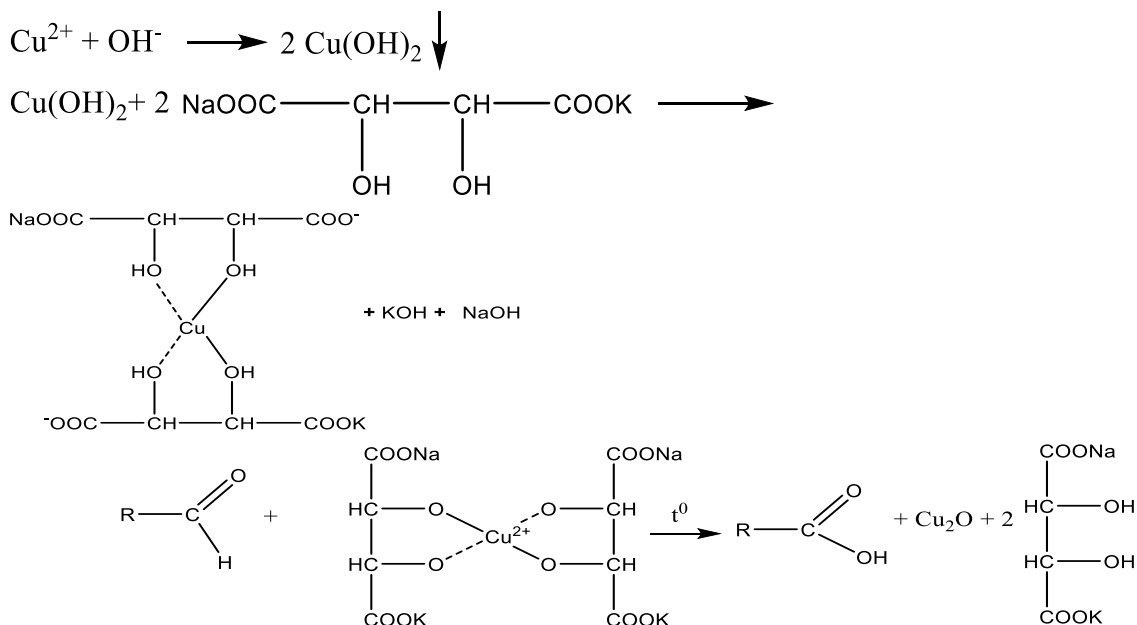
а) Реакції окислення. Для якісного визначення альдегідів використовують реактив Толенса (аміачний розчин срібла нітрату), реактив Фелінга (розчин міді (II) сульфату з розчином калію-натрію тартрату), реактив Неслера (тетрайодмеркурят (II) калію):

- реакція «Срібного дзеркала»:

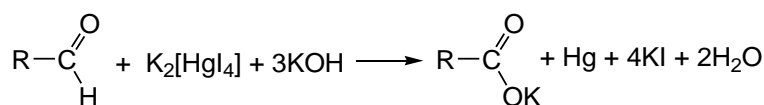


Альдегіди відновлюють срібло з реактиву Толенса, яке осідає на стінках пробірки у вигляді дзеркального шару, або утворює сірий осад.

- Реакція з реактивом Фелінга в результаті якої утворюється кірнично-красний осад оксиду міді (I)



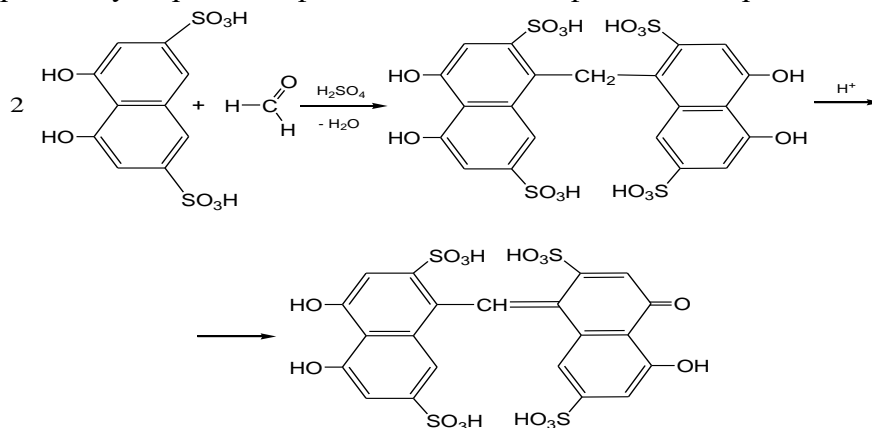
- З реактивом Неслера, в результаті відновлення реактиву виділяється чорний осад металевої ртуті:

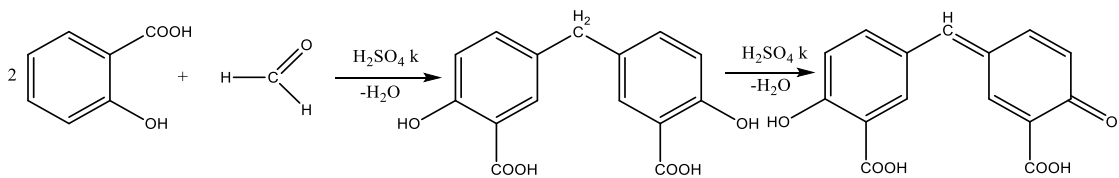


b) Реакції конденсації:

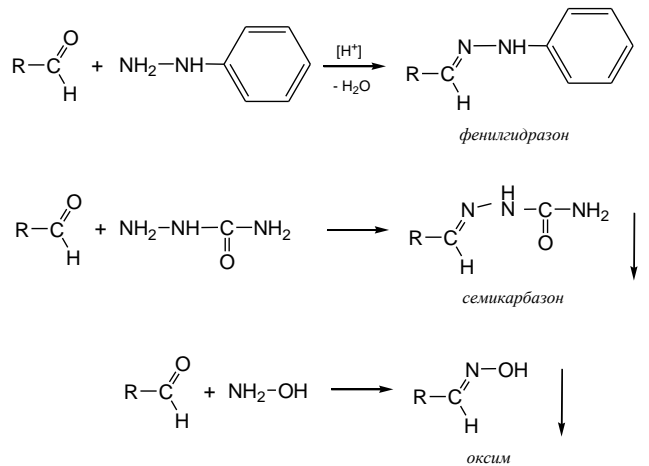
- Альдегіди вступають в реакцію конденсації з фенолами (саліцилова кислота, хромотропова кислота, резорцин, тимол, фенол та інші), утворюючи забарвлені сполуки ауринові барвники.

При взаємодії із натрієвою сіллю кислоти хромотропової у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється фіолетово-синє або фіолетово-червоне забарвлення:

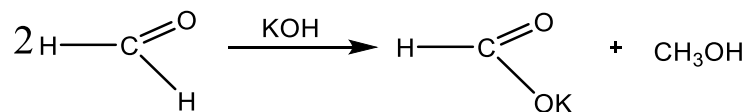




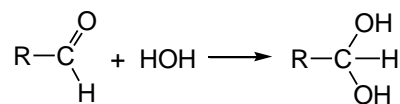
с) Реакція заміщення з амінами (аліфатичними, ароматичними, гетероциклічними). Частіш всього використовують заміщений гідрозин, при цьому з'являються гідрозони, семікарбазид та оксим. Усі перераховані сполуки мають певну температуру плавлення:



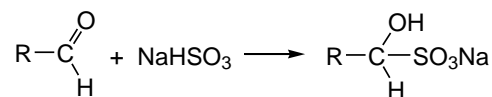
д) Реакція Каніцаро-Тищенко в присутності концентрованого луга призводить до одночасного утворення кислоти та спирта. Вона характерна для альдегідів які не мають атома гідрогену в альфа положенні по відношенні до карбоксильної групи:



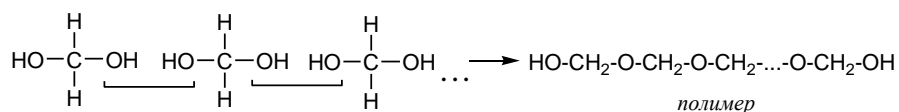
е) Для альдегідів характерна реакція приєднання за місцем розриву подвійного зв'язку. Приєднання води призводить до утворення гідратної форми альдегіду, що призводить до зниження його токсичності:



ф) До реакцій приєднання відноситься взаємодія альдегідів з фуксинсерністою кислотою (використовується для ідентифікації формальдегіду); натрію бісульфітом. Бісульфітні похідні альдегідів - кристалічні речовини, що дають можливість використовувати їх освіту для ідентифікації альдегідів (за температурою плавлення) і їх очищення:



г) Здатність альдегідів до полімеризації, яка може протікати в водному розчині через гідратну форму враховується при зберіганні розчинів альдегідів. Утворений полімер є домішкою, що знижує фармакологічний ефект препарату. Наприклад, домішка параформу в розчині формальдегіду:



У фармакологічному відношенні альдегіди проявляють антисептичні й наркотичні властивості. Альдегідна група збільшує токсичність сполук.

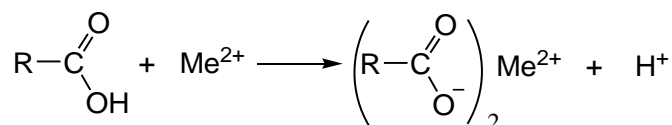
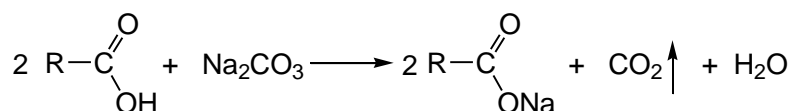
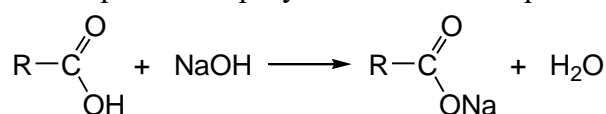
МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ

Присутність карбоксильної групи збільшує розчинність речовин. Електронна щільність карбоксильної групи зміщена в бік найбільш електронегативного атому кисню карбоксильної групи, внаслідок чого зв'язок між киснем та воднем гідроксилу слабшає, що полегшує відщеплення водню у вигляді катіону, що призводить до дисоціації кислоти, яка залежить від величини і характеру радикала, пов'язаного з карбоксильною групою.

а) Карбонові кислоти і їх солі можна ідентифікувати за допомогою реакцій соле-і комплексоутворення з катіонами важких металів.

Малорозчинні кислоти спочатку переводять в натрієву або калієву водорозчинну сіль, потім проводять реакцію з солями важких металів (заліза (III) хлориду, міді (II) сульфату, кобальту нітрату, ртуті (II) нітрату, свинцю ацетату та ін.).

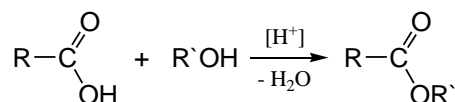
При проведенні реакції необхідно враховувати, що при розчиненні кислот в розчині натрію (калію) гідроксиду, ці реактиви не повинні бути додані в надлишку, інакше гідроксиди важких металів маскують своїм забарвленням результати основної реакції.



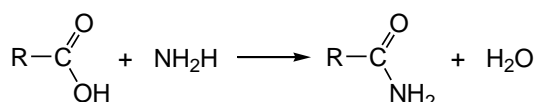
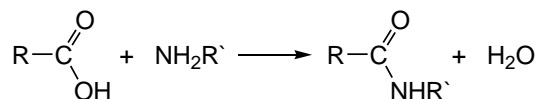
Відповідно, водорозчинні лікарські засоби, що представляють собою солі сполук кислотного характеру (натрієві, калієві, літєві та ін.), можуть відразу вступати в реакцію обміну з катіонами важких металів з утворенням солей.

