

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

# **ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

*для студентів 3,4,5 курсів фармацевтичних факультетів  
спеціальності «Фармація»*

Запоріжжя  
2017

УДК 615.2.07(075.8)

ББК 52.81я73

З-14

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
(протокол № 5 від 25 травня 2017 р.)  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі.*

### **Укладачі:**

*Л. І. Кучеренко, д.ф.н., професор;  
І. А. Мазур, д.ф.н., професор;  
О. О. Портна, к.ф.н., доцент;  
О. В. Хромильова, к.ф.н., старший викладач;  
Г. Р. Німенко, викладач-стажист;  
С. О. Борсук, викладач-стажист.*

### **Рецензенти:**

*Васюк С. О. - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної хімії Запорізького державного медичного університету;*

*Тржецинський С. Д. - доктор біологічних наук, доцент, завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету.*

**Загальні методи аналізу якості лікарських препаратів** : навч.-метод. посіб. для студентів 3,4,5 курсів фармац. ф-ту спеціальності «Фармація» / уклад. : Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, О. О. Портна [та ін.]. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2017. – 115 с.

Навчально-методичний посібник для студентів складено згідно з вимогами кредитно-модульної системи та з вимогами, що висуваються Центральною методичною радою Запорізького державного медичного університету. Публікується вперше .

Навчально-методичний посібник розглянуто та затверджено:  
Цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін  
(протокол № 6 від « 22 » 02 2017 року)

©Запорізький державний медичний університет, 2017

## ВСТУП

Фармацевтична хімія вивчається згідно затвердженої типової програми 2010 року для студентів ВНЗ III - IV рівнів акредитації України для спеціальності 7.110201 «Фармація», відповідно до освітньо-кваліфікаційної характеристикою та освітньо-професійною програмою підготовки фахівців затверджених наказом № 239 МОН України від 16.04.2003 р.

Навчання здійснюється у відповідності з навчальним планом підготовки фахівців за спеціальністю «Фармація» затверджених наказом № 932 МОЗ України від 07.12.2009 р.

Згідно наказу фармацевтичну хімію вивчають на III, IV і V курсах. На III курсі (V-VI семестри) програма дисципліни структурована на 2 модулі: модуль 1 - «Аналіз якості лікарських засобів неорганічної природи» і модуль 2 - «Аналіз якості лікарських засобів органічної природи».

**Змістовий модуль 1.1** - «Предмет і зміст фармацевтичної хімії. Державна фармакопея України. Принципи та методи дослідження лікарських речовин. Вимоги Державної фармакопеї до ідентифікації неорганічних лікарських речовин. Визначення граничного вмісту домішок в лікарських препаратах. Аналіз води очищеної, води для ін'єкцій та води високоочищеної».

### **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.

Пропонувати і здійснювати вибір фізичних, фізико-хімічних і хімічних методів визначення доброякісності лікарських засобів згідно вимог ДФУ та іншої аналітично-нормативної документації (АНД), а також методик контролю якості (МКЯ).

## ПРЕДМЕТ І ЗМІСТ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

Фармацевтична хімія, як наука, підіймає і вирішує найбільш важливі проблеми фармації, які і в даний час і в майбутньому будуть представляти безперечну цінність для фахівців, що працюють в області створення і контролю якості лікарських засобів. Серед цих проблем: методи синтезу з чистотою лікарських засобів, питання контролю якості лікарських засобів у процесі виробництва та реалізації, розробка методик і методів якісного і кількісного аналізу, взаємозв'язок структури і дії, вплив зовнішніх факторів на стабільність лікарських засобів, належні види виробничої, лабораторної, аптечної практики і багато іншого. Виходячи з вищенаведеного можна зазначити, що фармацевтична хімія – це наука, яка базується на загальних законах хімічних наук дослідження, методів добування, будови, фізичних та хімічних властивості лікарських засобів взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методів контролю якості і зміни які відбуваються під час зберігання.

Головними методами дослідження лікарських сполук в фармацевтичній хімії є аналіз та синтез, які зв'язані між собою та доповнюють один одного. Аналіз та синтез це основні засоби, щодо вивчення явищ, які відбуваються в природі.

Завдання, які стоять перед фармацевтичною хімією, як наукою, вирішуються за допомогою фізичних, хімічних та фізико-хімічних методів, які використовуються, як для добування, так і аналізу лікарських засобів.

Щоб вивчити фармацевтичну хімію майбутній фахівець повинен мати достатні знання в галузі загально теоретичних, хімічних та медико-біологічних дисциплін фізики та математики. Також необхідні ґрунтовні знання в галузі філософії, бо фармацевтична хімія базується на досягненнях всіх хімічних наук займається дослідженням хімічної форми руху матерії.

Фармацевтична хімія займає головне місце серед спеціальних фармацевтичних дисциплін – фармацевтичної технології, фармакогнозії, фармакології, управління і економіки фармації, токсикологічної хімії та є зв'язуючим ланцюгом між ними.

Об'єктами, що вивчає фармацевтична хімія є лікарські засоби, а згідно Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР зі змінами з 19.06.2016 до лікарських засобів (стаття 2. Визначення термінів) **лікарський засіб** - будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу; (абзац другий частини першої статті 2 у редакції Закону України від 04.07.2012 р. N 5038-VI).

Крім того до лікарських засобів належать: АФІ, продукція "in bulk"; готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські домішки до харчових продуктів; (абзац перший частини другої статті 2 із змінами, внесеними згідно із Законом України від 04.07.2012 р. N 5038-VI)

**готові лікарські засоби** (лікарські препарати, ліки, медикаменти) - дозовані лікарські засоби у вигляді та стані, в якому їх застосовують, що пройшли всі стадії виробництва (виготовлення), включаючи остаточне пакування; (абзац другий частини другої статті 2 у редакції Закону України від 04.07.2012 р. N 5038-VI)

**активний фармацевтичний інгредієнт** (лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) (далі - АФІ або діюча речовина) - будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини, у складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів; (абзац третій частини другої статті 2 у редакції Закону України від 04.07.2012 р. N 5038-VI);

**допоміжна речовина (ексципієнт)** - будь-яка речовина лікарської форми, яка не є АФІ або готовим лікарським засобом та відповідно не здійснює фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії, входить до лікарського засобу та необхідна для його виробництва (виготовлення), зберігання та/або застосування; (абзац четвертий частини другої статті 2 у редакції Закону України від 04.07.2012 р. N 5038-VI);

**наркотичні лікарські засоби** - лікарські засоби, віднесені до наркотичних відповідно до законодавства;

**отруйні лікарські засоби** - лікарські засоби, віднесені до отруйних центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я;

**сильнодіючі лікарські засоби** - лікарські засоби, віднесені до сильнодіючих центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я;

**радіоактивні лікарські засоби** - лікарські засоби, які застосовуються в медичній практиці завдяки їх властивості до іонізуючого випромінювання.

Крім того вперше Законом України регламентовано трактування фальсифікований лікарський засіб, який заборонено до реалізації в аптечній мережі та застосування в медичній практиці, а саме:

**фальсифікований лікарський засіб** - лікарський засіб, який умисно промаркований неідентично (невідповідно) відомостям (одній або декільком з них) про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України, а так само лікарський засіб, умисно підроблений у інший спосіб, і не відповідає відомостям (одній або декільком з них), у тому числі складу, про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України (частину першу статті 2 доповнено абзацом згідно із Законом України від 08.09.2011 р. N 3718-VI).

Також 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)

Центральне місце в теоретичних і практичних уявленнях займає фармацевтичний аналіз - особлива наука і навчальна дисципліна медичного вузу, без

вивчення якої не може бути підготовлений сучасний провізор будь-якої спеціалізації.

Необхідно відзначити, що фармацевтичний аналіз є базисом фармацевтичної хімії, одним з найбільш старих і досконалих її розділів . Він має свої специфічні особливості, які виражаються в тому, що фармацевтичному аналізу підлягають лікарські речовини:

- по-перше, різної хімічної природи;
- по-друге, лікарські речовини у вигляді тієї чи іншої лікарської форми (порошки, мазі, таблетки тощо);
- по-третє, діапазон концентрацій лікарських форм значний.

Розширення асортименту лікарських засобів, які знаходять застосування в медицині, різноманітність нормативної документації (НД), методів контролю якості (МКЯ) на препарати і введення в дію Державної Фармакопеї України (ДФУ) другого видання приводить до необхідності докорінно змінити підхід у вивченні фармацевтичної хімії, зокрема фармацевтичного і фармакопейного аналізу.

Фармацевтичний аналіз - наука про хімічну характеристику та зміни біологічної активності речовин. Даний вид аналізу використовується на всіх етапах (стадіях) виготовлення лікарських засобів: від вихідної сировини, постадійного контролю в ході виробництва до кінцевого продукту, а також вивчення стабільності і встановлення термінів придатності.

Залежно від поставлених завдань, фармацевтичний аналіз здійснюється різними методами підходу до контролю якості лікарських засобів і містить в собі: фармакопейний аналіз; постадійний контроль виробництва лікарських засобів; внутрішньоаптечний (експрес-аналіз) аналіз та аналіз якості лікарських форм індивідуального виготовлення в умовах контрольно-аналітичних лабораторій; біофармацевтичний аналіз.

Одне з провідних місць серед методів підходу до контролю якості лікарських засобів займає фармакопейний аналіз. Фармакопейний аналіз - сукупність способів дослідження лікарських засобів викладених у Державній Фармакопеї України (ДФУ) та НД.



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

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.

### **Положення, що поширюються на загальні статті та монографії.**

**Кількість речовини.** При описі кількісного визначення або випробування з чисельно заданими межами кількість речовини, необхідної для проведення випробування, вказано приблизно. Насправді воно може відхилитися в межах  $\pm 10\%$  від зазначеної кількості. Необхідно взяти точну наважку аналізованої речовини (або відміряти його яким-небудь іншим способом) і всі обчислення робити для цієї точної кількості речовини. Якщо межі випробування задано не чисельно, а визначаються шляхом порівняння зі стандартом при тих же умовах, для

випробування беруть суворо вказану кількість речовини. Реактиви завжди беруть в строго зазначених кількостях.

Якщо значення маси наважок або обсягів не використовують для подальших розрахунків, то точність їх взяття (відмірювання, відважування) повинна узгоджуватися з вказаною у статті точністю. Точність зважування повинна бути  $\pm 5$  одиниць після останньої зазначеної цифри; наприклад, наважку 0,25 г треба розуміти як ту, що належить інтервалу 0,245-0,255 г. Обсяги відміряють наступним чином: якщо після десятичної точки стоїть 0 або число, що закінчується на нуль (наприклад, 10,0 мл або 0,50 мл), необхідний обсяг відміряють за допомогою піпетки, мірної колби або бюретки. В інших випадках можна використати градуйований мірний циліндр або градуйовану піпетку. Мікролітри відміряють за допомогою мікропіпетки або мікрошприца. Необхідно, однак, відзначити, що в деяких випадках точність, з якою вказують кількість речовини, не відповідає числу значущих цифр при вказівці конкретної чисельної межі. Зважування і вимірювання проводять в цьому випадку з більш високою точністю.

*Обладнання та аналітичні операції.* Скляний мірний посуд повинен відповідати вимогам класу А Міжнародного стандарту, випущеного Міжнародною організацією зі стандартизації (ISO).

Якщо немає інших вказівок, аналітичні операції проводять при температурі від 15°C до 25°C.

Якщо немає інших вказівок, порівняльні випробування проводять з використанням пробірок з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоскою основою і внутрішнім діаметром 16 мм. Порівнюють рівні об'єми рідин на білому (або, при необхідності, на чорному) фоні. Випробування проводять у розсіяному світлі.

Якщо для проведення випробування або кількісного визначення потрібно використовувати розчинник з розчиненим у ньому індикатором, і при цьому не передбачений контрольний досвід, цей розчинник попередньо нейтралізують за цим індикатором.

*Водяна баня.* Якщо немає інших вказівок, то мається на увазі баня з киплячою водою. Можна використовувати й інші способи, якщо вони гарантовано забезпечують температуру, близьку, але не переважаючу 100°C (або іншу зазначену температуру).

*Висушування і прожарювання до постійної маси.* Результати двох послідовних зважувань повинні відрізнитися не більше ніж на 0,5 мг; інтервал часу між двома зважуваннями визначається властивостями і кількістю висушеного прожарюваного залишку.

У тих випадках, коли потрібно висушування "в ексікаторі" або "в вакуумі", воно здійснюється відповідно до умов, описаних в фармакопейній статті "Втрата в масі при висушуванні".

*Реактиви.* Надійність результатів, одержуваних за допомогою описаних в Фармакопеї аналітичних операцій, залежить, зокрема, від якості використовуваних реактивів. Реактиви описані в загальній статті "Реактиви". Припущена ступінь чистоти не нижче ч.д.а. (analytical grade). Для деяких реактивів опис включає випробування на визначення придатності.

*Розчинники.* Якщо для розчинів не вказаний розчинник, то мають на увазі водні розчини. Для проведення описаних у Фармакопеї аналітичних операцій і для приготування реактивів використовують воду, що відповідає вимогам приватної статті "Вода очищена". Термін "вода дистильована" означає "вода очищена", отримана шляхом дистиляції.