б) Солі карбонових кислот можна ідентифікувати по наявності відповідного катіону (натрій, калій, кальцій).

в) Реакції нуклеофільного заміщення зі спиртами, при утворенні низькомолекулярних ефірів, летких сполук, з'являється характерний запах, високомолекулярних - випадають білі осади з певною температурою плавлення:



д) З амінами та аміаком кислоти утворюють амід:



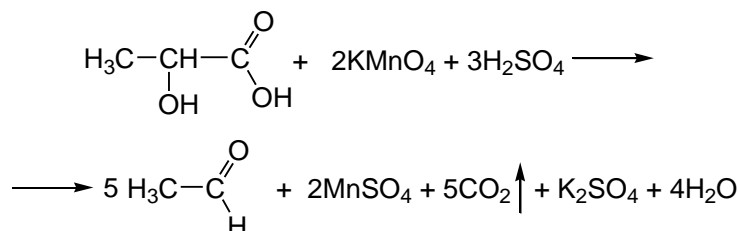
Відщеплення іоногенного водню карбоксильної групи надає карбоновим кислотам подразнюючу дію. Чим вище ступінь дисоціації, тим більше вона проявляє подразнюючу, припікаючу дію.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ОКСІКИСЛОТ ТА АМІНОКИСЛОТ.

Введення в вуглеводневий ланцюг гідроксильної групи призводить до утворення

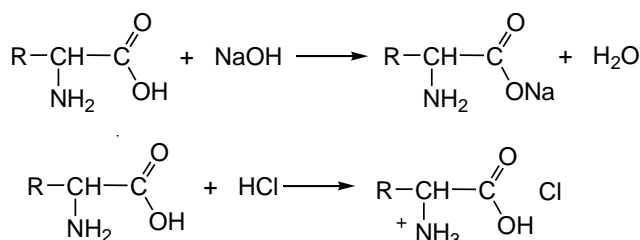
оксікислот: $\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OH}$, які мають велику константу дисоціації, ніж відповідні карбонові кислоти.

Для оксікислот характерні всі реакції, що і для карбонових кислот, крім того, за рахунок гідроксильної групи вони проявляють відновні властивості і можуть окислюватися сильними окисниками до кетонів. Якщо гідроксильна група стоїть в α -положенні по відношенню до карбоксильної групи, відбувається окислення з подальшим декарбоксілюванням (лактат-іон, цитрат-іон):

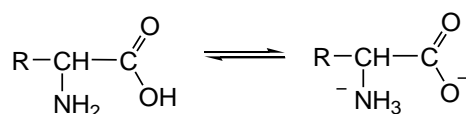


Введення в молекулу карбонових кислот аміногрупи призводить до утворення

амінокислот $\text{R}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OH}$, які проявляють амфотерні властивості і взаємодіють як з лугами, так і з кислотами з утворенням солей:

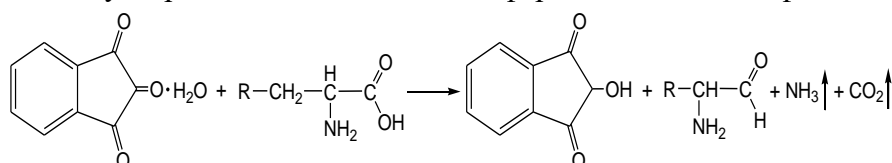


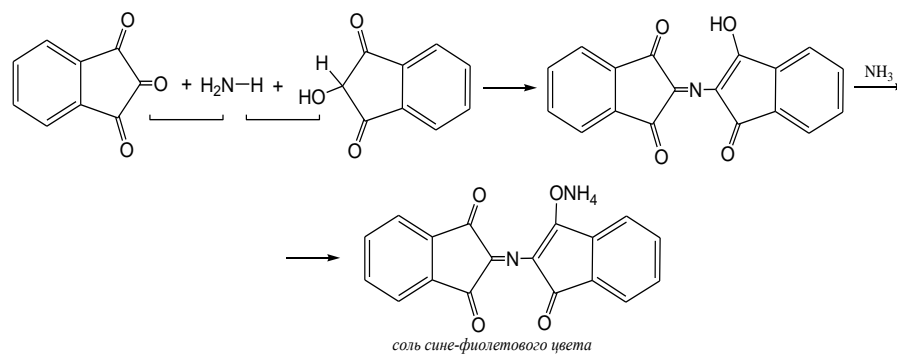
Будучи амфотерними електролітами, амінокислоти існують у вигляді біполярних іонів (внутрішні солі), як у водних розчинах, так і в твердому стані. Ця властивість пояснює розчинність амінокислот у воді:



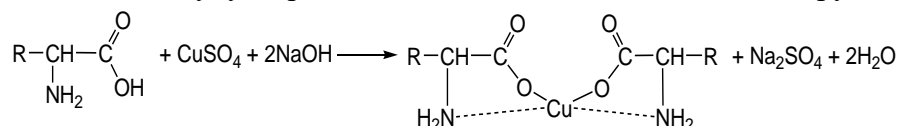
Однією з характерних властивостей амінокислот є їх здатність легко окислюватися до NH_3 , CO_2 і альдегідів з більш коротким ланцюгом (взаємодія з нінгідрином). При дії натрію нітриту в кислому середовищі або азотній кислоті, окислення йде тільки по аміногрупі, при цьому утворюється оксікислота і виділяється азот (N_2).

Взаємодія з нінгідрином є спільногруповою реакцією ідентифікації амінокислот. Кінцевим продуктом реакції є утворення амонійної солі, пофарбованої в синьо-фіолетовий колір:





Для амінокислот також характерне утворення мідних солей, в яких Cu^{2+} пов'язаний додатковими зв'язками з атомом азоту, утворюючи комплекс темно-синього кольору:



Амінокислоти є оптично активними сполуками; для їх ідентифікації використовують визначення питомого обертання.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ

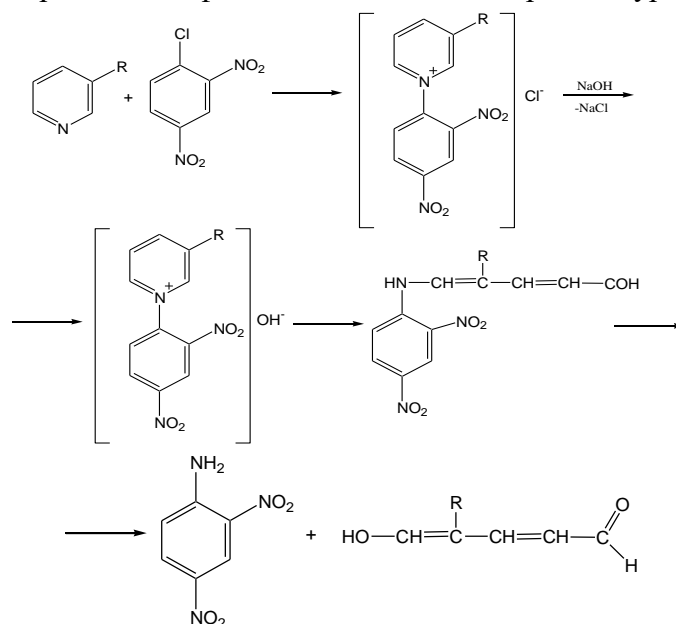
Загальні реакції на піридиновий цикл.

а) Піроліз.

Нагрівання субстанції лікарської речовини з групи піридину з кристалічним натрію гідрокарбонатом в тиглі веде до утворення вільного піридину (з'являється характерний запах).

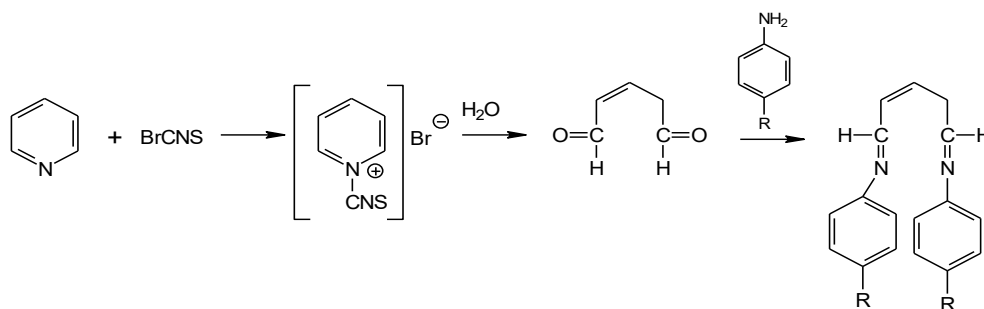
б) Реакція Цинке.

При кип'ятінні лікарських засобів, що містять у своїй структурі піридиновий цикл (з вільними α , α' - положеннями), з 2,4-дінітрохлорбензолом в присутності спиртового розчину лугу відбувається розкриття піридинового циклу, в результаті з'являється жовте забарвлення, яке при додаванні розчину лугу переходить в фіолетовий, а потім в червоно-бурий колір:



с) Розкриття піридинового кільця відбувається також при взаємодії з ціанобромідом (роданбромідним реактивом). Реакційну суміш нейтралізують розчином натрію гідроксиду.

Похідне глутаконового альдегіду конденсується з первинними ароматичними амінами з утворенням шифових основ, забарвлених в жовтий, помаранчовий або червоний колір:

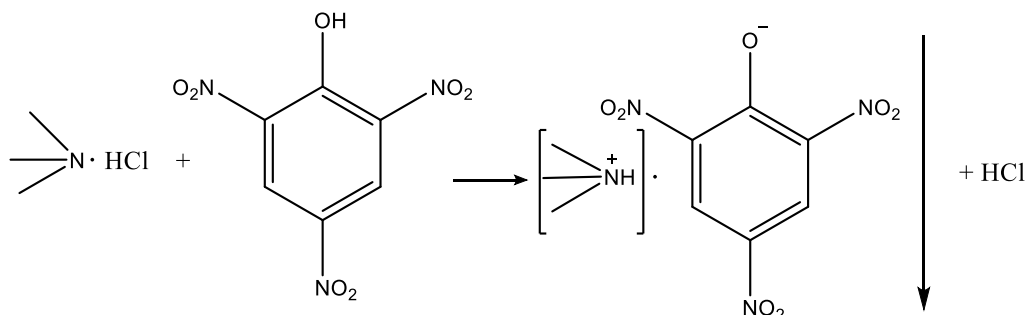


МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МАЮТЬ ТРЕТИННИЙ АТОМ АЗОТУ ТА АЛІФАТИЧНУ АМІНОГРУПУ

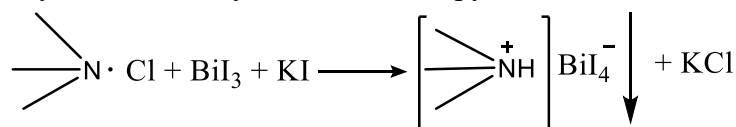
Сполуки, що містять атом азоту (дібазол, теофілін, кодеїн, морфіну гідрохлорид, атропіну сульфат, папаверину гідрохлорид та ін.), виявляють основні властивості, що обумовлено наявністю в ньому неподіленої електронної пари електронів. Сила основних властивостей залежить від природи і кількості, пов'язаних з азотом радикалів. Ароматичні аміни виявляють менш виражені основні властивості в порівнянні з аліфатичними амінами. А також чим більше у атому азоту радикалів та чим більш вони розгалужені, тим слабкіше проявляються основні властивості даних з'єднань.