Термін "етанол" без уточнень означає абсолютний спирт. Термін "96 % спирт" без уточнень означає етиловий спирт, що містить приблизно 96 об'ємних відсотків етанолу. Інші ступені розбавлення позначаються терміном "спирт із зазначенням змісту етанолу в об'ємних відсотках".

*Способи вираження концентрації.* Залежно від контексту вираз "%" може мати два значення:

- масовий відсоток (м/м ) - число грам речовини в 100 грамах кінцевого продукту;

- об'ємний відсоток (об/об) - число мілілітрів речовини в 100 мілілітрах кінцевого продукту.

Позначення ppm (частин на мільйон) має на увазі масове співвідношення.

*Температура.* Крім конкретної вказівки температури використовуються також такі терміни:

- глибоке охолодження - нижче  $-15^{\circ}\text{C}$ ;
- в холодильнику - від  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ ;
- в холодному або прохолодному місці - від  $8^{\circ}\text{C}$  до  $15^{\circ}\text{C}$ ;
- при кімнатній температурі - від  $15^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .

### ***Загальні статті***

*Контейнери.* Матеріали, які використовуються для контейнерів, описані в загальній статті 3. "Контейнери". Для матеріалів, які використовуються для виробництва контейнерів, особливо для полімерних матеріалів, використовують загальні назви, кожне з яких охоплює ряд матеріалів, що відрізняються як властивостями основного компонента, так і використовуваними добавками. Випробування і межі нормування залежать від конкретного складу матеріалу і таким чином застосовуються тільки за умови, що матеріал відповідає вступній частині до його специфікації. За погодженням з компетентним уповноваженим органом можуть використовуватися матеріали інших складів, а також випробування для них.

Специфікації на контейнери, включені до статті 3, розроблялися для всіх контейнерів зазначеної категорії. Однак, враховуючи велику різноманітність існуючих контейнерів і можливість появи нових контейнерів, публікація специфікації не виключає можливості використання контейнерів, що відповідають іншій специфікації, якщо це обґрунтовано і узгоджено з компетентним уповноваженим органом.

У статтях Фармакопеї можуть даватися посилання на визначення і специфікації контейнерів. У розділах "Визначення", "Виробництво" загальних статей на лікарські форми може міститися вимога щодо використання певного типу

контейнера. У розділі "Зберігання" деяких статей може вказуватися тип рекомендованого контейнера.

### ***Монографії***

Розглянемо структуру монографії на лікарські засоби.

***Монографія складається з наступних частин:***

***Назва (українською мовою, латиною та міжнародна);***

***Хімічна формула, для органічних сполук формула брутто;***

***Молекулярна маса;***

***Хімічна назва препарату;***

***Вміст препарату у відсотках;***

***Властивості: опис, розчинність;***

***Ідентифікація;***

***Випробування (визначення доброякісності);***

***Кількісне визначення;***

***Умови зберігання.***

*Назва.* Крім назв українською мовою, наводиться також латинська і англійська назва (у випадку національних монографій тільки українська і латинська назви).

*Відносні атомні та молекулярні маси.* Відносна атомна маса ( А.м. ) або відносна молекулярна маса ( М.м. ) вказуються, коли це необхідно, на початку монографії. Відносну масу і графічну формулу приводять як інформаційний матеріал.

*Вступна частина монографії.* У вступній частині, що йде після назви монографії, наводиться офіційне визначення субстанції, готового лікарського засобу чи іншого продукту, що є предметом монографії.

*Межі вмісту.* Якщо вказані межі вмісту, то це межі, отримані з використанням методу, вказаного в розділі "Кількісне визначення".

*Лікарські засоби рослинного походження.* У монографіях на лікарські засоби рослинного походження вступна частина включає вказівку на предмет монографії. Це може бути, наприклад, рослинна сировина в вихідному вигляді або рослинна



сировина, подрібнена в порошок. Якщо монографія поширюється на кілька варіантів, наприклад, на обидва із зазначених, то це обговорюється у вступній частині.

*Виробництво.* Інформація в розділі "Виробництво" покликана привернути увагу до деяких важливих аспектів процесу виробництва і не обов'язково є вичерпними. Вміщені в ній інструкції адресовані виробнику. Вони можуть відноситися, наприклад, до джерела матеріалів, до процесу виробництва, до його валідації та контролю, до постадійного контролю, а також до випробувань, які виробник повинен проводити перед випуском для кожної серії продукту або для обраних серій. Ці положення не обов'язково можуть бути підтверджені незалежним аналітиком шляхом аналізу кінцевого продукту. Компетентним уповноваженим органом може бути встановлено, що наведені в даному розділі інструкції були виконані. Такий висновок може бути зроблено на підставі перевірки отриманих від виробників даних, або при інспектуванні виробництва, або при випробуванні відповідних зразків .

Відсутність розділу "Виробництво" не означає, що аспекти процесу виробництва, зазначені вище, не вимагають уваги. Будь-який описаний у Фармакопеї продукт повинен вироблятися відповідно до принципів належної виробничої практики (НВП, GMP) та відповідних міжнародних угод, а також національних та наднаціональних законів, які поширюються на продукти, призначені для людини або у ветеринарії.

У розділі "Виробництво" у монографії на вакцину можуть бути зазначені властивості штаму і тестові методи для підтвердження цих властивостей. Ці методи наводяться для інформації в якості прикладу.

*Опис.* В монографії на кожен лікарській засіб в розділі опис надається характеристика фізико-хімічних властивостей (агрегативний стан, колір, а інколи і запах). Вказується чи є лікарських засіб аморфним, чи кристалічним порошком, розмір кристалів, їх форма (гольчасті, кубічні чи інше). Інколи наводять додаткові відомості (важкий, легкий та інше).

Агрегатний стан лікарської сполуки має велике значення для визначення якості, так як відомий взаємозв'язок ступені дисперсності кристалів з хімічною та фармакологічною активністю препарату.

Важливим показником ступені чистоти та тотожності лікарських препаратів є їх колір. Колір порошків визначається візуально.

Зовнішній вид лікарських препаратів (субстанцій, лікарських форм) може змінюватися під впливом різноманітних факторів зовнішнього середовища (світла, вологості, температури, попаданню кисню, впливу діоксиду вуглецю та інш) це приводить до зволоження, зміни кольору, випадання осадів в розчинах та інш. Також при цьому частіш за все проходять хімічні реакції: окислення, відновлення, осадження, гідроліз. Тому в розділі опис вказуються можливі зміни

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

<i>Термін</i>	<i>Приблизна кількість розчинника (мл), необхідного для розчинення 1 г речовини</i>	
	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

### *Ідентифікація.*

Наведені в цьому розділі випробування не розраховані на повне підтвердження хімічної структури або складу продукту. Вони призначені для підтвердження з прийнятним ступенем достовірності того, що продукт відповідає інформації, наведеній на етикетці.

У деяких монографіях є підрозділи "Перша ідентифікація" і "Друга ідентифікація". Зазвичай використовують першу ідентифікацію. Якщо є гарантія того, що дана серія субстанції була раніше сертифікована на відповідність всім вимогам монографії, випробування з другого підрозділу можуть використовуватися замість випробувань з першого підрозділу.

### ***Випробування та кількісне визначення.***

*Сфера застосування.* Ці вимоги не розраховані на охоплення всіх можливих домішок. Зокрема, з того, що домішка не визначається за допомогою описаних випробувань, не слід робити висновок, що вона допустима, якщо здоровий глузд і належна фармацевтична практика не допускають її присутності. Див. також нижче розділ "Домішки".

*Розрахунки.* Якщо при проведенні обчислень потрібен перерахунок на суху речовину або безводну речовину або обговорена будь-яка інша умова, то втрату в масі при висушуванні, вміст води чи інший показник визначають за допомогою методу, описаного в монографії.

*Межі.* Зазначені межі ґрунтуються на результатах, отриманих в рамках звичайної аналітичної практики; в них вже враховані звичайні аналітичні похибки, припустимий розкид при виробництві та приготуванні, а також погіршення якості в процесі зберігання в межах, які вважаються прийнятними. При визначенні відповідності продукту вимогам монографії до зазначених меж не повинні додавати ніякі додаткові допуски.

Результат, отриманий у випробуванні, округлюють до вказаної в межах кількості значущих цифр (якщо немає інших вказівок). При цьому останню цифру збільшують на одиницю, якщо цифра, що відкидається при округленні, більше або дорівнює п'яти. Якщо цифра, що відкидається при округленні, менше п'яти, останню цифру залишають незмінною.

*Зазначення допустимої межі домішок.* Критерії прийнятності для регламентації вмісту супутніх домішок виражаються в монографіях або у вигляді порівняння площ піків (порівняльні випробування) або у вигляді числових значень. У порівняльних випробуваннях приблизний допустимий вміст домішки або суми домішок може бути зазначений у дужках тільки для інформації. Рішення про приймання або бракування продукції ухвалюється на основі відповідності або невідповідності критеріям прийнятності встановленого випробування. Якщо для даної домішки не передбачене використання стандартного зразка, її вміст може бути виражений виходячи з номінальної концентрації речовини, що використовується для приготування зазначеного в монографії розчину порівняння, якщо немає інших зазначень.

*Лікарська рослинна сировина.* Для лікарської рослинної сировини сульфатну золу, загальну золу, розчинні у воді речовини, розчинні в спирті сторонні речовини, вміст води, вміст ефірних олій та вміст діючих речовин обчислюють у розрахунку на лікарську сировину, яка не була спеціально висушена (якщо немає інших зазначень в монографії).

*Еквіваленти.* У тих випадках, коли наводиться еквівалент, він дається з такою кількістю значущих цифр, яке вимагається в даній монографії.

*Середовища для культивування.* Середовища для культивування, описані в монографіях та загальних статтях, є придатними для цільового використання. Однак якісні характеристики компонентів середовищ, особливо біологічного походження, є змінними величинами, і для одержання живильних середовищ з оптимальними характеристиками може бути необхідне коригування концентрації деяких компонентів, особливо:

- пептонів і м'ясних або дріжджових екстрактів, враховуючи їх живильні властивості;
- буферних речовин;
- солей жовчних кислот, екстрактів жовчі, дезоксихолатів та барвників, у залежності від їх селективних властивостей;
- антибіотиків, враховуючи їх активність.

*Зберігання.* Інформація і рекомендації, наведені в розділі "Зберігання", не є вичерпними фармакопейними вимогами, і уповноважені органи можуть зазначити конкретні умови зберігання, яких обов'язково дотримуватися.

Описані у Фармакопеї продукти слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню. Якщо рекомендуються особливі умови зберігання, включаючи тип контейнера (див. розділ "Загальні статті" (1.3)) і температурні межі, ці рекомендації наводяться в монографії.

Нижче роз'яснюються вирази, які використовуються в монографіях в розділі "Зберігання".

*«У повітронепроникному контейнері».* Продукт має зберігатися в повітронепроникному контейнері (3.2). При розкриванні контейнера у вологій атмосфері необхідно бути обережним. Якщо необхідно, низький вміст вологи можна підтримувати за допомогою осушувальних речовин за умови, що їхній прямий контакт із продуктом буде виключений .

*«У захищеному від світла місці».* Розуміють під цим одне з трьох: або контейнер має бути виготовлений із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічні перетворення; або контейнер має бути вміщений у зовнішній контейнер, що забезпечує такий захист; або лікарська

речовина має зберігатися в місці, що виключає можливість потрапляння такого світла.

*Маркування.* Маркування є предметом національних і наднаціональних законодавств, а також міжнародних угод. Таким чином, інформація в підрозділі "Маркування" не претендує на повноту. Вона орієнтована, насамперед, на фармакопейні мети, і обов'язковими є тільки ті положення, які необхідні для підтвердження відповідності продукту статті. Вся інша інформація носить рекомендаційний характер. У тих випадках, коли у Фармакопеї вживається термін "етикетка", відповідна інформація може бути поміщена на контейнері, на упаковці або у вкладиші, залежно від рішення компетентного уповноваженого органу.

*Застереження.* Описувані в монографіях Фармакопеї продукти і реактиви можуть виявитися небезпечними для здоров'я, якщо не вживати необхідних заходів. В усіх випадках слід дотримуватися принципів належної лабораторної практики з контролю якості, а також відповідних положень техніки безпеки. У деякі монографії включені спеціальні вказівки щодо необхідних запобіжних заходів. Відсутність такої вказівки не означає, що ніякого ризику не існує.

*Домішки.* У монографії може бути наведений перелік усіх відомих і потенційних домішок, для яких показано, що вони контролюються випробуваннями. Див. також статтю «Контроль домішок у субстанція для фармацевтичного застосування» (5.10). Домішки позначають літерою або літерами в алфавітному порядку, якщо літера відсутня, домішка, позначена цією літерою, була вилучена зі списку у процесі розробки або перегляду монографії, що передує публікації.

*Фізичні характеристики.* У монографії може також наводитися в якості інформації та рекомендацій перелік фізичних характеристик, які не відносяться до офіційних вимог, але, тим не менш, важливі при використанні продукту (див. вище «Загальні положення»).

Стандартні зразки, стандартні препарати і еталонні спектри. Деякі монографії передбачають використання стандартних зразків, стандартних препаратів або еталонних спектрів. Вони розроблені з урахуванням їх призначення, і їх слід

використовувати так, як наказує Фармакопея. В інших обставин вони можуть виявитися непридатними.