а) Речовини основного характеру та їх солі, утворюють прості або комплексні солі з «кольоровими» та «загальноосадовими» реактивами, а також солі беруть участь в реакції нейтралізації з утворенням нерозчинних основ.

З пікриновою кислотою. Утворення голчастих кристалів жовтого кольору, характерної форми з певною температурою плавлення:



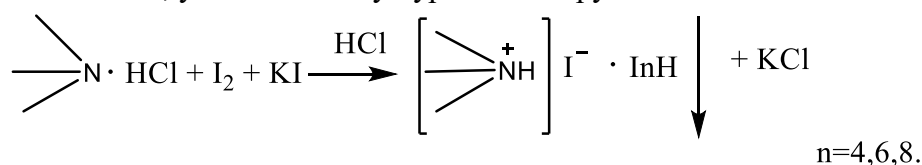
б) З реактивом Драгендорфа (розчин іодвісмутату калію в азотній кислоті). Утворюються комплексні солі, у вигляді осаду жовтого кольору:



Дія реактиву Драгендорфу на деякі алкалоїди

Препарат	Результат
Атропіну сульфат	Яскраво-помаранчовий осад
Хініну гідрохлорид	Темно-помаранчовий осад
Папаверину гідрохлорид	Яскраво-помаранчовий осад
Кофеїн	Яскраво-помаранчовий осад, який швидко стає коричнево-бурим
Кодеїн	Червоно-помаранчовий осад

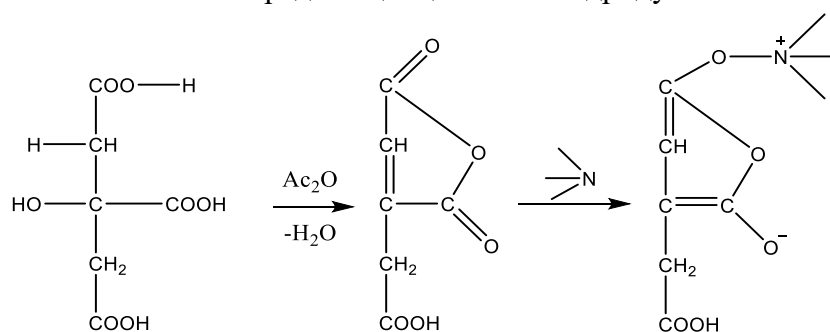
- с) З реактивом Бушарда (Люголя - розчин йоду в йодиді калію, Вагнера). Утворення комплексної солі, у вигляді осаду бурого кольору:



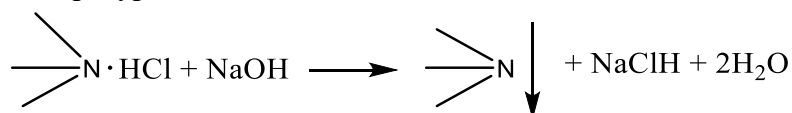
Дія реактиву Бушарда на деякі алкалоїди.

Препарат	Результат
Атропіну сульфат	Бурий осад
Хініну гідрохлорид	Червоно-бурий осад
Папаверину гідрохлорид	Червоно-бурий осад
Кодеїн	Помаранчово-бурий осад
Кофеїн	Бурий осад

- д) З лимонною кислотою в середовищі оцтового ангідриду:



- е) З розчинами лугів. При нейтралізації солей виділяються органічні основи у вигляді білого осаду з певною температурою плавлення.

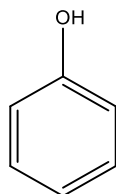


А також до групи «кольорових» реактивів відносять: концентровану сірчану кислоту, концентровану кислоту азотну, реактив Маркі (концентрована сірчана кислота з додаванням формаліну у співвідношенні 1 крапля формаліну на 1 мілілітр сірчаної кислоти), реактив Ердмана (суміш концентрованої сірчаної кислоти і триоксиду молібдену).

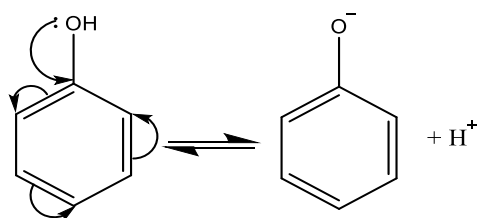
СПЕЦИФІЧНІ РЕАКЦІЇ НА ДЕЯКІ АЛКАЛОЇДИ

Алкалоїд	Реактиви та забарвлення яке вони викликають				
	H ₂ SO ₄ конц.	HNO ₃ конц.	Реактив Ермана	Реактив Фреде	Реактив Маркі
Апоморфін	Безбарвний	Кроваво-червоне	Кроваво-червоне	Зелене, яке переходить у фіолетове	Фіолетове, яке переходить у чорно-зелене
Атропін	-	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний	Жовтувате
Етилморфін гідрохлорид	Брудно-жовте	Помаранчове	Брудно-жовте потім зелене та синє	Зелене	Зелене, яке переходить в синьо-фіолетове
Кодеїн	Безбарвний, при нагріванні переходить у синьо-фіолетове	Жовто-червоне	Жовто-буре, помірно переходить у синє	Зелене, яке переходить у синє	Фіолетово-синє
Морфін	Блідо-синє, яке переходить у червоне, при нагріванні червоно-фіолетове	Помаранчове, яке переходить у жовте	Жовте	Фіолетово-червоне, яке переходить в зелене	Фіолетове, при нагріванні переходить в темно буре
Папаверин	Не має характерного забарвлення	Жовто-помаранчове	Темно-червоне	Синьо-фіолетове яке помірно переходить у жовте	Винно-червоне, потім жовте яке переходить у помаранчове
Пілокарпін	Синьо-фіолетове	Безбарвний	Безбарвний	Не має характерного забарвлення	

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЧОВИН ЯКІ МІСТЯТЬ ФЕНОЛЬНИЙ ГІДРОКСИЛ

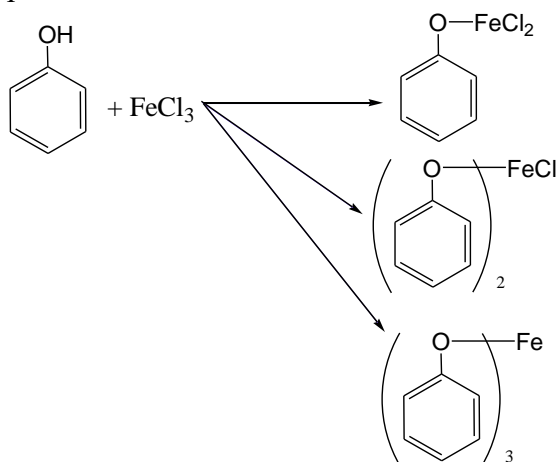


Фенольний гідроксил пов'язаний з ароматичним кільцем і проявляє слабкі кислотні властивості внаслідок взаємодії неподіленої пари електронів атома кисню з π-елекtrонами ароматичного ядра. У свою чергу гідроксильна група впливає на бензольне кільце, підвищуючи електронну щільність в орто- і пара-положеннях, полегшуючи заміщення атомів водню в цих положеннях.

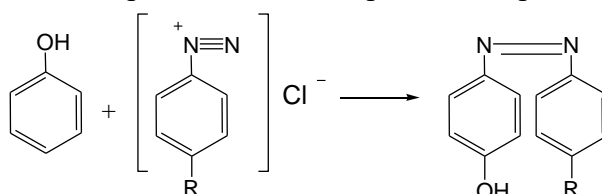


Для фенолів характерні реакції кислотно-основної взаємодії, окислення, заміщення, конденсації. Фенольний гідроксил містять препарати групи фенолів (фенол, тімол, резорцин), фенолокислот і їх похідних (саліцилова кислота, метилсаліцилат, фенілсаліцилат та ін.); похідні фенантренохіноліна (морфін, апоморфін) та багато інших.

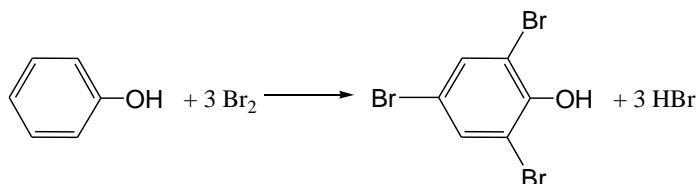
а) Реакція комплексоутворення з солями заліза (III). В результаті утворюються сполуки, забарвлені найчастіше в синій колір. Забарвлення залежить від кількості і розташування фенольних гідроксилів.



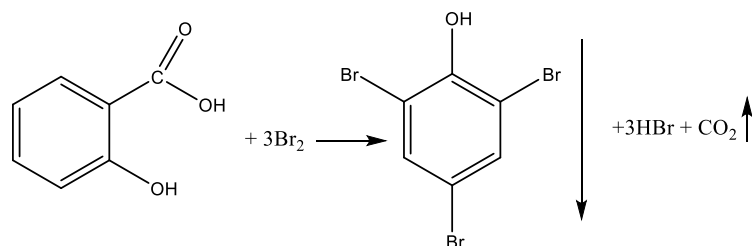
б) Реакція азосполучення. В результаті взаємодії фенолу з діазореактивом утворюється азобарвник вишневого, червоного або помаранчово-червоного кольору:



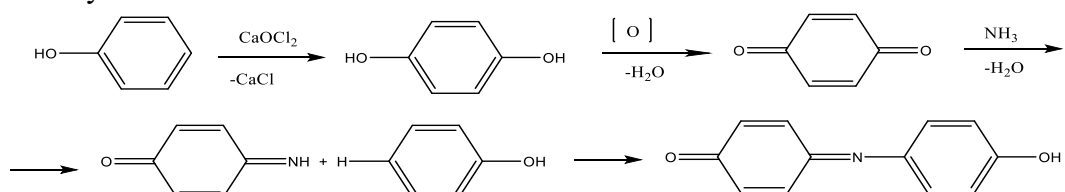
с) Реакції електрофільного заміщення. Феноли вступають в реакції нітрування, сульфування, але найбільшого поширення набула реакція галогенування (бромовання, йодування).



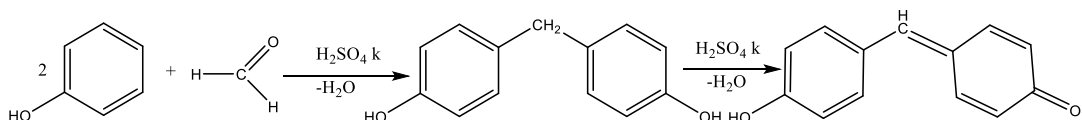
Виділяється білий осад трибромфенолу і відбувається знебарвлення бромної води. Саліцилова кислота в присутності надлишку броду декарбоксилюється, утворюючи трибромфенол:



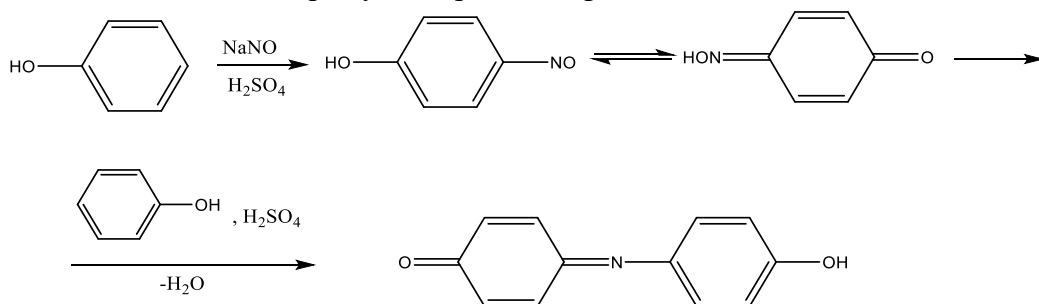
d) Реакції окислення. Феноли легко окислюються, що супроводжується зміною забарвлення препаратів. В якості окисників можна використовувати гіпохлорити, бромну воду в присутності аміаку та ін. окисники:



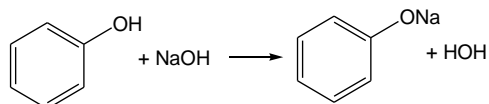
e) Реакція конденсації. Феноли вступають в реакції конденсації зі спиртами, альдегідами, органічними кислотами, англідами кислот та ін. Характерною для фенолів є реакція конденсації з реактивом Маркі (Суміш формальдегіду і концентрованої сірчаної кислоти). В результаті утворюється ауриновий барвник темно-вишневого кольору.