Стандартні зразки, стандартні препарати і еталонні спектри вводяться в дію уповноваженим фармакопейним органом. Повний перелік може бути отриманий у вказаній організації. Ці стандартні матеріали є офіційними у разі арбітражу.

Робочі стандартні зразки можуть використовуватися для проведення поточних аналізів за умови, що вони відкалібровані за Фармакопейним стандартним зразкам (ФСО).

Вся інформація, необхідна для правильного використання стандартного зразка або стандартного препарату, наводиться на упаковці, у вкладиші або в супровідній документації. Якщо не вказано жодних умов висушування, стандарт слід використовувати в такому вигляді, в якому він отриманий. Ні сертифікат аналізу, ні будь-яка інша додаткова інформація не надається. Не зазначається також дата "Годен до...": гарантується стабільність препарату в момент відправки і можливість його використання протягом шести місяців за умови, що не розкупорений контейнер зберігається в умовах, зазначених у супровідній документації. По перебігу цього терміну слід проконсультуватися в уповноваженому фармакопейному органі. Стабільність вмісту розкритого контейнера не гарантовано.

### *Загальні положення*

Всі загальні статті на методи аналізу, лікарські форми і фармако-технологічні випробування (далі просто загальні статті), а так само приватні статті на лікарські субстанції, що входять до ДФУ, діляться на дві категорії: гармонізовані з ЄФ і національні.

Всі загальні і приватні статті ДФУ, гармонізовані з ЄФ, побудовані в наступному форматі.

*Назва.* Національна частина: додаткові випробування, інформаційні та інші матеріали.

У деяких випадках національна частина може бути відсутня. У тому випадку, коли виробництво лікарського засобу не проводиться відповідно до вимог належної

виробничої практики (НВП, ОМР), встановленими в Європейському Співтоваристві, до даного лікарському засобу пред'являються альтернативні вимоги, зазначені в національній частині статті, про що дається вказівка відразу після риси.

Нумерація загальних статей ДФУ, де вона є, збігається з нумерацією відповідних загальних статей ЄФ. Загальні статті, не описані в ЄФ, винесені в кінець відповідного розділу. Загальні статті на субстанції та лікарські форми розташовані в алфавітному порядку.

Інші положення, що поширюють на загальні та приватні статті.

Температура. Крім термінів, наведених вище, використовуються також такі терміни:

- теплий - від 40°C до 50°C
- гарячий - від 80°C до 90°C
- температура «водяної бані» - від 98°C до 100°C
- температура «крижаний бані» - 0°C

Способи вираження концентрації. Якщо вказано, що при приготуванні суміші розчинників їх беруть у співвідношенні (a:b), то мається на увазі співвідношення обсягів. Наприклад, співвідношення: гексан - бензол (1:3 ) означає , що змішують 1 об'єм гексану з 3 обсягами бензолу.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Як відомо, останнє видання доповідника Мартина Негвера (1996) містить понад 12 тис. субстанцій – індивідуальних хімічних сполук (без урахування солей). Тому цілком зрозуміло, що неможливо знати всю сукупність методів контролю їх якості. Перевагу слід віддавати ключовим питанням. Достатньо знати реакції на катіони та аніони, та на кілька десятків функціональних груп, що становлять основу структури молекул неорганічних та органічних речовин та уніфікувати методи їх визначення. Такий підхід дає змогу не лише вирішити завдання аналітичного контролю, що стоїть перед фахівцем, а й спрогнозувати, запропонувати, розробити



та впровадити методи контролю якості лікарської речовини. Це забезпечує аналіз лікарських засобів, в тому числі і ідентифікацію.

*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.

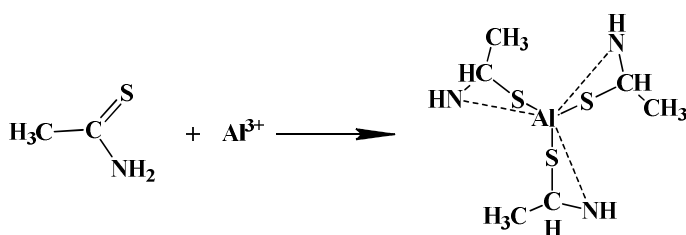
ДФУ значне місце приділяє сучасним підходам до ідентифікації лікарських препаратів, які засновані на використанні фізико-хімічних методів. Фізико-хімічні методи мають високу чутливість, вибірковість, експресивність і відтворюваність. Важливою особливістю цих методів є висока об'єктивність, валідність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

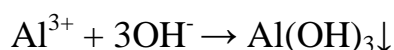
### АЛЮМІНІЙ

Ідентифікація катіону алюмінія 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:

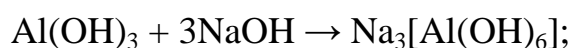


Осад при цьому не утворюється, оскільки тіоацетамід утворює з  $\text{Al}^{3+}$  розчинний комплекс на відміну від нерозчинних комплексів - з  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sn}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  та інші.

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 випробовуваної 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.

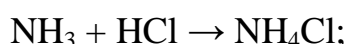
## АМОНІЮ СОЛІ

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

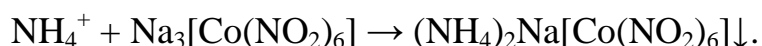
А) реакція з натрія кобальтинітридом до якого попередньо додають розчин магнію оксиду, для витіснення амонію з його солей:



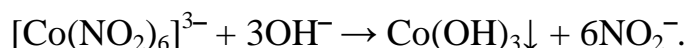
Крізь рідину пропускають струм повітря і газ, що виходить ( $\text{NH}_3$ ), спрямовують у суміш *0,1M розчину хлористоводневої кислоти і метилового червоного розчину*, забарвлення індикатора переходить у жовте:



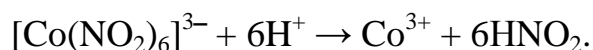
Далі додають натрію кобальтинітрид та спостерігають появу осаду жовтого кольору:



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:

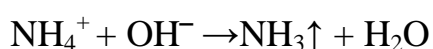


**NB!** Треба пам'ятати, що при стоянні розчин натрію кобальтинітриду розкладається та його буре забарвлення змінюється на малинове (колір іонів  $\text{Co}^{2+}$ ) і такий реактив непридатний для використання, тому для проведення реакції важливо використовувати саме свіжоприготований розчин.

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 кобальтинітриду Р*; утворюється жовтий осад.

## **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:



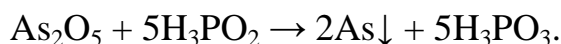
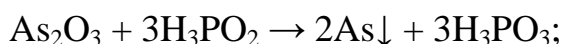
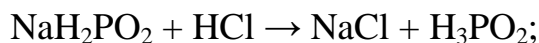
Методика: Близько 20 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл *натрію гідроксиду розчину розведеного Р*. При нагріванні розчину виділяється пара, яка виявляється за запахом і лужною реакцією (2.2.4).

## **АРСЕН**

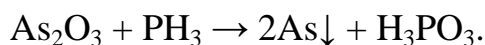
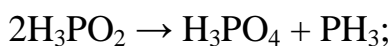
Катіон миш'яку згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

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:

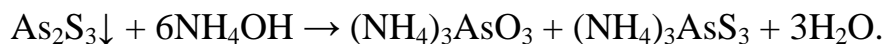
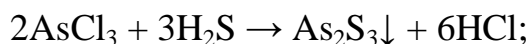
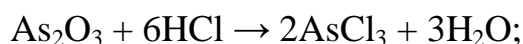


Методика: 5 мл розчину, зазначеного в монографії, нагрівають на водяній бані з рівним об'ємом гіпофосфіту реактиву розчину Р, утворюється коричневий осад.

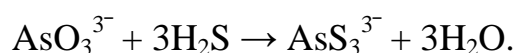
Приготування реактиву гіпофосфіту: 10 г натрію гіпофосфіту Р розчиняють при слабкому нагріванні в 20 мл води, доводять об'єм розчину кислотою хлористоводневою Р до 100 мл. Відстоюють, декантують або фільтрують через скловату.

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:

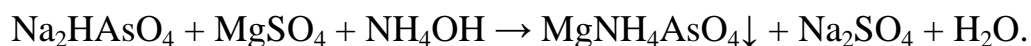


Методика: До 0,3 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 30 мг арсеніту ( $AsO_3^{3-}$ ), додають 0,5 мл хлористоводневої кислоти розведеної  $P \setminus 0,1$  мл натрію сульфід у розчину  $P$ : утворюється жовтий осад, нерозчинний у хлористоводневій кислоті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

*C) 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.

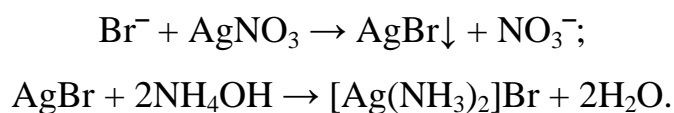
Реакцію проводять у присутності амонію хлориду для уникнення випадання осаду  $Mg(OH)_2$ :



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  $P$ , аміаку розчину  $P$  і розчину 100 г/л магнію сульфату  $P$ , утворюється білий кристалічний осад, розчинний у хлористоводневій кислоті розведеної (відмінність від арсенітів).

## **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.

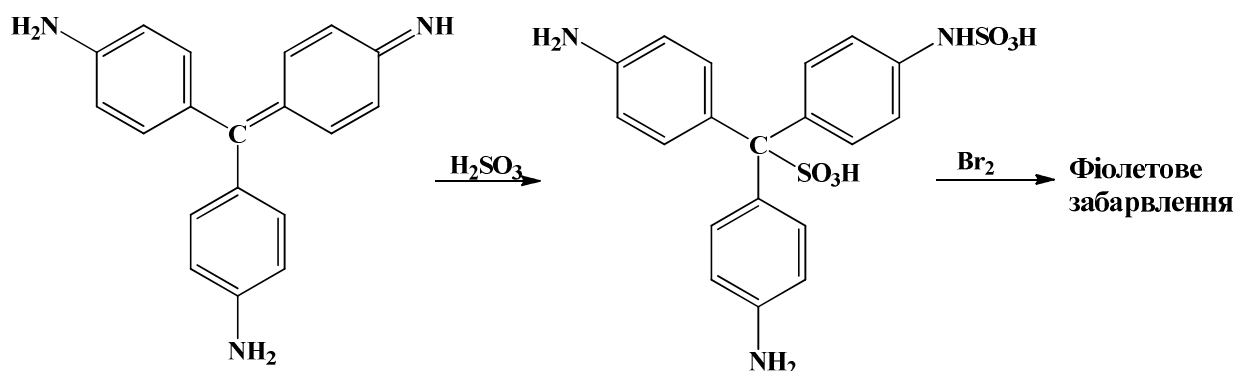
Методика: наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 3 мг броміду (Br<sup>-</sup>), розчиняють у 2 мл води Р. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, підкислюють азотною кислотою розведеною Р. додають 0,4 мл срібла нітрату розчину Р1, перемішують і відстоюють; утворюється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



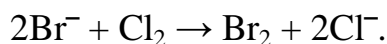
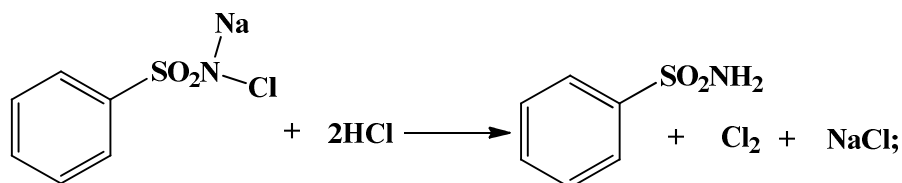
У зв'язку з тим, що фуксин має червоний колір, його попередньо знебарвлюють сірчистою кислотою. Бром, що виділився, утворює бромпохідну фуксину, в результаті чого з'являється фіолетове забарвлення:





Методика: наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 5 мг броміду ( $\text{Br}^-$ ), 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 бромю. При цьому хлорамін після взаємодії з хлористоводневою кислотою виділяє активний хлор, який окиснює бромід-іон до вільного бромю:

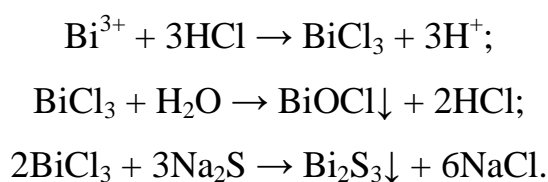


До отриманого розчину додають хлороформ для відстоюванні хлороформний шар набуває жовто-бурого забарвлення.