Ще одним різновидом реакції конденсації є реакція Лібермана, яка заснована на взаємодії фенолів з нітрозоз'єднаннями, які отримують при дії на феноли азотної кислоти:



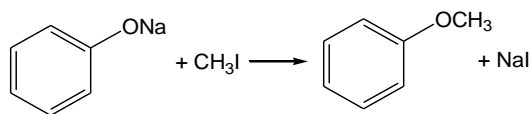
f) На відміну від аліфатичних спиртів, феноли виявляють, хоча і в слабкому ступені ясно виражений кислотний характер і тому мають здатність розчинятися в лугах з утворенням фенолятів:



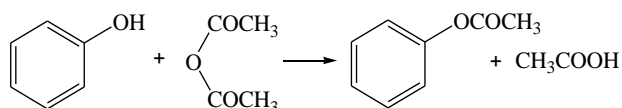
Так як кислотний характер фенолів виражений слабо, феноляти у водних розчинах сильно гідролізуються і навіть така слабка кислота як вугільна витісняє феноли з їх солей.

g) Феноли також як і спирти, утворюють прості і складні ефіри:

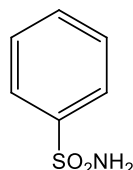
• утворення простих ефірів:



• утворення складних ефірів:

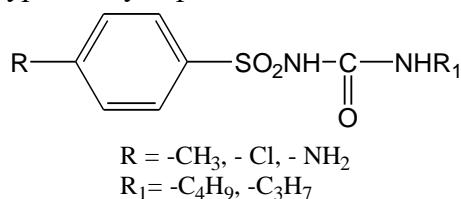


ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПОХІДНИХ АМІДА БЕНЗОЛ СУЛЬФОКИСЛОТ.



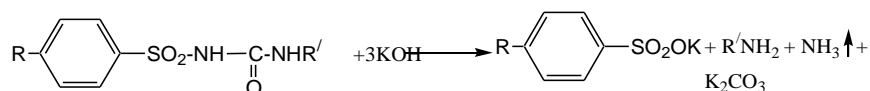
Введення сульфогрупи в ароматичне ядро привносить в речовини кислотні властивості, сприяє розчинності його в воді, знижує токсичність. У медичній практиці не застосовуються похідні бензолсульфокислоти, а тільки похідні амідів бензолсульфокислоти - хлорамін, пантоцид, хлорпропамід, бутамід, цикламід, та ін.

Лікарські засоби, похідні алкілуреїдів сульфокислот:

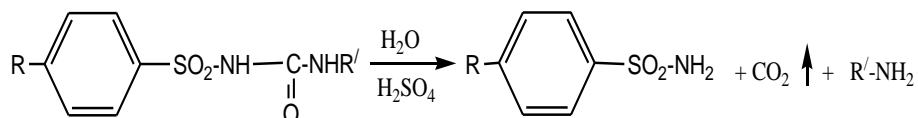


Загальні реакції ідентифікації:

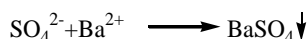
- При нагріванні препаратів в 30% -ому розчині гідроксиду калію відбувається гідроліз з утворенням аміаку, який можна виявити за запахом або за посинінням червоного лакмусового паперу. З'являється запах жирного аміну (жирні плями):



- При тривалому нагріванні препаратів в присутності 50% -вої сірчаної кислоти (зі зворотнім холодильником) і подальшою нейтралізацією утворюється осад відповідного сульфаміду, який фільтрують і визначають $t_{\text{пл}}$.

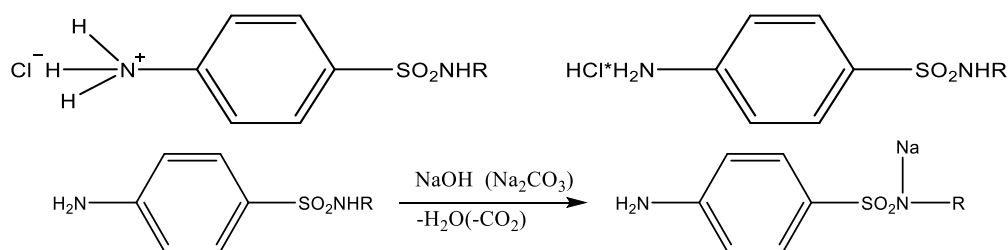


- Наявність сірки в препаратах і хлору (хорпропамід) встановлюють після руйнування, спікання його з сумішшю карбонату і нітрату калію. Сплав розчиняють в хлористоводородневій кислоті і в фільтраті відкривають сульфат-іон:

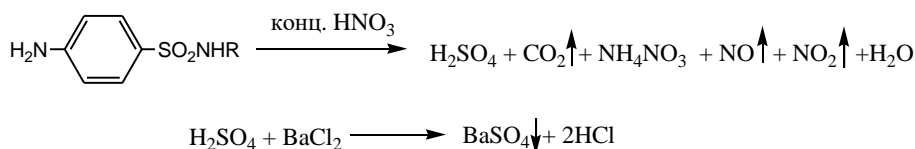


- Препарати можна ідентифікувати методом спектрофотометрії в УФ області по розташуванню максимумів поглинання або питомому показнику поглинання.

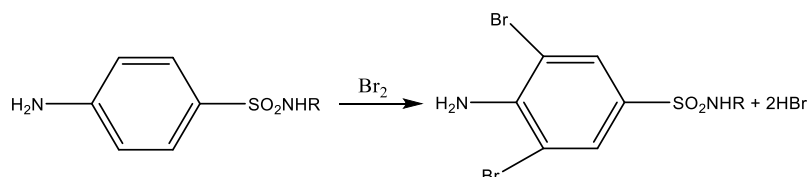
- Сульфаніламідні препарати проявляють кислотні властивості за рахунок сульфамідної групи та основні за рахунок первинної ароматичної аміногрупи, тому здатні розчинятися як в лугах так і в кислотах:



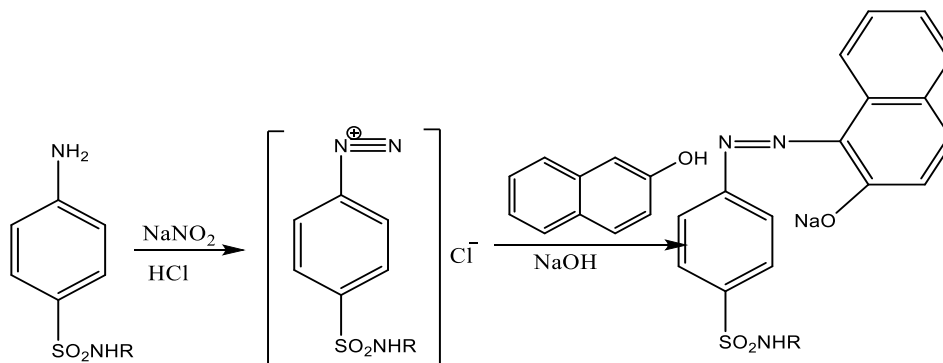
• Всі сульфаніламіди мають атом сірки в сульфамідній групі. Для її виявлення препарат окислюють концентрованою азотною кислотою або сплавають з 10-кратним кількістю калію нітрату. При цьому сірка переходить в сульфатну.



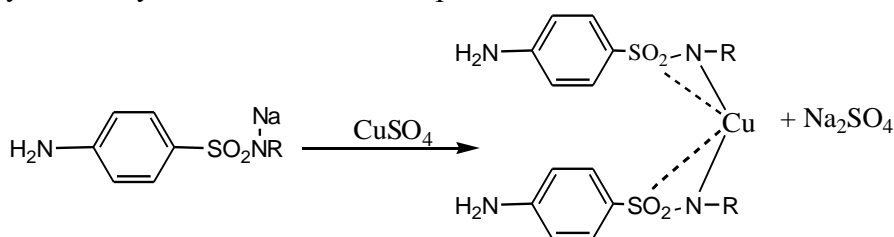
• Усі сульфаніламіди можуть галюїдуватися, нітруватися, сульфуватися по ароматичному кільцю:



• За рахунок наявності первинної ароматичної аміногрупи сульфаніламіди вступають у реакції діазотування з наступним азосполученням. В результаті реакції з'являється вишнево-червоне забарвлення або випадає осад помаранчово-червоного кольору:



• Водень в імідній групі обумовлює можливість взаємодії з солями важких металів (CuSO_4 , CoCl_2 , FeCl_3). При цьому утворюються забарвлені в різний колір комплекси, розчинні і нерозчинні у воді. Ця реакція дає можливість ідентифікувати сульфаніламіди. Препарат розчиняють в 0,1 М розчині лугу, а потім додають розчин солі важких металів. Не повинно бути надлишку лугу, тому що можуть випасти в осад гідроксиди важких металів:



**КОЛЬОРОВІ РЕАКЦІЇ З СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ДЕЯКІ
СУЛЬФАНІЛАМІДНІ ПРЕПАРАТИ**

Препарат	Колір осаду чи розчину з реактивами		
	FeCl ₃	CoCl ₂	CuSO ₄
Стрептоцид білий не розчинний	розчин жовтого кольору	розчин рожевого кольору	розчин блакитного кольору
Стрептоцид білий розчинний	Розчин червоного кольору	розчин рожевого кольору	блакитний осад з зеленуватим відтінком
Сульфацил	-	-	блакитний осад з зеленуватим відтінком
Сульфазол	-	синьо-фіолетовий осад який переходить у зеленувато-сірий	осад нестійкого зеленуватого кольору
Норсульфазол	світло-помаранчовий осад	осад бузковий який переходить у брудно-фіолетовий	брудно-фіолетовий осад, який переходить у темно-ліловий
Сульфазін	-	осад червоний. розчин малинового кольору	розчин зеленого кольору, який переходить у брудно-фіолетовий
Сульфадіазин	-	осад червоний. розчин малинового кольору	зелений осад, який переходить у брудно-фіолетовий
Сульфадімезин	-	бузковий осад	жовто-зелений осад, який переходить у красно-бурий
Сульфаметазин	-	рожевий осад	зелений осад
Сультгін	розчин жовтого кольору	розчин рожевого кольору	розчин блакитного кольору
Етазол	-	білий осад	трав'янисто-зелений осад який переходить у темно-зелений
Сульфантрол	-	-	світло-зелений осад, який переходить у блакитно-зелений

Для барбітуратів властива тільки лактам-лактимна таутомерія.

Барбітурати існують в двох формах - це лікарські засоби в кислотній лактамній формі (Барбітал, Фенобарбітал, Бензонал) та сольовій лактимній формі (Барбітал-натрій, Етамінал-натрій, Гексенал, Тіопентал).

Хімічні властивості

- Внаслідок лактим-лактамної таутомерії - всі барбітурати є слабкими кислотами або їх солями. Барбітурати в кислотній формі розчиняються в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, утворюючи солі (монозаміщені при $\text{pH} = 10$); дізаміщені ($\text{pH} = 13$ і більше). У медицині застосовуються тільки монозаміщені солі.