Методика: до 1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 2-30 мг броміду ( $\text{Br}^-$ ), 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

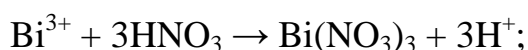
А) Вісмут ( $\text{Bi}^{3+}$ ) визначають по виділенню з кислих розчину солей вісмуту коричневого осаду вісмуту сульфїду при взаємодїї їх з натрію сульфїдом. Для проведення даної реакції отримують розчинний у воді вісмуту (III) хлорид при нагріванні. Після охолодження даного розчину можливий гідроліз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

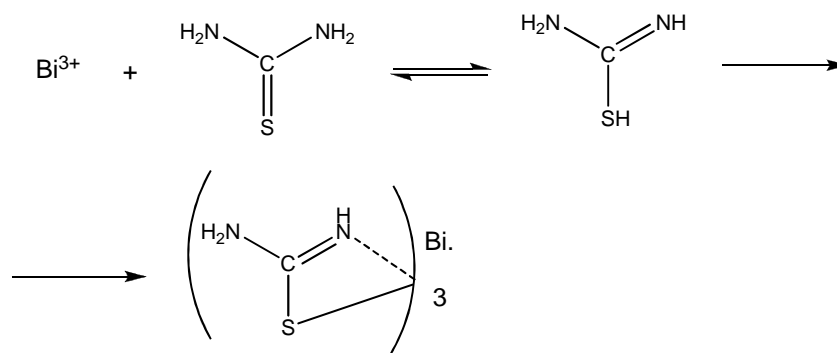


Методика: 0,5 г випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р. Одержаний розчин або 10 мл розчину, зазначеного в монографії, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують. До 1 мл одержаного розчину додають 20 мл води Р; утворюється білий або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

В) Вісмут ( $\text{Bi}^{3+}$ ) 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:

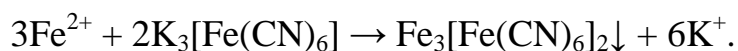




Методика: близько 45 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл азотної кислоти розведеної Р. Одержаний розчин або 10 мл розчину, зазначеного в монографії, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують. До 5 мл одержаного розчину додають 2 мл розчину 100 г/л тіосечовини Р з'являється 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:



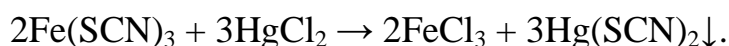
Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 10 мг заліза ( $\text{Fe}^{2+}$ ), розчиняють в 1 мл води Р. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл калію ферриціаніду розчину Р; утворюється синій осад, нерозчинний при додаванні хлористоводневої кислоти розведеної Р.

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



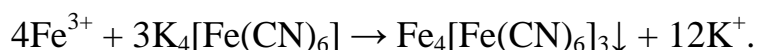
Забарвлення заліза тіоціонату поступово зникає, тому для підвищення її стійкості до досліджуваного розчину додають органічний розчинник, що не змішується з водою, який екстрагує отримане з'єднання.

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



Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 1 мг заліза ( $\text{Fe}^{3+}$ ), 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:

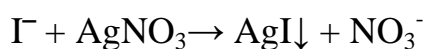


Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну не менш 1 мг заліза ( $\text{Fe}^{3+}$ ), розчиняють у 1 мл води Р. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл калію фероціаніду розчину Р; утворюється синій осад, який не розчиняється при додаванні 5 мл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

## ЙОДИДИ

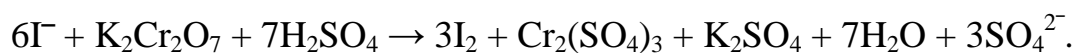
Аніон йодид ідентифікують згідно ДФУ за допомогою таких реакцій:

А) Зі срібла нітратом утворюється жовтий осад  $\text{AgI}\downarrow$ , який не розчиняється в азотній кислоті, а також в розчині аміаку (відмінність від  $\text{Cl}^-$  і  $\text{Br}^-$ ), що можна пояснити тим, що на відміну від срібла хлориду ( $DР = 1,78 \cdot 10^{-10}$ ) 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 ( $\text{I}^-$ ), 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:



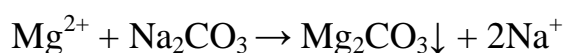
Методика: до 0,2 мл розчину випробовуваної субстанції, що містить близько 5 мг йодиду (Г) у 1 мл, або до 0,2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,5 мл сірчаної кислоти розведеної Р, 0,1 мл калію ді-хромату розчину Р, 2 мл води Р, 2 мл хлороформу Р, струшують протягом кількох секунд і залишають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

## КАЛІЙ

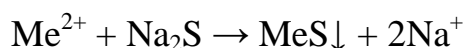
Катіон калію згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Реакція з винною кислотою.

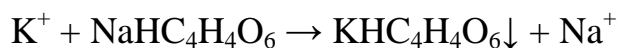
Ідентифікують катіон калію з кислотою винної. Випробуваний розчин попередньо нагрівають з розчином натрію карбонату. Це необхідно для того, щоб переконатися, що, в реакційній суміші відсутні деякі катіони ( $Mg^{2+}$ ,  $NH_4^+$ ), які дають осади з винною кислотою:



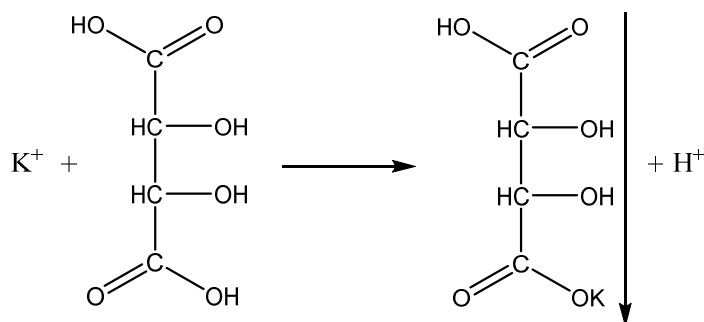
і далі з розчином натрію сульфідру, щоб переконатися, що, в реакційній суміші відсутні катіони важких металів, які також дають осади з винною кислотою:



Розчин охолоджують у льодяній воді, утворюється білий кристалічний осад:



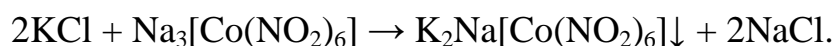
Або



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

В) Реакція з натрію кобальтинїтритом.

Реакцію проводять у слабокисломому середовищі, так як у лужному середовищі може випасти осад  $\text{Co}(\text{OH})_2$ . У сильнокисломому середовищі осад не випадає, так як реактив розкладається. Утворюється оранжево-жовтий осад:



Методика: Близько 40 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 1 мл *води P*. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл *оцтової кислоти розведеної P* і 1 мл свіжоприготованого розчину 100 г/л *натрію кобальтинїтриту P*: 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.

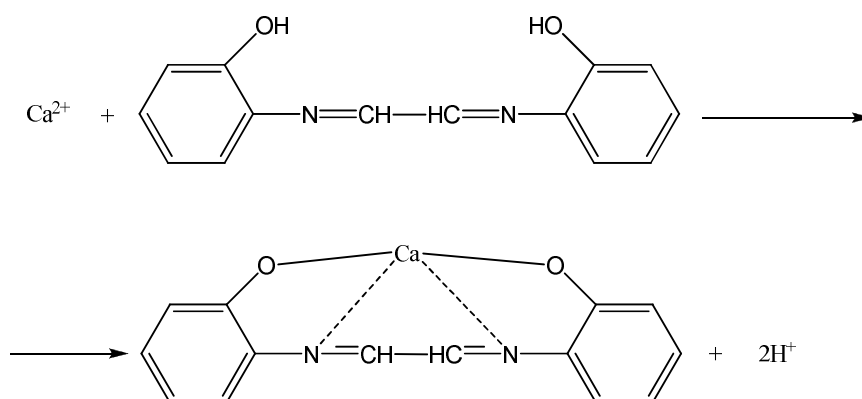
Методика: Сіль калію, внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні через синє скло у пурпурово-червоний.

## КАЛЬЦІЙ

Катіон кальцію згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) З розчином гліоксальгідроксіанілу.

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 –

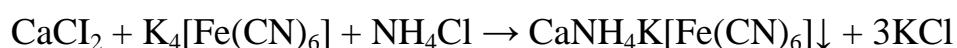


спостерігається червоне забарвлення хлороформного шару:

Методика: До 0,2 мл нейтрального розчину, що містить випробовувану субстанцію в кількості, еквівалентній близько 0,2 мг кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в 1 мл, або до 0,2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,5 мл розчину 2 г/л гліоксальгідроксіанілу *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  $\text{pH} \approx 9$ :



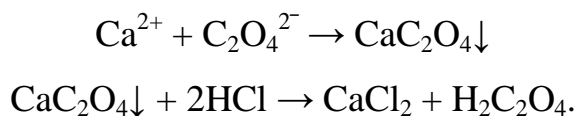


**NB!** Утворений білий кристалічний осад калій-кальцій-амоній гексаціаноферрата (II) не розчиняється у оцтової кислоти. Іон барію ( $Ba^{2+}$ ) може давати аналогічний ефект, тому в присутності катіонів  $Ba^{2+}$  застосовувати цю реакцію не слід.

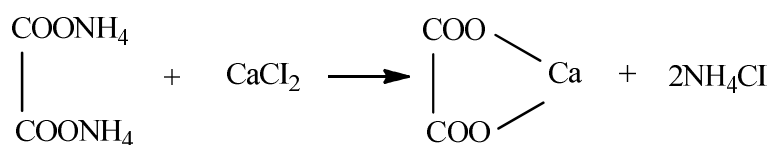
Методика: Близько 20 мг або зазначену в монографії кількість випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл *оцтової кислоти P*. До одержаного розчину додають 0,5 мл *калію фуроціаніду розчину P* розчин залишається прозорим. До розчину додають близько 50 мг *амонію хлориду P*: утворюється білий кристалічний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

С) З розчином амонію оксалату.

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



або



Аналогічні осади 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 P* і *аміаку розчині P*, розчинний у розведених мінеральних кислотах.

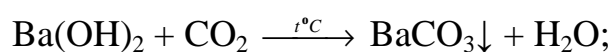
Д) Летючі солі кальцію забарвлюють безбарвне полум'я в цегляно-червоний колір.

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

## КАРБОНАТИ І ГІДРОКАРБОНАТИ

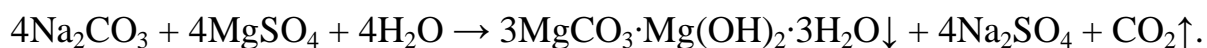
Згідно вимог ДФУ 2 видання карбонати і гідрокарбонати ідентифікують за такими реакціями:

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:

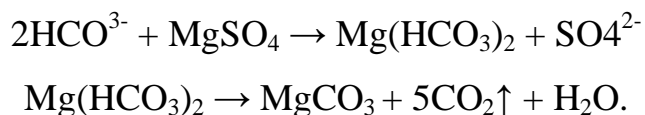


Методика: 0,1 г випробовуваної субстанції поміщають у пробірку і суспендують у 2 мл води Р. До одержаної суспензії або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 3 мл оцтової кислоти розведеної Р. Пробірку відразу закривають притертою пробкою зі скляною трубкою, двічі вигнутою під прямим кутом; 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 Р<sub>1</sub>.

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.

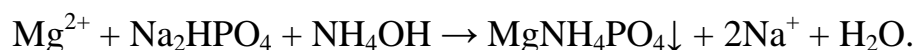
С) Випробування проводять за допомогою індикатора фенолфталеїну. Інтервал переходу цього індикатора лежить в області від 8,2 до 10,0, Гідрокарбонат має рН 8,35, а карбонат - рН 12,1. Тому поява червоного забарвлення свідчить про присутність карбонатів.

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).

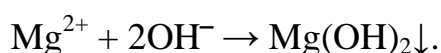
## МАГНІЙ

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

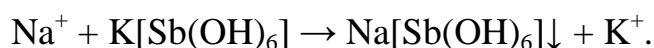


Присутність амонію хлориду розчину сильно пригнічує дисоціацію аміаку і тим самим знижує концентрацію  $\text{OH}^-$  в розчині. Наслідком цього і є невинпадання осаду  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  в присутності амонію хлориду розчину, а гідроксиди решти металів II групи добре розчинні у воді.

Методика: близько 15 мг випробуваної 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.

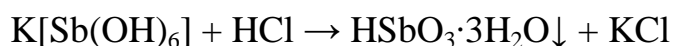
## **НАТРІЙ**

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

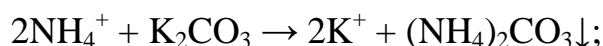


При нагріванні досліджуваного розчину з калію піроантимонатом може вийти пересичений розчин, тому, для створення центру кристалізації розчин охолоджують у крижаній воді і потирають стінки пробірки скляною паличкою.

Реакцію слід проводити в слаболужному середовищі, так як в кислому середовищі калію піроантимонат розкладається з утворенням білого аморфного осаду кислоти метаантимонової (метасурьмяної)  $\text{HSbO}_3$ :

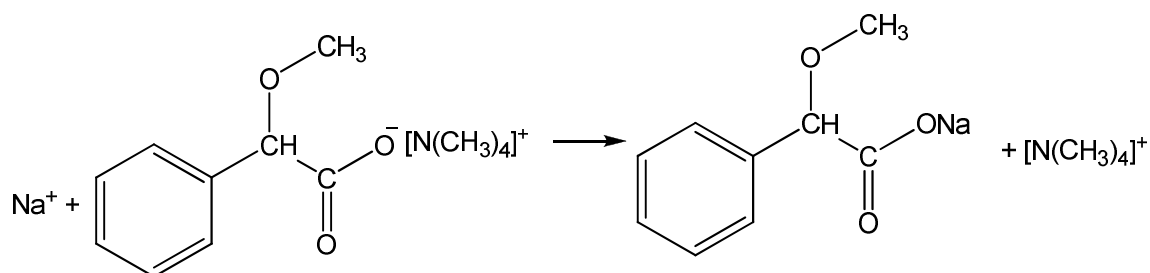


Для видалення іонів  $\text{NH}_4^+$ , які заважають визначенню, досліджуваний розчин попередньо нагрівають з розчином калію карбонату до кипіння (одночасно створюється лужна реакція середовища):



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 Р<sub>1</sub>.

Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг натрію (Na<sup>+</sup>), 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 Р<sub>1</sub>: осад цілком розчиняється. До одержаного розчину додають 1 мл амонію карбонату розчину Р: осад не утворюється.

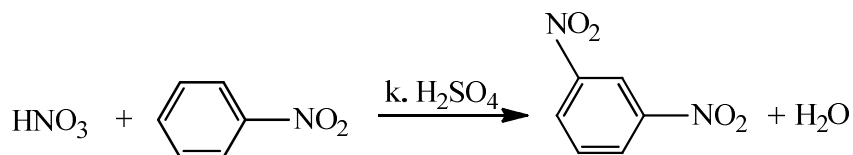
С) Сіль натрію змочується концентрованою хлористоводневою кислотою для утворення летючих солей натрію, які забарвлюють безбарвне полум'я пальника в жовтий колір:

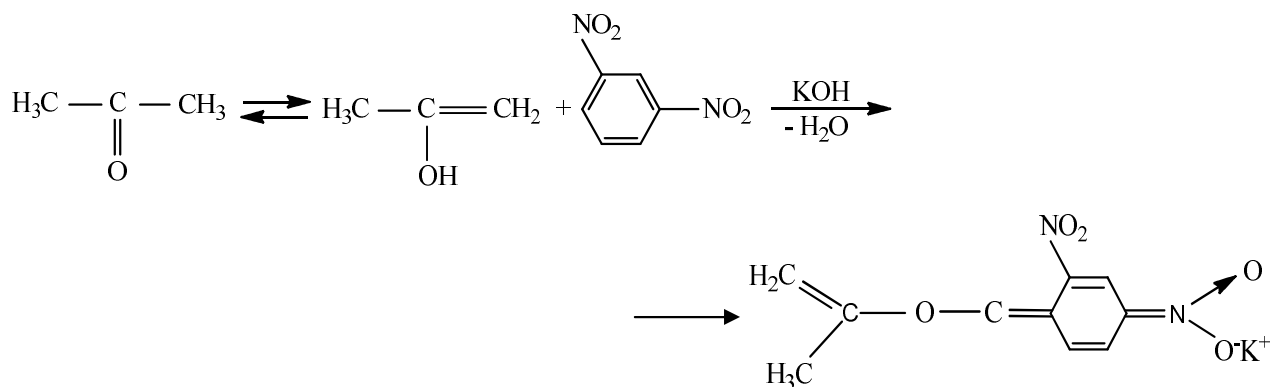
Методика: Сіль натрію, змочена хлористоводневою кислотою Р і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

## 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 ( $\text{NO}_3^-$ ), або кількість, зазначену в монографії, додають до суміші 0,1 мл *нітробензолу P* і 0,2 мл *сірчаної кислоти P* і через 5 хв охолоджують у крижаній воді. Продовжуючи охолодження, повільно при перемішуванні додають 5 мл *води P*, 5 мл *натрію гідроксиду розчину концентрованого P*, 5 мл *ацетону P*, збовтують і відстоюють; верхній шар набуває темно-фіолетового забарвлення.

В) З калію перманганатом.

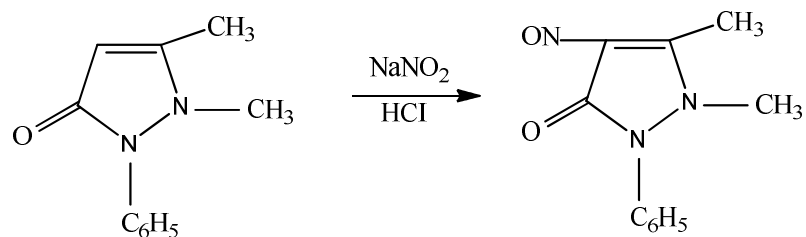
Нітрати, будучи окислювачами, не можуть відновлювати перманганат-іони в розчині калію перманганату, тому останній і не знебарвлюється.

Методика: Розчин, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 2 мг нітрату ( $\text{NO}_3^-$ ), не знебарвлює розчину 1 г/л *калію перманганату P*, підкисленого *сірчаною кислотою розведеною P* (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 антипірин у четвертому положенні піразолонового циклу з утворенням 4-нітрузоантипірину, який має зелене забарвлення:



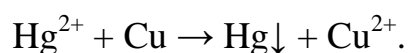
Методика: Кілька кристалів антипірину розчиняють у порцеляновій чашці в 0,1 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р, додають 0,1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 1 мг нітриту; з'являється зелене забарвлення (відмінність від нітратів).

## 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.

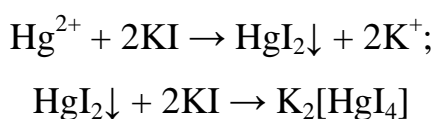
В) При взаємодії іонів ртуті (II) з розчином натрію гідроксиду розведеного утворюється щільний жовтий осад:





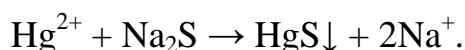
Методика: до розчину, зазначеного в монографії, додають натрію гідроксиду розведений розчин Р до міцно лужного середовища (2.2.4); утворюється густий осад жовтого кольору (солі ртуті).

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 ( $\text{Hg}^{2+}$ ), 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 сульфідів з утворенням осаду коричнево-чорного кольору:

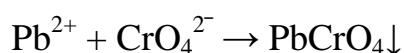


Методика: до розчину солі ртуті (близько 0,03 г іона ртуті) додають 0,5 мл розчину натрію сульфідів; утворюється коричнево-чорний осад, нерозчинний в кислоті азотній розведений.

## **СВИНЕЦЬ**

ДФУ пропонує для ідентифікації катіону свинця використовувати такі реакції:

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

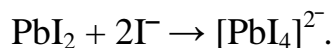
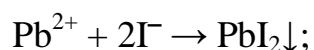


**NB!** Слід відзначити, що свинцю хромат, на відміну від інших хроматів, не розчинний у середовищі кислоти оцтової тому саме у цьому середовищі слід проводити реакцію. У лужному середовищі осад розчинний з утворенням плюмбатів:



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.

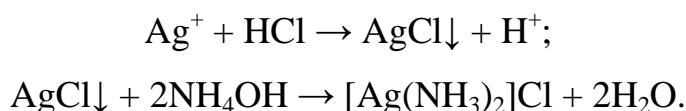
Методика: 50 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 1 мл *оцтової кислоти Р*. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії,

додають 10 мл *води Р* і 0,2 мл *калію йодиду розчину Р*: утворюється жовтий осад. Суміш кип'ятять протягом 1-2 хв; осад розчиняється. Розчину дають охолонути: знову утворюється осад у вигляді блискучих жовтих пластинок.

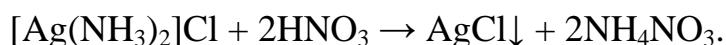
## СРІБЛО

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:



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



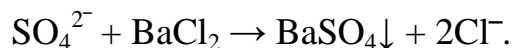
Методика: близько 10 мг випробуваної субстанції розчиняють у 10 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 10 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,3 мл хлористоводневої кислоти  $P_1$ ; утворюється білий сирнистий осад, який розчиняється при додаванні 3 мл аміаку розчину розведеного  $P_1$ .

## 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:



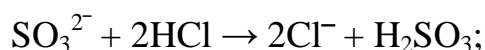
Методика:

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 Р<sub>1</sub>; 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

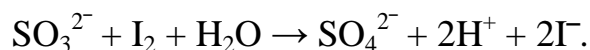
А) Ідентифікація сульфід-іонів згідно ДФУ 2 видання базується на тому, що у вільному стані сірчиста кислота не існує, вона може існувати лише у водному розчині, легко розкладаючись на сірчистий газ і воду, який виявляється за характерним різким запахом:





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

При цьому відбувається окислення сульфітів 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 сульфіту ( $\text{SO}_3^{2-}$ ), 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 ( $\text{SO}_3^{2-}$ ), додають 0,1 мл 0,05 М розчину йоду; реактив знебарвлюється.

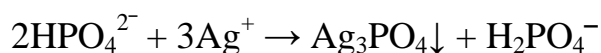
## **ФОСФАТИ (ОРТОФОСФАТИ)**

Визначаються фосфати згідно вимог ДФУ двома методами:

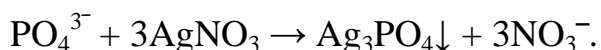
А) Реакція з розчином срібра нітрату.

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

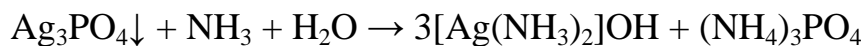
Осадження срібла нітратом проводиться з нейтральних розчинів:



або



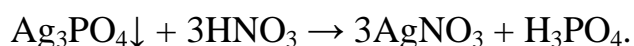
Осад срібла фосфату розчиняється в розчині аміаку (у лужному середовищі):



або



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).

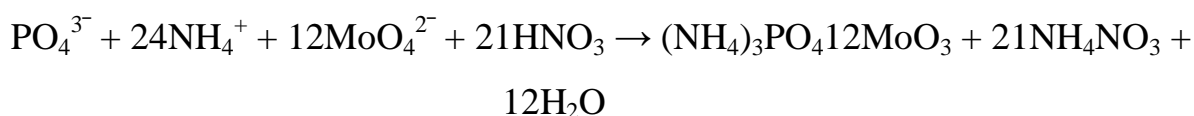
Методика: До 5 мл розчину, зазначеного в монографії, якщо необхідно, нейтралізованого, додають 5 мл *срібла нітрату розчину Р1* \ утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється при додаванні *аміаку розчину Р*.

В) Реакція з розчином молібденованадієвого реактиву.

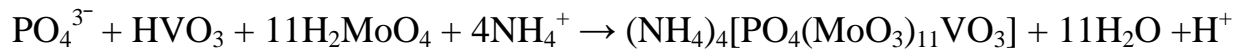
Досліджуваний розчин з молібденованадієвим реактивом утворює жовте забарвлення.

Молібденованадієвий реактив являє собою розчин амонію молібдату Р і амонію ванадату Р в кислоті азотної Р.

Забарвлення змінюється внаслідок утворення амонійної солі 12-молібдофосфорної гетерополікислоти:



Забарвлення також може змінюватися внаслідок утворення й іншого продукту:



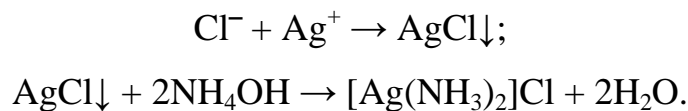
Методика: До 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл молібденованадієвого реактиву *P* і перемішують; з'являється жовте забарвлення.

## ХЛОРИДИ

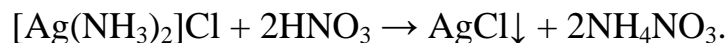
Хлорид-аніон згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Реакція з розчином срібла нітрату.

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



При подальшому додаванні кислоти:



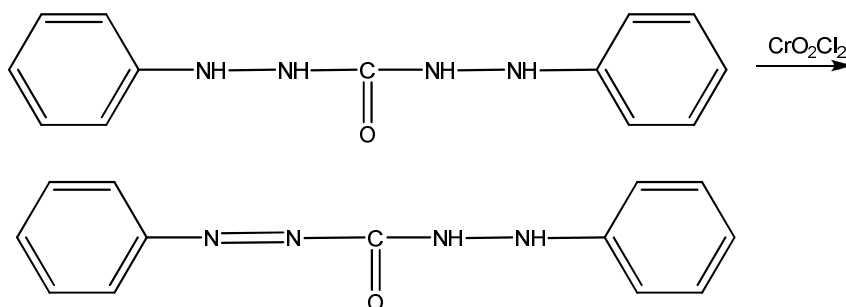
**NB!** Реакцію проводять в азотнокислому середовищі через можливість присутності у воді вуглекислоти, яка здатна утворювати осад срібла карбонату ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ) білого кольору. У лужному середовищі утворюється срібла гідроксид ( $\text{AgOH}$ ), потім срібла оксид ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ). Інші кислоти не застосовують, так як вони можуть давати осад (наприклад,  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ).

Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг хлориду ( $\text{Cl}^-$ ), розчиняють у 2 мл води *P*. Одержаний розчин або 2 мл розчину,

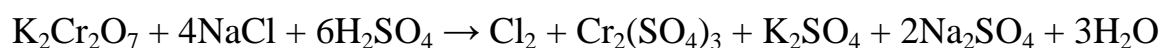
зазначеного в монографії, підкислюють *азотною кислотою розведеною P*, додають 0,4 мл *срібла нітрату розчину P<sub>1</sub>*, перемішують і відстоюють; утворюється білий сирнистий осад, який центрифугують і промивають трьома порціями *води P* по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була цілком прозорою. Осад суспендують у 2 мл *води P* і додають 1.5 мл *аміаку розчину P*, осад швидко розчиняється; допускається наявність декількох крупних частинок, які розчиняються повільно.