- Як сполуки, які мають кислотні властивості, всі барбітурати вступають в реакції комплексоутворення з солями важких металів - кобальту, міді, срібла. Для проведення цих реакцій необхідно дотримуватися наступних умов:

- в реакції комплексоутворення барбітурати повинні вступати тільки в іонному вигляді,
- реакція середовища повинна бути приблизно нейтральною або слаболужною.

Для барбітуратів ці умови мають дуже важливе значення, тому що це дуже слабкі кислоти і їх солі легко піддаються гідролізу, щоб не допустити гідроліз використовується спирт.

- Фармакопейною реакцією є реакція з солями кобальту. Для цього наважка субстанції розчиняється в спирті, додається розчин CaCl_2 (підвищення стійкості комплексу), розчини $\text{Co}(\text{NO}_3)_3$ або CoCl_3 , розчин NaOH (для кислотних форм). Для сольових форм NaOH не додається. У цих умовах всі барбітурати утворюють комплекс синьо-фіолетового кольору, розчинний у воді (тобто синьо-фіолетовий розчин) - загальногрупова реакція.

Для іонізації рекомендується додавати розчин аміаку.

Виняток: барбітал-натрій - у вигляді кислотної форми осідає з водного розчину додаванням HCl , осад кислотної форми переходить в ефір, висушується, потім проводиться реакція як для барбітала.

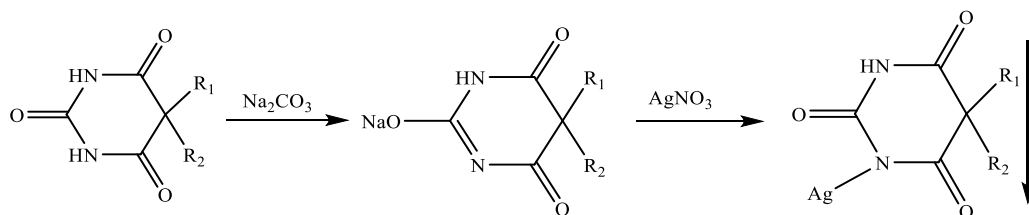
- У реакції з розчином міді сульфату для збереження необхідної реакції середовища використовується карбонатний буфер (KHCO_3 і K_2CO_3). Препарати розчиняються у воді (сольова форма) додають карбонатний буфер, розчин CuSO_4 . Для кислотної форми - додатково додають розчин 1% NaOH .

Колір осаду буде характерний для кожного барбітурату, що дозволяє використовувати цю реакцію для ідентифікації.

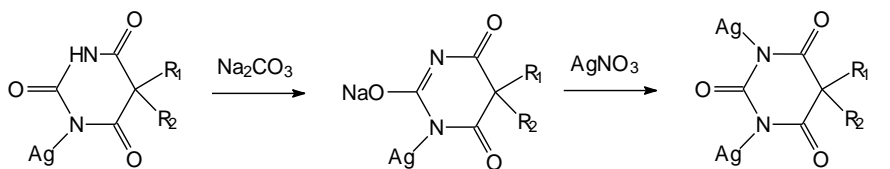
Таким чином, стаття на барбітурати містить 2 реакції: реакція з кобальтом - неспецифічна групова, реакція з міддю - для ідентифікації.

- Реакція з солями срібла протікає з утворенням моно- і дізаміщених солей в присутності карбонату натрію. Кислотні форми барбітуратів розчиняють в розчині карбонату натрію, утворюючи натрієву сіль в лактимній формі.

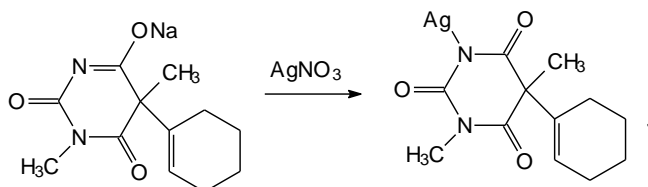
Сольові форми просто розчиняються у воді (карбонат натрію не додають).



В надлишку реактиву моносрібна сіль розчиняється з утворенням натрієво-срібної солі, а потім утворює нерозчинну двузаміщену срібну сіль:



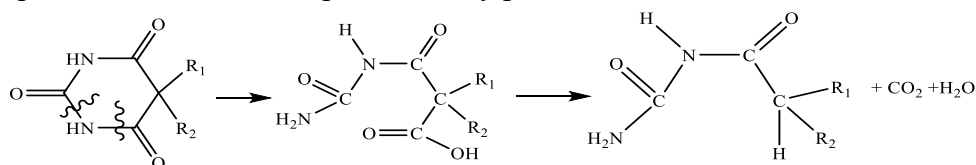
Гексенал, Бензонал, які мають замісників у першому положенні, утворюють тільки монозаміщену срібну сіль, що не розчинна в воді:



Цю реакцію можна використовувати для ідентифікації, але вона не є фармакопейною (використовується іноді для внутрішньоаптечного контролю). Або можна використовувати нітрат срібла в методі Мора до появи не зникаючого осаду (до появи дизаміщеної солі - $M(1/zX) = M(X)$).

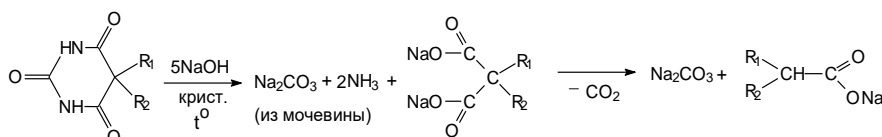
Здатність до гідролітичного розкладання.

Барбітурати - досить нестійкі сполуки (особливо сольові форми), але і кислотні форми при тривалому зберіганні піддаються гідролітичному розщепленню:



При гідролізі утворюються аміди дізаміщеної оцтової кислоти та сечовини. І особливо легко ця реакція йде в присутності луку.

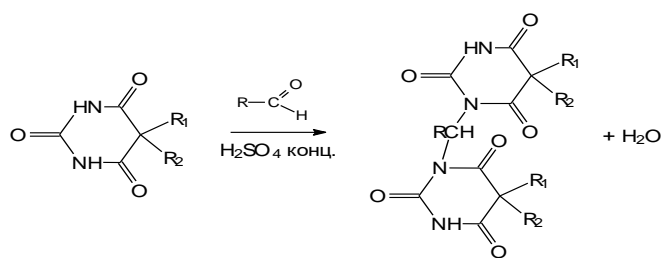
У більш жорстких умовах:



Виділяється аміак (запах, лакмус). Після підкислення кислота буде мати характерний запах, а з карбонатів виділятиметься вуглекислий газ. Ця реакція показує будову барбітуратів, їх приналежність до класу уреїдів, а також ті можливі зміни, які можуть виникати в процесі зберігання. Як аналітична реакція не використовується.

Здатність вступати в реакції з альдегідами за рахунок наявності азоту (або іміно-групи).

При правильному виборі альдегіду цю реакцію можна використовувати для ідентифікації, тому що різні барбітурати будуть давати різний ефект реакції. Наприклад, фенобарбітал та формалін утворюють вишнево-червоне кільце на границі водного шару та шару конц. H_2SO_4 . Ця реакція часто використовується в методі ТШХ; де в якості детергенту використовується розчин альдегіду та конц. H_2SO_4 .



КОНТРОЛЬНІ ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДО ТЕМИ ІДЕНТИФІКАЦІЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ЗА ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГРУПАМИ

1. Для ідентифікації кето групи в хімічній структурі лікарських засобів, фахівцю необхідно провести реакцію з:

- A. Гідроксиламіном
- B. Міді (II) сульфатом
- C. Пікриновою кислотою
- D. Амонію молібдатом
- E. Міді (II) гідроксидом

2. Забарвлені продукти реакції з нінгідрином утворюють лікарські речовини, похідні:

- A. Амінокислот
- B. Оксікислот
- C. Простих ефірів
- D. Фенолів
- E. Спиртів

3. Ацетат-іон в лікарській речовині "Калію ацетат" фармацевтконтрольно-аналітичної лабораторії ідентифікує за допомогою наступного реактиву за ДФУ:

- A. Нагрівання з розчином кислоти щавлевої
- B. Розчину калію перманганату
- C. Реактиву Фелінга
- D. Розчину кобальтнітриту натрію
- E. Реактиву Неслера

4. Яку функціональну групу містять лікарські препарати, що піддаються гідролізу:

- A. Спиртову
- B. Складноефірну
- C. Аміногрупу
- D. Сульфогрупу
- E. Карбоксильну групу

5. Фармацевт вилучив на аналіз лікарську форму, до складу якої входить лікарська речовина, що містить у своїй структурі карбоксильну групу. Її наявність в даній речовині підтверджується реакцією:

- A. Зі спиртами в присутності мінеральних кислот
- B. З розчином кислоти пікринової
- C. З розчинами солей лужноземельних металів
- D. З розчином натрію нітриту в солянокислому середовищі
- E. З аміачним розчином срібла нітрату

6. При виконанні ідентифікації експрес-методом лікарської форми, що містить лікарську речовину, структурним фрагментом якої є ароматична карбоксильна група, фармацевт аптеки повинен провести реакцію з:

- A. Солями заліза (III)
- B. 2,4-дінітрохлорбензолом
- C. Розчином Люголя
- D. Кислотою азотною
- E. Розчином калію бромату в кислому середовищі

7. Лікарські препарати, похідні фенолів, утворюють забарвлення в реакції з:

- A. Натрію сульфатом
- B. Заліза (III) хлоридом
- C. Калію гідроксидом
- D. Кислотою оцтовою
- E. Барію хлоридом

8. Виберіть реакцію, за допомогою якої фармацевт може ідентифікувати фенольний гідроксил, що входить в структуру лікарських речовин:

- A. Утворення забарвлених комплексів при взаємодії з розчином заліза (III) хлориду
- B. Утворення забарвлених оксонієвих солей
- C. Взаємодія з розчином 2,4-дінітрохлорбензола
- D. Утворення оксимів при взаємодії з розчином гідроксиламіну в лужному середовищі
- E. Взаємодія з розчином натрію гідрокарбонату

9. Для ідентифікації фенольної групи ОН в структурі лікарських засобів, фахівцю необхідно провести реакцію з:

- A. Кислотою фосфорною
- B. Кислотою сірчаною
- C. Бромною водою
- D. Баритовою водою
- E. Кислотою хлорною

10. Для ідентифікації карбоксильної групи в хімічній структурі лікарських засобів, фахівцю необхідно провести реакцію:

- A. З солями лужно-земельних металів
- B. З солями лужних металів
- C. З солями діазонію
- D. З солями літію
- E. З солями важких металів

11. Для визначення автентичності лікарських препаратів, похідних граничних аліфатичних амінокислот (кислота глутамінова, метіонін і ін.), Фармацевт використовує реактив:

- A. Натрію нітрит в кислому середовищі
- B. Нінгідрин
- C. Реактив Маркі
- D. Заліза (III) хлорид
- E. п-диметиламінобензальдегідом

12. Грунтуючись на наявності в структурі лікарської речовини альдегідної групи, яка проявляє відновні властивості, фармацевт аптеки доводить її наявність реакцією з:

- A. Солями двовалентного заліза

- В. Розчином калію йодиду
- С. Розчином натрію гідроксиду
- Д. Розчином п-диметиламінобензальдегіду в концентрованій сірчаній кислоті
- Е. Аміачним розчином срібла нітрату