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

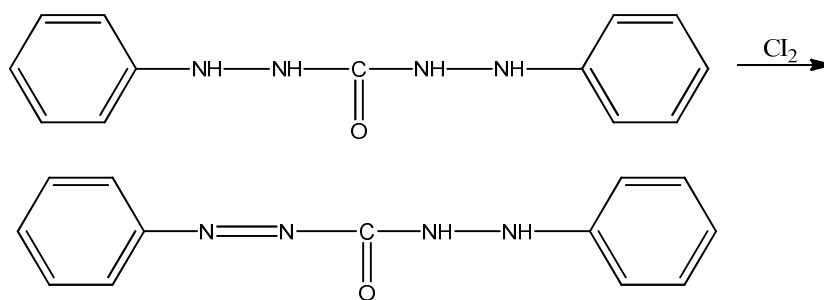
В ході реакції утворюється хлорид хромилу, пари якого, стикаючись з фільтрувальним папером, просоченим розчином дифенілкарбазиду (безбарвний) окислюють його до дифенілкарбазона, який має забарвлення і папір забарвлюється у фіолетово-червоний колір:



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:





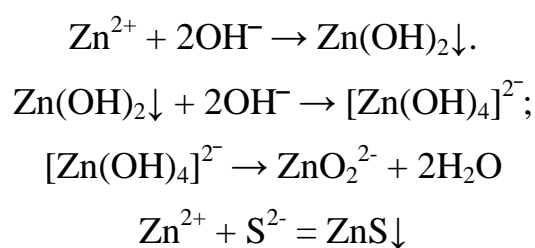


Методика: Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 15 мг хлориду (СГ), або кількість, зазначену в монографії, поміщають у пробірку, додають 0,2 г *калію дихромату Р* і 1 мл *сірчаної кислоти Р*. Біля вхідного отвору пробірки помішають фільтрувальний папір, просякнутий *розчином дифенілкарбазиду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

## ЦИНК

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

А) З розчином натрію сульфіді, 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 ( $\text{ZnO}_2^{2-}$ ) і при додаванні розчину натрію сульфіді - утворюється білий пластівчастий осад цинку сульфіді:

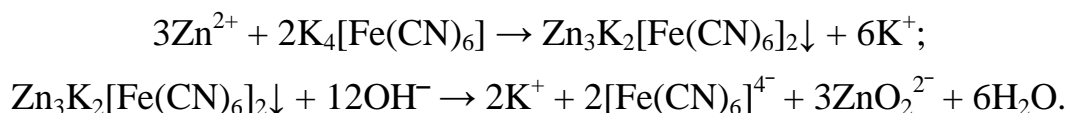


чи



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  $\text{Zn}^{2+}$ , додають 0,5 мл *калію фероціаніду розчину P*: утворюється білий осад, нерозчинний у *хлористоводневій кислоті розведеної P*.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМШОК

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 фармакопесєю:

- 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 випробуваним 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 високоефективна рідинна хроматографія. Найбільш часто використовуваними методами є метод речовин - свідків і метод відносних утримуваль. У першому випадку безпосередньо після аналізу лікарських речовини, 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.

## **АМОНІЮ 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.

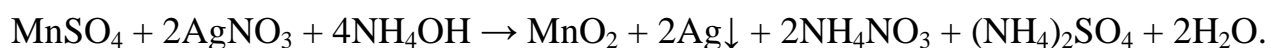
Як еталон використовують розчин, одержаний додаванням до 10 мл амонію еталонного розчину ( 1 ppm  $\text{NH}_4^+$ ) Р 5 мл води Р і 0,3 мл калію тетраїодмеркурату лужного розчину Р. Пробірки закривають.

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 40°C.

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  $\text{NH}_4^+$ ).

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 40<sup>0</sup>С протягом 30 хв.

Паралельно за цих самих умов готують еталон. До зазначеної в монографії кількості амонію еталонного розчину (1 ppm NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) Р додають 1 мл води Р, 0,30 г магнію оксиду важкого Р і далі роблять, як з випробуванням розчином.

Якщо у випробуванні з випробуванням 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 тетраїодмеркурату лужного розчину Р.

Як еталон використовують суміш 10 мл еталонного розчину амонію (1 ppm NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 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 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  $\text{NH}_4^+$  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.

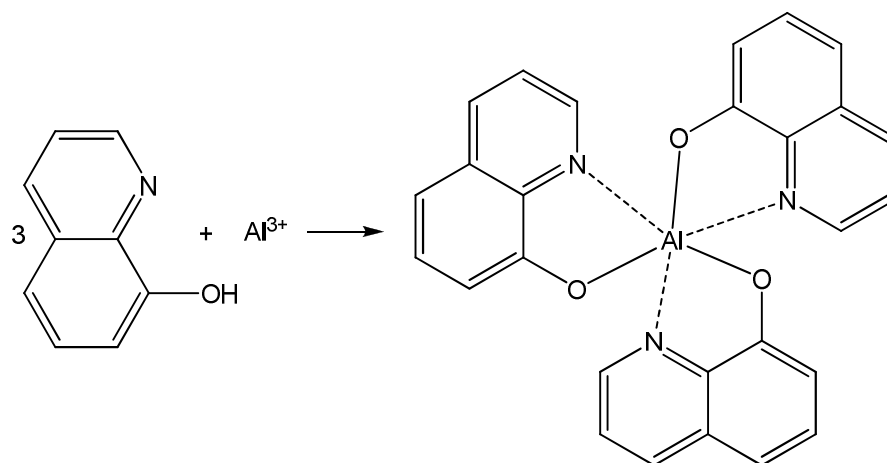
Методика: кількість випробуваної речовини, зазначену в монографії, поміщають в пробірку, розчиняють у 10 мл води Р, додають 2 краплі натрію гідроксиду розведеного розчину Р і 3 мл розчину 200 г/л калію-натрію тартрату Р. Ретельно перемішують, доводять об'єм розчину водою Р до 15 мл і додають 0,3 мл калію 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  $\text{NH}_4^+$ ) 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 флюоресценцією). Так як гідроксихінолін не розчиняється у воді, то використовують його хлороформний розчин:



Методика: розчин, зазначений в монографії, поміщають у ділительну 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.

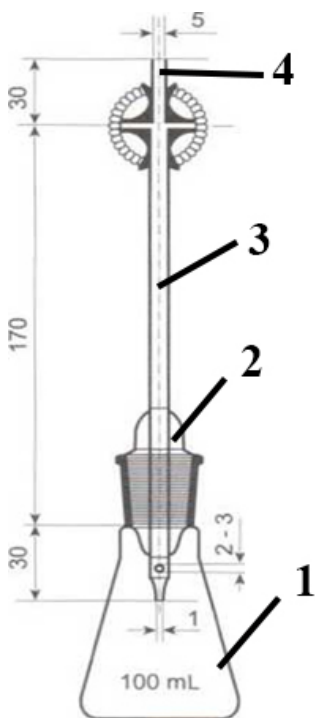
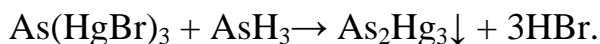
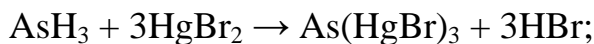
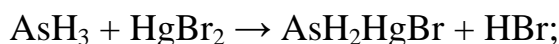
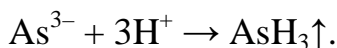
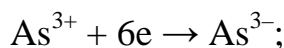
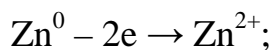
Вимірюють інтенсивність флуоресценції (2.2.21) випробовуваного розчину ( $I_1$ ), еталона ( $I_2$ ) і холостого розчину ( $I_3$ ), використовуючи збуджуваче випромінювання за довжини хвилі 392 нм і вторинний фільтр із смугою пропускання, що має максимум за довжини хвилі 518 нм, або монохроматор, установлений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

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

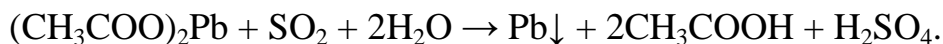
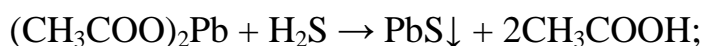
## АРСЕН (МИШ'ЯК)

### Метод А

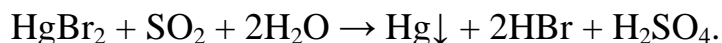
Хімічна сутність методу полягає у відновленні сполук миш'яку (що міститься у випробуваному препараті) цинком в кислому середовищі до арсину ( $\text{AsH}_3$ ), який при взаємодії з ртуті диброміду утворює миш'яковисту ртуть. Реакція проходить поетапно, через утворення забарвлених комплексних сполук:



Арсин проходить через шар вати, змоченої свинцю ацетатом, який зв'язує відновники ( $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{SO}_2$ ):



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



Сірководень може утворити ртуті дисульфід:

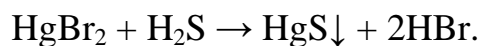


Рисунок 1. Прилад для випробування на гранично допустимий вміст арсену (метод А).  
Розміри зазначені в міліметрах

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).

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

Зазначену в монографії кількість випробовуваної речовини поміщають у конічну колбу і розчиняють у 25 мл *води P*, або зазначений в монографії об'єм випробовуваного розчину поміщають 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 поміщають у водяну баню, температура якої підтримується такою, щоб забезпечити рівномірне виділення газу.

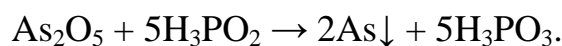
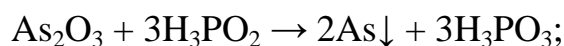
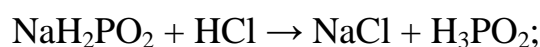
Паралельно за цих самих умов проводять випробування з еталоном, що складається з 1 мл *арсену еталонного розчину* (1 ppm As) *P* і 24 мл *води P*.

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 сульфіди і сульфіти, 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, поміщають у пробірку, що містить 4 мл *хлористоводневої кислоти Р* і близько 5 мг *калію йодиду Р*, і додають 3 мл *гіпофосфіту реактиву Р*. 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) Р*.

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

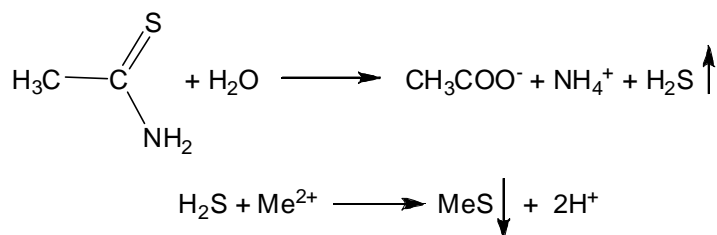
Температура водяної бані не має перевищувати 40 °С.

## ВАЖКІ МЕТАЛИ

Згідно ДФУ у методах, описаних нижче, необхідно використовувати *тіоацетамідний реактив Р*. Як альтернатива звичайно підходить *натрію сульфід* розчин Р1 (0,1 мл). Оскільки випробування, описані в монографіях, були розроблені з використанням *тіоацетамідного реактиву Р*, то, якщо замість нього використовується *натрію сульфід Р*, 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 недейсним, 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 Р* 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 мінімальною 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 ppm або 2 ppm Pb), як зазначено в монографії, і 2 мл зазначеного розчину випробовуваної субстанції в органічному розчиннику. Готують свинцю еталонний розчин (1 ppm або 2 ppm Pb) шляхом розведення *свинцю еталонного розчину (100 ppm Pb) Р* розчинником, використовуваним для розчинення випробовуваної субстанції.

*Холостий розчин.* Змішують 10 мл розчинника, використуваного 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 (10ррт РЬ) 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 РЬ) Р, зазначений при приготуванні розчину порівняння, і висушують у сушильній шафі при температурі від 100°C 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.

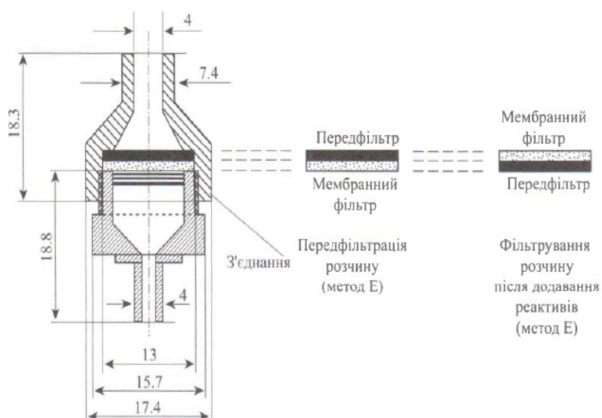


Рис. 2. Пристрій для визначення домішки важких металів за методом Е.

### **Метод Е**

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 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, одержаної 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 суміші 8 мл сірчаної кислоти P і 10 мл азотної кислоти P, щоб ретельно змочити випробовувану субстанцію; якщо випробовувана субстанція є рідиною, додають декілька мілілітрів суміші 8 мл сірчаної кислоти P і 10 мл азотної кислоти P. 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 P і нагрівають знову до потемніння розчину. Продовжують нагрівання, послідовно порціями додаючи азотну кислоту P, поки розчин не перестане темніти, потім сильно нагрівають до появи щільної білої пари. Охолоджують, обережно додають 5 мл *води P*, 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 P* і визначають забарвлення розчину. Якщо розчин має жовте забарвлення, додають краплинами 1 мл *водню пероксиду розчину концентрованого P* 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 P* і 1 мл *розчину водню пероксиду концентрованого P* до знебарвлення розчину. Охолоджують, обережно розводять розчин *водою P* 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 PI*, 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 ppm РБ) Р*.