13. Для ідентифікації альдегідної або кето груп, які є структурними фрагментами лікарських препаратів, фахівець контрольно-аналітичної лабораторії використовує реакцію з:

- А. 2,4-дінітрохлорбензолом
- В. Гідроксиламіном солянокислим
- С. Натрію гідроксидом
- Д. Нінгідрином
- Е. Ангідридом оцтової кислоти

14. Наявність альдегідної або кето груп в лікарському препараті підтверджується реакцією з:

- А. Калію гідроксидом
- В. Галогеналканами
- С. Крижаною кислотою оцтовою
- Д. Кислотами ароматичного ряду
- Е. Первинними ароматичними амінами або арілгідразинами

15. Визначаючи в структурі лікарської речовини альдегідну групу, фахівець фармацевтичного підприємства проводить реакцію з:

- А. Реактивами Неслера або Фелінга
- В. Кислотою хлористоводневою
- С. Розчином амонію роданіду
- Д. Реактивом Маркі
- Е. Розчином цинкураніацетатом

16. З яким реактивом можна підтвердити наявність карбонільної групи в структурі лікарських речовин:

- А. Гідроксиламіном
- В. Гідразином
- С. Солями арилдізонію
- Д. Тіосемікарбазидом
- Е. Фенілгідразином

17. Ідентифікувати лікарські речовини, що містять у структурі альдегідну групу можна провівши реакцію конденсації (утворення ауринового барвника). Які реактиви при цьому використовує фармацевт:

- А. Реактив Маркі (розчин формальдегіду та кислоти сірчаної концентрованої)
- В. Реактив Драгендорфа (розчин вісмуту перйодиду)
- С. Кислоту саліцилову в присутності кислоти сірчаної концентрованої
- Д. Спирт етиловий в присутності кислоти хлористоводневої
- Е. Аміачний розчин срібла нітрату

18. Хімік контрольно-аналітичної лабораторії здійснює контроль якості нестійких лікарських препаратів. Для визначення справжності розчину формальдегіду він проводить реакцію з аміачним розчином срібла нітрату. При цьому спостерігається:

- А. Поява зеленого забарвлення

- В. Випадання темно-сірого осаду
- С. Поява жовтого забарвлення
- Д. Випадання червоного осаду
- Е. Поява блакитного забарвлення

19. Ідентифікація розчину формальдегіду згідно з вимогами ДФУ проводиться взаємодією

з:

А. Дінатрієвою сіллю хромотропової кислоти в присутності кислоти сірчаної концентрованої

В. Реактивом Маркі (розчин формальдегіду та кислоти сірчаної концентрованої)

С. Спирт етиловий в присутності кислоти хлористоводневої

Д. Розчином калію нітрату

Е. Розчином натрію гідроксиду

20. На аналіз представлені органічні лікарські засоби, які містять в своєму складі ковалентно зв'язаний хлор, бром та йод. Що повинен зробити фармацевт для їх ідентифікації?

А. Реакцію з розчином заліза (III) хлоридом

В. Реакцію з нітратом кобальту

С. Перевести в іоногенний стан і провести реакцію з розчином нітрату срібла в середовищі розведеної азотної кислоти

Д. Реакцію з розчином нітрату срібла в середовищі розведеної азотної кислоти

Е. Реакцію з розчином нітрату срібла

21. Який із запропонованих методів переведення ковалентно зв'язаного галогену в іоногенний стан заснований на мінералізації лікарського препарату:

А. Розчин калію перманганату і кислота сірчана концентрована

В. Цинковий пил в сірчано-кислом середовищі

С. Цинковий пил і розчин концентрованого луку

Д. Дію металевого натрію

Е. Цинковий пил в оцтово-кислом середовищі

22. Для ідентифікації спиртової групи в хімічній структурі лікарського засобу фахівцю необхідно провести реакцію з наступним реактивом:

А. Оцтовою кислотою в присутності концентрованої сірчаної кислоти

В. Маркі (розчин формальдегіду і кислоти сірчаної концентрованої)

С. Фелінга (мідно-тарtratний комплекс)

Д. Ам'ячним розчином срібла нітрату

Е. 2,4-дінітрофенілгідразіном

23. Вкажіть, який набір реактивів використовується фахівцем для підтвердження наявності аміногрупи:

А. Натрію нітрит, розчин кислоти хлористоводневої, лужний розчин β -нафтолу

В. Натрію хлорид, розчин кислоти хлористоводневої, лужний розчин β -нафтолу

С. Міді сульфат, розчин кислоти хлористоводневої, розчин фенолу

Д. Розчин натрію тіосульфату, розчин кислоти хлористоводневої, розчин резорцину

Е. Натрію нітрит, натрію гідроксид, лужний розчин β -нафтолу

24. Яким з реактивів фармацевт аптеки може довести наявність в структурі лікарської речовини первинну ароматичної аміногрупи:

А. Розчином ртуті діхлориду

В. Розчином натрію гідроксиду

- C. Розчином 2,4-дінітрохлорбензолу
- D. Розчином калію йодиду
- E. Розчином натрію нітриту в кислому середовищі з наступним додаванням лужного розчину похідних фенолу

25. При титруванні лікарських речовин, що містять первинну ароматичну аміногрупу, в результаті реакції з натрію нітритом в середовищі кислоти хлористоводневої утворюється:

- A. Азобарвник
- B. Нітрозоз'єднання
- C. Основа Шифу
- D. Сіль арилдіазонію

26. Вкажіть реактив, який використовують для підтвердження відповідних лікарських препаратів, похідних простих ефірів:

- A. Заліза (III) хлорид
- B. Розчин гідроксиламіну лужний
- C. Кислота сірчана та азотна концентрована
- D. Натрію гідроксид
- E. Кислота хлористоводнева розведена

27. Для виявлення сульфамідної сірки речовини піддають?

- A. Мінералізації кип'ятінням з кислотою азотною концентрованою
- B. Лужному гідролізу (сплав з лугом)
- C. Утворенню оксонієвих солей
- D. Утворенню гідроксамату
- E. Утворенню забарвлених комплексів із солями важких металів

28. Загальногрупова для сульфоніламідних препаратів є реакція:

- A. Соле-і комплексоутворення з солями важких металів
- B. З розчинами альдегідів в сірчаній кислоті
- C. З фенолами
- D. З лугами

29. Реакція утворення азобарвника дозволяє ідентифікувати лікарські препарати, що мають у своїй структурі:

- A. Сульфамідну групу
- B. Первинну ароматичну аміногрупу
- C. Альдегідну групу
- D. Просту ефірну групу
- E. Карбоксильну групу

30. При проведенні аналізу лікарських засобів, що містять карбамідну групу, загальною реакцією автентичності є:

- A. Кислотний гідроліз
- B. Лужний гідроліз (сплав з лугом)
- C. Утворення гідроксамату
- D. Утворення оксонієвих солей
- E. Визначення азоту за К'ельдалем

31. Фармацевт проводить ідентифікацію сульфоніламідного препарату. Наявність сульфуру в молекулі препарату після окислення кислотою нітратною концентрованою можна підтвердити за реакцією з розчином:

- A. Барію хлоридом
- B. Свинцю ацетату
- C. Свинцю сульфіді
- D. Барію сульфату
- E. Срібла нітрату

32. Фармацевт аптеки виконує експрес-аналіз субстанції сульфаніламідного препарату. Наявність первинної ароматичної аміногрупи він підтвердив за допомогою лігнінового проби. Який реактив аналітик використовував для даної реакції?:

- A. Небілений папір
- B. Бензол
- C. Оцтовий ангідрид
- D. Піридин
- E. Хлороформ

33. Виберіть реактив, за допомогою якого можна ідентифікувати нітрогрупу в органічних лікарських засобах:

- A. Магнію сульфат
- B. Бромна вода
- C. Натрію гідроксид
- D. Кальцію хлорид
- E. Заліза (III) хлориду

34. Яка зі сполук використовується в якості реактиву в реакціях на піридиновий цикл:

- A. Міді сульфат
- B. Амонію роданід
- C. 2,4-дінітроамінобензол
- D. Кобальту нітрат
- E. 2,4-дінітрохлорбензол (в спирті)

35. Назвіть гетероциклічну систему, як складову частину в будові лікарських речовин, яка дозволяє проводити ідентифікацію з 2,4- дінітрохлорбезолом?:

- A. Піридину
- B. Оксазолу
- C. Фурану
- D. Тіофену
- E. Тіазолу

36. Загальногруповими реакціями для барбітуратів є:

- A. Соле-і комплексоутворення з солями важких металів
- B. З розчинами альдегідів в кислоті сірчаній концентрованій
- C. Утворення азобарвника
- D. Гідролітичне розкладання
- E. Окислення

37. Який реактив необхідно використовувати фахівцю для підтвердження наявності в структурі лікарських речовин (левоміцетин, фурацилін, фурадонін та ін.) Ароматичної нітрогрупи?:

- A. Розчин натрію гідроксиду
- B. Розчин міді (II) сульфату
- C. Кислоту хлористоводневу
- D. Антипірин
- E. Розчин перекису водню

38. Виберіть реактив, який слід застосувати фахівцю для виявлення подвійного зв'язку в структурі лікарської речовини:

- A. Бромна вода
- B. Фелінга
- C. Маркі
- D. Натрію гідроксид
- E. Сірчана кислота

39. Фармацевт виконує ідентифікацію прокаїнаміду гідрохлориду. При цьому реакція утворення азобарвника червоного кольору підтверджує наявність в структурі дослідженої речовини:

- A. Первинної ароматичної аміногрупи
- B. Фенольного гідроксилу
- C. Амідна група
- D. Альдегідна група
- E. Спиртовий гідроксил

40. Вкажіть, який набір реактивів використовується у фармацевтичному аналізі для підтвердження наявності первинної ароматичної аміногрупи в структурі натрію п-аміносаліцилату:

- A. Натрію нітрит, розчин кислоти хлористоводневої, лужний розчин β -нафтол
- B. Натрію хлорид, розчин кислоти хлористоводневої, лужний розчин β -нафтол
- C. Міді (II) сульфат, розчин кислоти хлористоводневої, розчин фенолу
- D. Натрію нітрат, розчин натрію гідроксиду, лужний розчин β -нафтол
- E. Розчин натрію тіосульфату, розчин кислоти хлористоводневої, розчин резорцину

41. Яке з'єднання найчастіше використовують у фармацевтичному аналізі як азокомпонент в реакціях азосполучення з солями арилдіазонію?

- A. β -Нафтол
- B. Нафталін
- C. Нафтизин
- D. Нінгідрин
- E. Нітробензол

42. Азобарвник червоного кольору свідчить про наявність в молекулі сульфадімезіну:

- A. Первинної ароматичної аміногрупи
- B. Альдегідної групи
- C. Складноефірної групи
- D. Кетогрупи
- E. Нітрогрупи

43. Для визначення якої функціональної групи, згідно з вимогами ДФУ, використовують такі реактиви: кислота хлористоводнева розведена, розчин натрію нітриту, β -нафтол?

- A. Первинна ароматична аміногрупа
- B. Спиртовий гідроксил

С. Складноефірна група

Д. Альдегідна група

Е. Фенольний гідроксил

44. Реакції утворення азобарвників широко використовують для якісного аналізу лікарських речовин, похідних:

А. Первинних ароматичних амінів і фенолів

В. Третинних ароматичних амінів і спиртів

С. Фенолу і ароматичних спиртів

Д. Гетероциклічних сполук

Е. Нітросполук і первинних аліфатичних амінів

45. Для ідентифікації стрептоциду, сульфацила-натрію, норсульфазолу, сульфадимезину слід провести реакцію утворення:

А. Азобарвника

В. Мурексиду

С. Нафтохінону

Д. Флуоресцеїну

Е. Йодоформу

46. Вироблені на фармацевтичному підприємстві очні краплі, до складу яких входить сульфацил-натрію, піддають контролю згідно НТД. Яку реакцію ідентифікації діючої речовини слід провести аналітику?