*Контрольний розчин*. Готують таким самим чином, як і випробовуваний розчин, додаючи до випробовуваної субстанції об'єм *свинцю еталонного розчину (10 ppm РБ) 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 в 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 Р*, 3.3 мл *азотної кислоти Р* і 2.0 мл *водню пероксиду розчину концентрованого Р*. 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 РЬ) Р* замість випробовуваної субстанції.

*Контрольний розчин.* Готують таким самим чином, як і випробовуваний розчин, додаючи до випробовуваної субстанції об'єм *свинцю еталонного розчину (10 ppm РЬ) Р*, 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 кожну колбу 2.0 мл *водню пероксиду розчину концентрованого Р* 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 індикактор, 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 Pb) P 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 P*. 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 P*. 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.

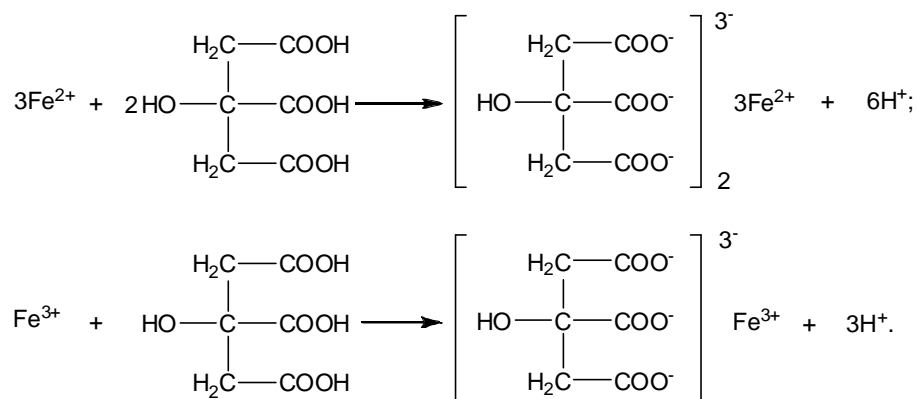
*Придатність системи:* пляма на фільтрі, одержана для розчину порівняння, повинна мати коричнювато-чорне забарвлення при порівнянні з плямою, одержаною для холостого розчину.

*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.

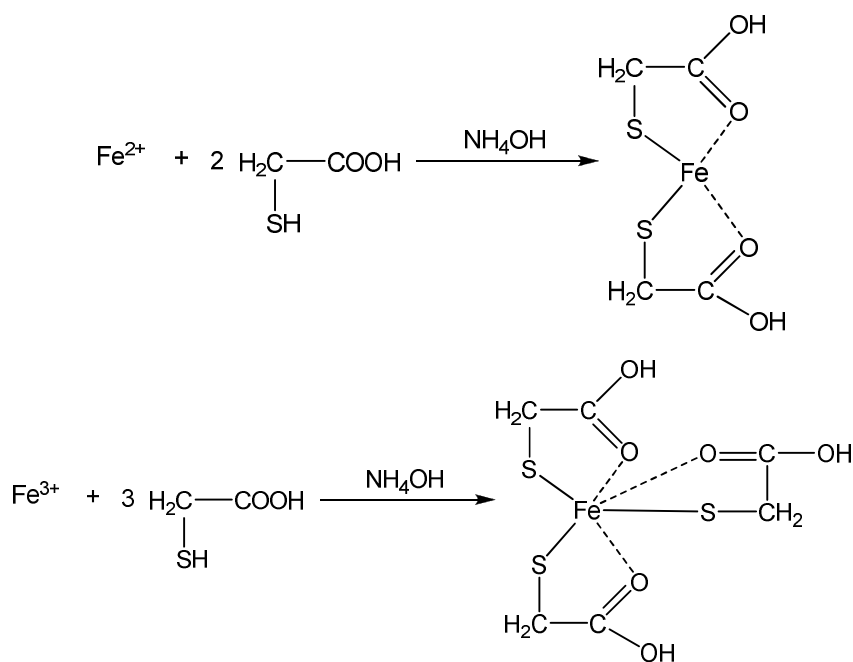
## **ЗАЛІЗО**

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:



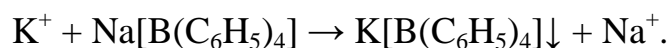
Методика: кількість випробуваної речовини, зазначену в монографії, розчиняють у воді Р, доводять об'єм розчину водою Р до 10 мл і перемішують або використовують 10 мл розчину, зазначеного в монографії. Додають 2 мл розчину 200 г/л лимонної кислоти Р і 0,1 мл тіогліколевої кислоти Р. Перемішують, підлужують аміаку розчином Р, доводять об'єм розчину водою Р до 20 мл.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи 10 мл заліза (Ш) еталонного розчину (1ppm Fe) Р.

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

## КАЛІЙ

За допомогою розчину натрію тетрафенілборату згідно ДФУ визначається домішка йонів калію при чому спостерігається поява опалесценції або білої каламуті:



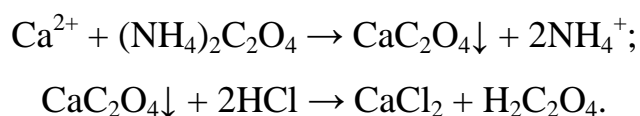
Методика: до 10 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л *натрію тетрафенілборату* Р.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 10 мл розчину випробовуваної речовини суміш 5 мл *калію еталонного розчину* (20ppm K) Р і 5 мл *води* Р.

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

## КАЛЬЦІЙ

Для визначення домішки кальцію згідно ДФУ використовують реакцію з реактивом амонію оксалату в результаті чого утворюється білий дрібнокристалічний осад або біла каламуть, яка нерозчинна у кислоті оцтовій, але розчинна в мінеральних кислотах:



Треба пам'ятати, що ДФУ регламентує приготування всіх розчинів, які необхідні у даному випробуванні, проводити з використанням води дистильованої Р. Особливістю визначення даної домішки є те, що як у досліджуваній, так і в еталонній розчині додається деяка кількість еталонного розчину  $\text{Ca}^{2+}$  більшої концентрації.

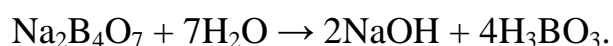
Методика: до 0,2 мл кальцію еталонного розчину спиртового (100 ppm Ca) Р додають 1 мл амонію оксалату розчину Р. Через 1 хв додають суміш 1 мл оцтової кислоти розведеної Р 15 мл зазначеного в монографії розчину або розчину, що містить зазначену в монографії кількість випробовуваної речовини, і струшують.

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

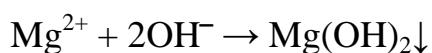
Через 15 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталона.

## МАГНІЙ

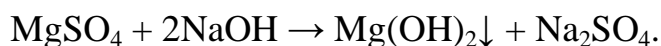
Іони магнію згідно ДФУ визначають з реактивом гідроксихінолін. Реакція комплексоутворення відбувається при рН=8,8-9,2, що досягається збільшенням динатрію тетраборату, який гідролізується з утворенням луку і кислоти:



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:

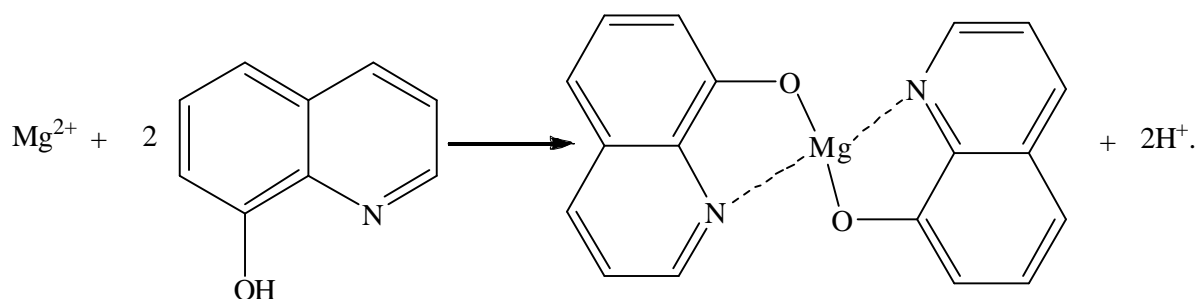


або



ДФУ вимагає визначати рН випробуваного розчину і при необхідності доводити його до нейтрального, додаючи хлористоводневу кислоту розведену або натрію гідроксид. Досягнувши необхідного рН 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 рН розчину до 10,5-11,5 до водного досліджуваного шару додають органічні основи (триетаноламін Р і бутиламіну Р), а потім додають гідроксихінолін Р 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 Р. Визначають рН розчину, якщо необхідно доводять до рН 8,8-9,2, використовуючи хлористоводневу кислоту розведену Р або натрію гідроксиду розчин розведений Р. Розчин поміщають у ділильну лійку, струшують протягом 1 хв з двома порціями, по 5 мл кожна, розчину 1 г/л гідроксихіноліну Р в хлороформі Р, залишають до розшарування і відкидають органічний шар. До водного шару додають 0,4 мл бутиламіну Р і 0,1 мл триетаноламіну Р. Визначають рН розчину і, якщо необхідно, доводять до рН 10,5-11,5. Додають 4 мл розчину 1

г/л гідроксихіноліну 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.

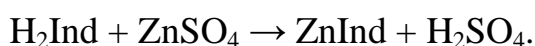
Забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

## **МАГНІЙ І ЛУЖНОЗЕМЕЛЬНІ МЕТАЛИ**

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

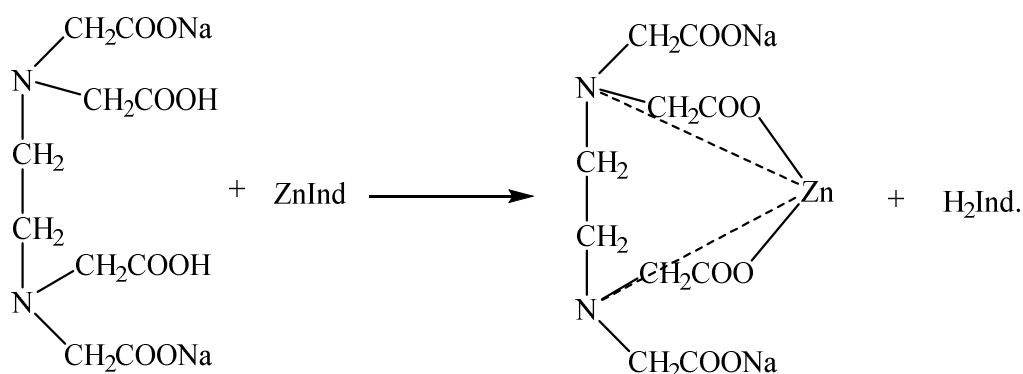
Випробування на граничний вміст магнію і лужноземельних металів ґрунтується на утворенні забарвлених продуктів при взаємодії їх з металоіндикаторами. Слід пам'ятати, що комплексні сполуки металів з індикатором протравним чорним (еріохром чорний) відрізняються від забарвлення самого індикатора при даному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

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

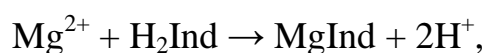


При титруванні розчином натрію едетату комплекс руйнується і звільнюється вільний індикатор (синій колір):

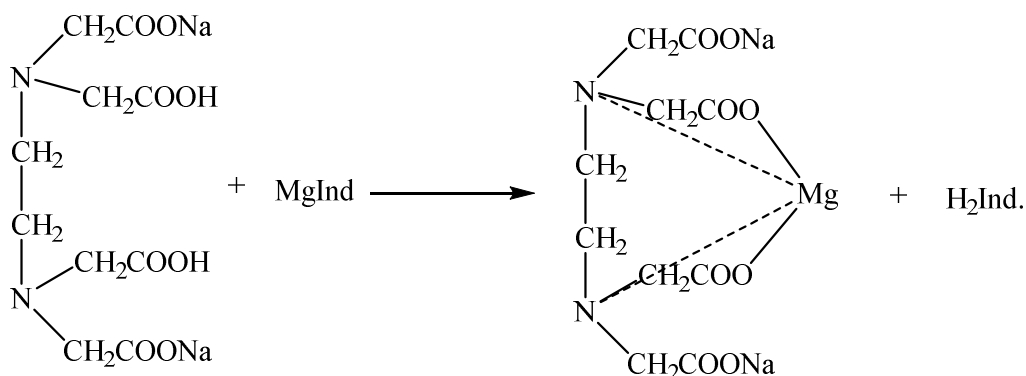




Якщо у випробуваному розчині присутні іони магнію і лужноземельних металів, то при його додаванні до вищезазначеного розчину колір індикатора змінюється:



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.

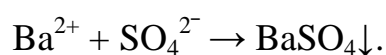
Методика: до 200 мл *води Р* додають 0,1 г *гідроксиламіну гідрохлориду Р*, 10 мл *буферного розчину амонію хлориду рН 10,0 Р*, 1 мл 0,1 М розчину *цинку сульфату* і близько 15 мг *протравного чорного індикаторної суміші 11 Р*. Нагрівають до температури близько 40 °С. Одержаний розчин титрують 0,01М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

речовини, розчинену 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, тіосульфат-іон. Однак, всі ці осади, крім барію сульфату, розчинні у кислоті оцтовій. 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  $\text{SO}_4$  *Р1*) 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  $\text{SO}_4$ ) *Р*.

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

## ФТОРИДИ

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

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).

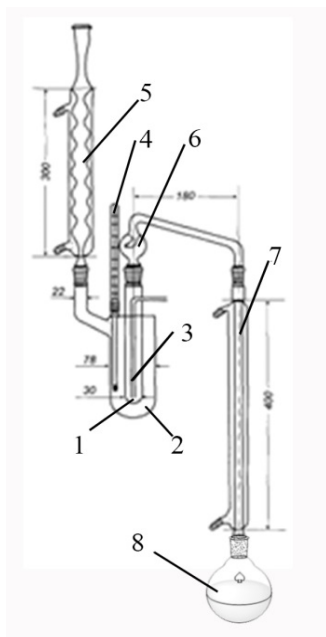
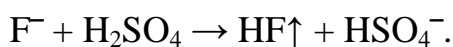


Рис. 3. Прибор для випробування на фториди

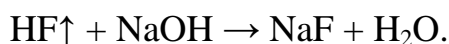
Випробувану речовину, пісок і кислоту сірчану поміщають у внутрішню пробірку приладу:



Пісок необхідний для запобігання взаємодії кислоти фтористоводневої зі склом приладу.

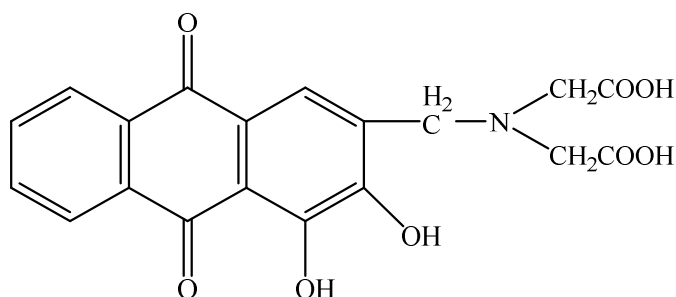
Використання тетрахлоретану, як теплоносія (Т. кип. 146<sup>0</sup>С), забезпечує перегонку з перегрітою водяною парою і не допускає збільшення обсягу розчину в пробірці під час відгону.

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 випробуваного розчину і реактив кислоти амінометилалізариндіоцтової, що

складається з ацетону, ацетатного буферного розчину, алізаринкомплексона і церію (III) нітрату:



Через 20 хвилин синє забарвлення випробуваного 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 тетрахлоретану (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).

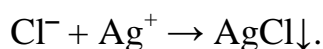
Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість випробовуваної речовини 5 мл фториду еталонного розчину (10 ppm F) Р.

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 синє забарвлення випробовуваного розчину, що з'явилося замість первісного червоного, має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

## 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 ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ) білого кольору; 2) у лужному середовищі утворюється срібла гідроксид ( $\text{AgOH}$ ), потім срібла оксид ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ); 3) інші кислоти не застосовують, так як вони можуть давати осади (наприклад,  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ); 4) хлористоводнева кислота вводить в реакційну суміш іон, що визначається:

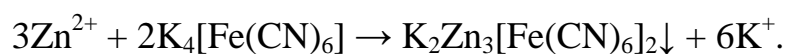


Методика: до 15 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл *азотної кислоти розведеної Р* і виливають суміш за один раз у пробірку, що містить 1 мл *срібла нітрату розчину Р2*. Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 15 мл випробовуваного розчину 10 мл *хлориду еталонного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

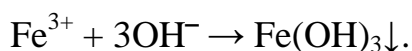
## ЦИНК

Визначення згідно ДФУ проводять з калію фeroціанідом 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 Р<sub>1</sub> і 0,2 мл розчину калію фeroціаніду Р.

Паралельно готують еталон з використанням замість випробуваного 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 випробуваного 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 Р<sub>1</sub> 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.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Щоб провести ідентифікацію іонів амонія ( $\text{NH}_4^+$ ), провізор-аналітик повинен використати наступний реактив:

- A) натрію кобальтинітрид
- B) розчин заліза(III) хлориду
- C) срібла нітрат
- D) розчин калію перманганату
- E) цинкураніацетат

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 провізором-аналітиком 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 провізором-аналітиком аптеки за допомогою:

- A) розчину натрію сульфідру
- B) кислоти хлористоводневою
- C) кислоти лимонної
- D) кислоти нітратної

Е) розчину натрію фосфату

5. Хімік ОТК фармацевтичного підприємства може підтвердити в препараті, що містить залізо(III), наявність останнього реакцією з:

- А) розчином калію фероціаніду в кислому середовищі
- В) розчином калію фероціаніду в лужному середовищі
- С) розчином калію фериціаніду в кислому середовищі
- Д) розчином амонія ацетату
- Е) розчином калію ацетату

6. Для експрес-визначення катіона заліза(II) фахівець контрольно-аналітичної лабораторії може скористатися реакцією з:

- А) розчином калію фериціаніду або амонія сульфідру
- В) розчином кобальту нітрату
- С) кислотою хлористоводневою
- Д) кислотою азотною
- Е) розчином натрію нітриту

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

- А) розчином калію фериціаніду в кислому середовищі
- В) хлористоводневою кислотою
- С) розчином нітрату кобальту
- Д) розчином калію бромідру
- Е) розчином калію йодидру

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

- А) розчину калію тіоціаната в середовищі кислоти хлористоводневої
- В) розчину калію ціанідру
- С) розчину калію йодидру в нейтральному середовищі
- Д) розчину амонія хлоридру в кислому середовищі
- Е) аміачного буферного розчину



9. При підтвердженні достовірності субстанції калію йодиду провізор-аналітик 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 сульфід у кислоті хлористоводневій
- D) розчин натрію гідрокарбонату
- E) розчин натрію гідроксиду

10. При підтвердженні достовірності таблеток калію броміду по 0,5 г провізор-аналітик 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 сульфід у
- 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

С) розчин кислоти метоксифенілоцтової

Д) розчин дифеніламіну

Е) розчин кислоти сульфатної

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

А) магnezійну суміш

В) міді сульфат

С) заліза сульфат

Д) цинку хлорид

Е) кальцію хлорид

14. Арсенат-іон в натрію арсенаті провізор-аналітик визначає з:

А) калію йодидом в кислому середовищі

В) розчином йоду

С) кислотою хлористоводневою

Д) кислотою оцтовою

Е) розчином бромю

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

А) динатрію гідрофосфат у присутності аміачного буферного розчину

В) калію хлорид

С) міді сульфат

Д) срібла нітрат

Е) натрію нітрит

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

А) калію піроантимонат (калію гексагідроксистибіат)

В) кобальту хлорид

С) міді сульфат

Д) срібла нітрат

Е) калію перманганат

17. Провізор-аналітик 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. Провізор-аналітик 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, провізору-аналітику аптеки, для ідентифікації лікарських речовин, що містять у своєму складі катіон срібла:

- A) кислота хлористоводнева
- B) кислота оцтова
- C) кислота азотна
- D) кислота сірчиста
- E) кислота азотиста

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

- A) утворення щільного осаду жовтого кольору
- B) утворення кристалічного осаду білого кольору
- C) виділення бульбашок газу
- D) виділення бурої пари

Е) посиніння досліджуваного розчину

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

- A) утворювати амальгаму міді
- B) проводити реакцію з аміаком
- C) проводити реакцію з натрію гідрофосфатом
- D) проводити реакцію з амонія тіоціонатом
- E) проводити реакцію з калію дихроматом
- F) розчином кислоти хлористоводневої

22. Провізор аналітик, проводить реакцію ідентифікації катіона з розчином лугу, при цьому осідає жовтий осад, нерозчинний в надлишку лугу:

- A) Ртуті(II)
- B) Ртуті(I)
- C) Марганцю
- D) Заліза(II)
- E) Заліза(III)

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

- A) Заліза(III)
- B) Заліза(II)
- C) Міді
- D) Цинку
- E) 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:

- A) Вісмуту
- B) Ртуті(III)
- C) Свинцю
- D) 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)

Д) Хрому(III)

Е) Калію

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

А) Ртуті(II)

В) Нікелю

С) Кобальту

Д) Кадмію

Е) Міді

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

А) Синього

В) Бурого

С) Зеленого

Д) Рожевого

Е) Чорного

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

А) Жовтого кольору

В) Червоного кольору

С) Синього кольору

Д) Зеленого кольору

Е) 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 відчувають 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 розбавленого розчину 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, провізор-аналітик 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. Провізор-аналітик 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 провізор-аналітик 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) сульфід-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. Провізор-аналітик 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

Е) карбонати і гідрокарбонати

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

- А) осад жовтого кольору
- В) виділення бульбашок газу
- С) осад білого кольору
- Д) осад чорного кольору
- Е) розчин жовтого кольору

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

- А) розчин срібла нітрату
- В) розчин барію хлориду
- С) розчин магнію сульфату
- Д) розчин міді сульфату
- Е) 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:

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

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

- А) розчин калію дихромату, кислоту сульфатну, хлороформ
- В) кислоту хлористоводневу, розчин свинцю ацетату, спирт метиловий

- C) розчин калію сульфїту, кислоту нїтратну, хлороформ
- D) розчин магнїю сульфату, кислоту сульфїтну, діетиловий ефір
- E) розчин калію нїтриту, кислоту оцтову, ацетон

49. Для підтвердження наявності сульфат-їона в лікарській речовині "Магнїю сульфат" провізор-аналїтик аптеки використовує наступні реактиви:

- A) розчин барїю хлориду і кислоту хлористоводневу
- B) розчин амонїю хлориду і амїак
- C) розчин срібла нїтрату і кислоту азотну
- D) розчин бензолсульфоокислоти
- E) розчин дифенїламіну

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

- A) срібла нїтрат
- B) залїза(II) хлорид
- C) натрію нїтрат
- D) барїю хлорид
- E) кобальту нїтрат

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

- A) розчином йоду
- B) розчином калію дихромату
- C) розчином калію перманганату
- D) розчином залїза(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-їонів
- B) нїтрит-їонів
- C) карбонат-їонів

D) перманганат-іонів

E) нітрат-іонів

53. При виявленні аніонів, провели реакцію з антипірином в середовищі кислоти хлористоводневій 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) антипирин 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. Провізор-аналітик, 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. Хімік 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 провізор-аналітик 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 провізор-аналітик?:

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

68. Для визначення домішки сульфат-іона в лікарській речовині провізор-аналітик 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

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

- A) розчином йоду

- В) розчином калію дихромату
- С) розчином калію перманганату
- Д) сульфомолібденовим реактивом у присутності олова(ІІ) хлориду
- Е) розчином кислоти хлористоводневої

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

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



## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 1996.- № 22, ст. 86. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
2. Питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів [Електронний ресурс] : Постанова від 10.09.2008 № 837 / Кабінет Міністрів України. - Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/837-2008-%D0%BF>

### *Базова*

3. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия в 2-х частях: изд. третье, пераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – 714 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП "Науково експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х.; 2001. – 672 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП "Науково експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х.; 2004. – Доповнення 1 – 2004 - 520 с.
6. Державна Фармакопея України / ДП "Науково експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х.; 2008. – Доповнення 2 – 2008 - 617 с.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х.; 2009. – Доповнення 3 – 2009 - 280 с.
8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х.; 2011. – Доповнення 4 – 2011 - 540 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», 2015. – Т. 1. – 1128 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. 2. – 724 с.

11. 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.

12. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.

13. Лекційний матеріал.

14. Туркевич М. Фармацевтична хімія / М. Туркевич, О. Владзімірська, Л. Лесик. – Вінниця : Нова книга, - 2003.

15. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О. О. Цуркан, І. В. Ніженковська, О. О. Глушаченко. – 2-е вид., переробл. і допов. – К.: ВСВ «Медицина», 2015. – 152 с.

16. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. / за заг. ред. проф. П. О. Безуглого. - Вид. 2-ге, випр., доопр. – Вінниця: Нова Книга, 2011. – 560 с.

#### *Допоміжна*

1. Анализ качества лекарственных веществ из группы галогенидов щелочных металлов : учеб.-метод. пособие / под ред. проф. И. А. Мазура. - Запорожье, 2004.

2. Анализ качества лекарственных веществ количественно определяемых методами редоксиметрии : учеб.-метод. пособие / под ред. проф. И. А. Мазура. - Запорожье, 2005.

3. Анализ качества лекарственных веществ количественно определяемых методами кислотно-основного титрования : учеб.-метод. пособие / под ред. проф. И. А. Мазура. - Запорожье, 2005. – 46 с.

4. Анализ неорганических лекарственных препаратов ртути и мышьяка : учеб.-метод. пособие / под ред. проф. И. А. Мазура. - Запорожье, 2004.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16 –е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна: Издатель Умеринков, 2012. – 1216 с.
6. Международная фармакопея 2-е издание 1981.
7. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия. – М.: - Медицина, 1976. – т. 1, 2.
8. Общие методы анализа лекарственных веществ и лекарственных препаратов/ Учебно-методическое пособие под ред. проф. Мазура И. А., изд. ЗГМУ, - Запорожье, -2003.
9. Органическая химия : учебник для студ. вузов / под общ. ред. В. П. Черних. – 2-е изд., испр. и доп. – Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007. – 776 с.:
10. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. А. П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987.
11. Фармацевтическая химия: учеб. пособ. / под ред. Арзамасцева А.П. – М.: ГЭОТАР - Мед., 2004. – 640 с.
12. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття : навч. посіб. / Л. Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К», 2010. – 384с.