А. Утворення азобарвника

В. Утворення мурексиду

С. Утворення йодоформу

Д. Утворення нафтохінону

Е. Утворення флуоресцеїну

47. Фармацевт лабораторії Держлікслужби проводить ідентифікацію субстанції «Сульфаметоксазол», додаючи до препарату розчини кислоти хлористоводневої, натрію нітриту і β -нафтолу. При цьому утворюється інтенсивне червоне забарвлення. Вкажіть, на яку функціональну групу проводиться реакція:

А. Первинна ароматична аміногрупа

В. Складноефірна група

С. Сульфамідна група

Д. Карбоксильная група

Е. Альдегідна група

48. Однією з реакцій ідентифікації новокаїну є:

А. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу

В. Мурексидна проба

С. Мальтольна проба

Д. Реакція на фенольний гідроксил

Е. Реакція на спиртовий гідроксил

49. На приналежність прокаїнамідну гідрохлориду до похідних пара-амінобензойної кислоти вказує позитивна реакція на:

А. Первинну ароматичну аміногрупу

В. Альдегідну групу

С. Складноефірну групу

Д. Кетогрупу

Е. Нітрогрупу

50. При ідентифікації лікарського засобу фармацевт провів реакцію утворення азобарвника. Вкажіть, для якого з перерахованих лікарських засобів характерна дана реакція:

А. Анестезін (етилловий ефір п-амінобензойної кислоти)

В. Фенілсаліцилат (феніловий ефір саліцилової кислоти)

С. Кислота ацетилсаліцилова (саліциловий ефір оцтової кислоти)

Д. Хлоралгідрат (2,2,2-трихлор-етандіол-1,1)

Е. Хлорпропамід (N-п-хлорбензол-сульфоніл) -N'-пропілмочевіна

51. При ідентифікації лікарської речовини «Анестезін» фармацевт використовує кислоту хлористоводневу розведену, розчин натрію нітриту, розчин β -нафтолу для визначення:

А. Первинної ароматичної аміногрупи

В. Етанолу, що утворюється при лужному гідролізі

С. п-амінобензойної кислоти

Д. Складноефірних групи

Е. Альдегідної групи

52. Підтвердити наявність нітрогрупи в структурі левоміцетину можна після її відновлення до аміногрупи за реакцією утворення:

А. Азобарвника

В. Індофенолу

С. Тіохрому

Д. Флуоресцеїну

Е. Таллейохіну

53. За реакцією утворення азобарвника левоміцетин ідентифікують після попереднього:

А. Відновлення

В. Окислення

С. Гідролізу

Д. Галогенування

Е. Титрування

54. Фармацевт аптеки виконує експрес-аналіз субстанції етазолу. Наявність первинної ароматичної аміногрупи він підтвердив за допомогою лігнінової проби. Який реактив аналітик використовував для даної реакції?

А. Небілений папір

В. Бензол

С. Оцтовий ангідрид

Д. Піридин

Е. Хлороформ

55. При ідентифікації лікарських засобів фармацевт Держлікслужби проводить лігнінового пробу. Вкажіть цей лікарський засіб:

А. Стрептоцид

В. Кислота аскорбінова

С. Кортизону ацетат

Д. Метіонін

Е. Анальгін

56. Наявність в структурі піридоксину гідрохлориду фенольного гідроксилу можна підтвердити за допомогою розчину:

- А. Заліза (III) хлориду
- В. Калію перманганату
- С. Натрію сульфату
- Д. Срібла нітрату
- Е. Натрію нітриту

57. Під час розробки аналітичної нормативної документації на лікарський засіб, який відноситься до групи фенолів, фахівцю слід провести реакцію, яка підтверджує наявність фенольного гідроксилу. Виберіть відповідний реактив:

- А. Заліза (III) хлорид
- В. Калію йодид
- С. Кобальту нітрат
- Д. Міді (II) сульфат
- Е. Натрію сульфід

58. На аналіз надійшла субстанція парацетамолу. При взаємодії його з розчином заліза (III) хлориду утворилося синьо-фіолетове забарвлення, що свідчить про наявність в його структурі:

- А. Фенольного гідроксилу
- В. Складноефірної групи
- С. Кетогрупи
- Д. Альдегідної групи
- Е. Спиртового гідроксилу

59. Фармацевт проводить експрес-аналіз очних крапель, що містять адреналіну гідротартрат. Після додавання розчину хлориду заліза (III) з'явилося смарагдово-зелене забарвлення, що свідчить про наявність в молекулі адреналіну:

- А. Фенольних гідроксильних груп
- В. Ароматичних аміногруп
- С. Альдегідної групи
- Д. Складноефірних груп
- Е. Карбоксильної групи

60. Фахівець контрольної-аналітичної лабораторії виконує експрес-аналіз морфіну гідрохлориду. Наявність фенольного гідроксилу підтверджується реакцією з розчином:

- А. FeCl_3
- В. NH_3
- С. AgNO_3
- Д. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$
- Е. Концентрованою HNO_3

61. При проведенні фармацевтичного аналізу фенолу [Phenolum], його ідентифікують за реакцією з:

- А. Заліза (III) хлоридом
- В. Срібла нітратом
- С. Барію хлоридом

D. Калію фероціанідом

E. Амонію оксалатом

62. На аналіз надійшла субстанція морфіну гідрохлориду. При її взаємодії з розчином заліза хлориду (III), утворилося синьо-фіолетове забарвлення. Це свідчить про наявність в структурі цього лікарського засобу:

A. Фенольного гідроксилу

B. Альдегідної групи

C. Спиртового гідроксилу

D. Кетогрупи

E. Складноефірної групи

63. Якісна реакція на фенол - поява фіолетового забарвлення з водним розчином неорганічної сполуки. Якої?

A. FeCl_3

B. CuSO_4

C. $\text{Cu}(\text{OH})_2$

D. $\text{Fe}(\text{SCN})_3$

E. $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$

64. Які особливості структури молекул дозволяють розрізнити морфіну гідрохлорид і етилморфіну гідрохлорид за реакцією з розчином заліза (III) хлориду?

A. Наявність фенольного гідроксилу

B. Наявність спиртового гідроксилу

C. Наявність третинного азоту

D. Наявність подвійного зв'язку

E. Наявність хлорид-іонів

65. Фахівець контрольно-аналітичної лабораторії виконує експрес-аналіз натрію пара-аміносаліцилату. Наявність фенольного гідроксилу підтверджується реакцією з розчином:

A. FeCl_3

B. NH_3

C. AgNO_3

D. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

E. Концентрованою HNO_3

66. Виберіть реактив, який частіш за все використовується у фармацевтичному аналізі для підтвердження наявності фенольного гідроксилу в структурі лікарського засобу:

A. Розчин заліза (III) хлориду

B. Розчин калію йодиду

C. Розчин 2,4-дінитрохлорбензола

D. Розчин гідроксиламіну

E. Розчин натрію гідрокарбонату

67. Білітраст - рентгеноконтрастний засіб. Вкажіть реагент, за допомогою якого можна підтвердити наявність фенольного гідроксилу в його молекулі:

A. Розчин феруму (III) хлориду

B. Спиртовий розчин йоду

C. Розчин кислоти хлористоводневої

D. Розчин йоду в калію йодиді

E. Розчин срібла нітрату

68. Які особливості в структурі молекул дозволяють розрізняти парацетамол і фенацетин за реакцією з розчином FeCl_3 ?

- A. Наявність вільного фенольного гідроксилу
- B. Наявність вільного спиртового гідроксилу
- C. Наявність амінного азоту
- D. Наявність подвійного зв'язку
- E. Присутність хлорид-іонів

69. Вкажіть, яку реакцію не використовують для визначення фенольного гідроксилу:

- A. Гідроксамову
- B. Етерифікацію
- C. З бромною водою
- D. Індифенольну
- E. Азосполучення

70. Якісна реакція на фенол - реакція з бромною водою. Яка сполука утворюється при взаємодії фенолу з бромною водою і випадає в розчині у вигляді білого осаду?

- A. 2,4,6-трибромфенол
- B. 2-Бромфенол
- C. 3-Бромфенол
- D. 4-Бромфенол
- E. 2,4-Дібромфенол

71. Наявність якої функціональної групи в молекулі тетрациклінових антибіотиків обумовлює можливість утворення азобарвників при реакціях з солями діазонію?

- A. Фенольний гідроксил
- B. Залишок діметиламін
- C. Спиртовий гідроксил
- D. Карбамідна група
- E. Метильна група

72. Тимол - лікарська речовина, що містить у своїй структурі фенольний гідроксил. Який метод ДФУ рекомендує для кількісного визначення даного препарату?

- A. Броматометрія
- B. Аргентометрія
- C. Перманганатометрія
- D. Нітритометрія
- E. Ацидіметрія

73. Виберіть реактив, за допомогою якого можна підтвердити наявність ароматичної нітрогрупи в структурі лікарської речовини:

- A. Натрію гідроксид
- B. Магнію сульфат
- C. Бромна вода
- D. Кальцію хлорид
- E. Заліза (III) хлорид

74. Який реактив необхідно використовувати фахівцю для підтвердження наявності в структурі лікарських речовин (левоміцетин, фурацилін, фурадонін та ін.) ароматичної нітрогрупи?

- A. Розчин натрію гідроксиду

- В. Розчин міді (II) сульфату
- С. Кислоту хлористоводневу
- Д. Антипірин
- Е. Розчин пероксиду водню

75. Ароматичну нітрогрупу в левоміцетин можна ідентифікувати:

- А. Натрію гідроксидом
- В. Хлористоводневою кислотою
- С. Бромною водою
- Д. Заліза (III) хлоридом
- Е. 2,4-Дінітрохлорбензолом

76. Фахівець контрольно-аналітичної лабораторії ідентифікує зразок субстанції левоміцетину за реакцією з розчином натрію гідроксиду. Поява жовтого забарвлення, яке переходить в червоно-помаранчове, підтверджується наявністю в структурі левоміцетину:

- А. Ароматичних нітрогруп
- В. Первинної ароматичної аміногрупи
- С. Спиртових гідроксилів
- Д. Фенольного гідроксилу
- Е. Ковалентно пов'язаних атомів хлору

77. Фахівець може визначити кількісний вміст левоміцетину нітритометричним методом лише після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи. В якості відновника він повинен використовувати:

- А. Цинковий пил
- В. Калію перманганат
- С. Газоподібний кисень
- Д. Міді (II) сульфат
- Е. Розчин йоду

78. Позитивна реакція «срібного дзеркала» вказує на наявність в структурі хлоралгідрата:

- А. Альдегідної групи
- В. Складноефірної групи
- С. Амідної групи
- Д. Карбоксильної групи
- Е. Нітрогруп

79. Грунтуючись на наявності в структурі лікарської речовини альдегідної групи, проявляє відновні властивості, фармацевт аптеки доводить її наявність за реакцією з:

- А. Аміачним розчином срібла нітрату
- В. Розчином заліза (II) сульфату
- С. Розчином калію йодиду
- Д. Розчином натрію гідроксиду
- Е. Розчином п-діметиламінобензальдегіду

80. При розробці аналітичної нормативної документації на лікарський засіб, який належить до групи альдегідів, фахівцю потрібно провести реакцію, яка підтверджує наявність альдегідної групи. Виберіть відповідний реактив:

- А. Мідно-тарtratний реактив (реактив Фелінга)
- В. Розчин натрію нітрату

- C. Розчин йоду в йодиді калію (реактив Люголя)
- D. Розчин формальдегіду в концентрованій сірчаній кислоті (реактив Маркі)
- E. Розчин калію йодиду

81. На наявність якої аналітико-функціональної групи в молекулі глюкози вказує цегляно-червоний осад при взаємодії розчину субстанції з мідно-тарtratним реактивом (реактивом Фелінга)?

- A. Альдегідної
- B. Карбоксильної
- C. Амідної
- D. Складноефірної
- E. Кетонів

82. Виберіть лікарський препарат, який дає позитивну реакцію з реактивом Фелінга:

- A. Глюкоза
- B. Гепарин
- C. Поліглюкін
- D. Строфантин
- E. Ерізімін

83. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства ідентифікує субстанцію рутину відповідно до вимог НТД. Наявність залишку глюкози [цукрового компоненту] він підтверджує за допомогою мідно-тарtratного реактиву (реактив Фелінга) за утворенням:

- A. Цегляно-червоного осаду
- B. Темно-синього осаду
- C. Синьо-фіолетового осаду
- D. Темно-сірого осаду
- E. Сріблясто-блакитного осаду

84. Фармацевт лабораторії Держлікслужби проводить ідентифікацію лікарської речовини «Глюкоза безводна» з мідно-тарtratним реактивом [реактивом Фелінга]. Осад якого кольору при цьому утворюється?

- A. Червоного
- B. Блакитного
- C. Чорного
- D. Синьо-фіолетового
- E. Білого

85. Яку реакцію не використовують при визначенні альдегідної групи в лікарських препаратах:

- A. Азосполучення
- B. З реактивом Толенса
- C. З реактивом Фелінга
- D. З реактивом Несслера
- E. З первинними ароматичними амінами

86. В якості специфічної домішки при аналізі ефіру медичного (Aether medicinales) визначають наявність альдегідів. Який з наведених реактивів застосовується для визначення домішки альдегідів?

- A. Калію тетраіодомеркурат лужний

- В. Фенолфталеїн
- С. Ферум (III) хлорид
- Д. Оцтова кислота
- Е. Калію сульфат

87. Для ідентифікації карбонілу альдегідної або кетонної групи, які є структурними фрагментами лікарських засобів, фахівець ОТК фармацевтичного підприємства використовує реакцію з:

- А. Гідроксиламіном солянокислим
- В. 2,4-Дінітрохлорбензолом
- С. Натрію гідроксидом
- Д. Нінгідрином
- Е. Ангідриду оцтової кислоти

88. При розробці аналітичної нормативної документації на лікарський засіб, який належить до групи карбонових кислот, фахівцю потрібно провести реакцію, яка підтверджує наявність карбоксильної групи. Виберіть відповідний реактив:

- А. Солі важких металів
- В. Солі четвертинних амонієвих основ
- С. Галогеніди лужних металів
- Д. Солі діазонію
- Е. Солі лужноземельних металів

89. Для ідентифікації кальцію лактату пентагідрату фармацевт провів реакцію, в результаті якої утворився оцтовий альдегід з характерним запахом. Який реактив був використаний?

- А. Розчин калію перманганату
- В. Розчин натрію хлориду
- С. Розчин амонію оксалату
- Д. Розчин срібла нітрату
- Е. Розчин кальцію хлориду

90. Хімік ампульного цеху фармацевтичного підприємства аналізує вироблений 10% розчин кальцію глюконату для ін'єкцій. При додаванні якого реактиву глюконат-іон утворює світло-зелене забарвлення?

- А. Заліза (III) хлориду
- В. Калію перманганату
- С. Натрію тіосульфату
- Д. Міді (II) сульфату
- Е. Кобальту нітрату

91. Гідроксамова проба - це загальний метод ідентифікації лікарських речовин, які містять в молекулі:

- А. Складноефірну групу
- В. Первинну аміногрупу
- С. Фенольний гідроксил
- Д. Тіольну групу
- Е. Амідну групу

92. Вкажіть реакцію на лікарські препарати, що відносяться до складних ефірів, яка прийнята ДФ України:

- A. Утворення гідроксамату заліза (III)
- B. Відновлення
- C. Нітрування
- D. Бромвання
- E. Окислення

93. Наявність складнофірної групи в лікарській речовині «Кальцію пангамат» підтверджується реакцією утворення:

- A. Забарвлених гідроксаматів
- B. Йодоформу
- C. Маслянистої рідини
- D. Забарвлених нітратів
- E. Білого осаду зі срібла нітратом

94. Для ідентифікації піридинового циклу в структурі лікарського засобу фахівцю слід провести реакцію з наступним реактивом.

- A. Ціанбромідним реактивом
- B. Розчином аргентуму нітрату
- C. Динатрієвою сіллю хромотропової кислоти
- D. Хлористоводневою кислотою
- E. Розчином кобальту нітрату

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

ОСНОВНА

1. Фармацевтична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. медич. та фармацев. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / О. Ю. Коновалова [та ін.] ; рец.: Л. І. Кучеренко, І. В. Ніженковська ; ПВНЗ "Київ. мед. ун-т". - Київ : Книг-плюс, 2023. - 384 с.
2. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий [та ін.] ; за ред. П. О. Безуглого. - 3-є вид., випр. и доопрац. - Вінниця : Нова книга, 2017. - 456 с.
3. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І. С. Гриценко, С. Г. Таран, Л. О. Перехода та ін.; за заг ред. І. С. Гриценка. - Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. - 552 с.
4. Цуркан О. О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами : навч. посіб. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. III–IV рівнів акредитації / О. О. Цуркан, І. В. Ніженковська, О. О. Глушаченко. - 3-є вид. - Київ : Медицина, 2019. - 152 с.
5. Фармацевтичний аналіз : Підручник / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, Р. Б. Лесик та ін. ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2019. – 568 с.
6. Pharmaceutical analysis : the study guide for students of higher schools / V. A. Georgiyants, P. O. Bezugly, I. V. Ukrainets [et al.] ; edited by V. A. Georgiyants. – Kharkiv : NUPh : Golden Pages, 2018. – 494 p.
7. Tsurkan O.O. Pharmaceutical chemistry. Analysis of the medicinal substances according to functional groups : study guide [for students of higher medical (pharmaceutical) educational establishments – universities, institutes, and academies] / O. O. Tsurkan, I. V. Nizhenkovska, O. O. Hlushachenko. – Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2018. – 152 p. – ISBN 978-617-505-628-8
8. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. Т. 1. 1128 с.
9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. - Т. 2. - 724 с.
10. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. - 2-е вид. - Харків: Державне

підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. -Т. 3. - 732 с.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 1. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. - 360 с.

12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. - 336 с.

13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 3. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. - 416 с.

14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 4. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. - 600 с.

15. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 5. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. - 424 с.

16. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-е вид. Доповнення 6. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. - 424 с.

ДОДАТКОВА:

1. Michael E. Aulton, Kevin M. G. Taylor. Aulton's pharmaceuticals. The design and manufacture of medicines. Elsevier, 2018. 918 p.

2. Walkiria S. Schlindwein, Mark Gibson. Pharmaceutical quality by design. A practical approach. Wiley, 2018. 337 p.

3. David G. Watson. Pharmaceutical Chemistry. Elsevier, 2011. 652 p.

4. David G. Watson. Pharmaceutical analysis. Elsevier, 2017. 461 p.

5. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. – 12th ed. / edited by J. M. Beale, Jr., J. H. Block. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. – 1010 p. – ISBN 978-0-7817-7929-6.
6. Cairns D. Essentials of pharmaceutical chemistry / D. Cairns. – 3rd ed. – London : Pharmaceutical Press, 2008. – 280 p. – ISBN 978-0-85369-745-9.
7. Sudha C. Pharmaceutical analysis / C. Sudha, P. D. – Chennai : Pearson Education, Dorling Kindersley (India) Pvt. Ltd, 2013. – 736 p. – ISBN 9788131773697
8. Pederson O. Pharmaceutical chemical analysis : methods for identification and limit tests / O. Pederson. – Boca Raton : Taylor & Francis Group, 2006. – 150 p. – ISBN 978-0-8493-1978-5.
9. Ніженковська І.В., Глушаченко О.О., Бут І.О., Манченко О.В. Фармацевтична хімія. Частина 1. Тестові завдання з поясненням для студентів фармацевтичного факультету: навч.-метод. посіб. для практ. занять для студ. фарм. ф-тів мед. ЗВО. 2022. 72 с.
10. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003. 464 с.
11. Iryna V. Nizhenkovska, Olga V. Afanasenko, Kateryna V. Matskevych Pharmaceutical chemistry Unified State Qualification Exam (USQE) Stage 2 “Krok 2” Integrated Test-Based Exam. Multiple choice questions with explanations for Pharmacy Faculty students - 2022. — 84 с.
12. British Pharmacopoeia 2020, 6278 p.
13. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia. 11 edn. 2023.
14. Про лікарські засоби та зміни та доповнення [Електронний ресурс] : Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text>
15. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
16. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students : the study guide for students of higher schools / V. A. Georgiyants, P. O. Bezugly, G. O. Burian [et al.] ; edited by V. A. Georgiyants, P. O. Bezugly. – Kharkiv : NUPh : Original, 2013. – 528 p.

КОДИ ВІРНИХ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

Розділ: Ідентифікація катіонів, аніонів та визначення домішок

1.A	18.A	35.E	52.C	69.A	86.A	103.A
2.A	19.A	36.D	53.D	70.D	87.A	104.A
3.A	20.A	37.A	54.C	71.C	88.A	105.A
4.A	21.A	38.B	55.E	72.B	89.D	106.A
5.A	22.A	39.A	56.B	73.A	90.A	107.A
6.A	23.A	40.A	57.A	74.C	91.A	108.A
7.A	24.A	41.A	58.A	75.A	92.A	109.A
8.A	25.A	42.A	59.A	76.A	93.A	110.A
9.A	26.A	43.A	60.A	77.A	94.A	111.A
10.A	27.A	44.A	61.D	78.E	95.A	112.A
11.A	28.A	45.A	62.A	79.A	96.D	
12.A	29.C);	46.A	63.A	80.A	97.A	
13.A	30.D	47.A	64.A	81.A	98.A	
14.A	31.D	48.A	65.A	82.A	99.A	
15.A	32.A	49.A	66.B	83.A	100.A	
16.A	33.B	50.A	67.A	84.A	101.A	
17.A	34.B	51.A	68.A	85.A	102.A	

Розділ: Ідентифікація лікарських речовин органічної природи за функціональними групами

1.A	16.A	31.A	46.A	61.A	76.A	91.A
2.A	17.A	32.A	47.A	62.A	77.A	92.A
3.A	18.B	33.E	48.A	63.A	78.A	93.A
4.B	19.A	34.C	49.A	64.A	79.A	94.A
5.A	20.C	35.A	50.A	65.A	80.A	
6.A	21.C	36.A	51.A	66.A	81.A	
7.B	22.A	37.A	52.A	67.A	82.A	
8.A	23.A	38.A	53.A	68.A	83.A	
9.C	24.E	39.A	54.A	69.A	84.A	
10.E	25.A	40.A	55.A	70.A	85.A	
11.B	26.C	41.A	56.A	71.A	86.A	
12.E	27.A	42.A	57.A	72.A	87.A	
13.B	28.A	43.A	58.A	73.A	88.A	
14.E	29. B	44.A	59.A	74.A	89.A	
15.A	30.B	45.A	60.A	75.A	90.A	