

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Т.В. Панасенко, Л.О. Омелянчик, Ю.В. Карпенко

**ХІМІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЧАСТИНА 1. ХІМІЯ НЕОРГАНІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Навчальний посібник
для здобувачів ступеня вищої освіти магістра спеціальності «Хімія»
освітньо-професійної програми «Хімія»

Затверджено
вченою радою ЗНУ
Протокол від

Запоріжжя
2023

Панасенко Т.В., Омелянчик Л.О., Карпенко Ю.В. Хімія лікарських засобів. Частина 1. Хімія неорганічних лікарських засобів : навчальний посібник для здобувачів ступеня вищої освіти магістра спеціальності «Хімія» освітньо-професійної програми «Хімія». Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2023. 133 с.

У навчальному посібнику відповідно до робочої програми навчальної дисципліни «Хімія лікарських засобів» подано матеріал для студентів-магістрів. Наводяться теоретичні поняття відносно хімічних процесів протікання реакцій. Для закріплення та систематизації вивченого й підтвердженого програмного матеріалу розроблено практичні завдання з кількісного аналізу та тестові завдання.

Основна увага приділяється побудові Фармакопеї, основним її положенням, детально розкриті методи аналізу неорганічних лікарських засобів згідно вимог ДФУ (2009) останнього видання.

Для здобувачів ступеня вищої освіти магістра спеціальності «Хімія» за освітньо-професійною програмою «Хімія».

Рецензент

Н.П. Синяєва, кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії

Відповідальний за випуск

О. А. Бражко, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри хімії

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
1. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ	8
2. НЕОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ І ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ Д.І. МЕНДЕЛЄЄВА. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ: Na^+ , K^+ , Ag^+ ТА АНІОНІВ: Cl^- , Br^- , I^- , CO_3^{2-} , HCO_3^-	26
3. П'ЯТА І ШОСТА ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ. ПРЕПАРАТИ СПОЛУК НІТРОГЕНУ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ: NH_4^+ , As^{3+} , As^{5+} ТА АНІОНІВ: NO_3^- , NO_2^- , PO_4^{3-}	37
4. НЕОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ ІІ ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ Д.І. МЕНДЕЛЄЄВА. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ: Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ТА АНІОНІВ: SO_4^{2-} , SO_3^{2-}	45
5. ВОСЬМА ГРУПА ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНУ: Fe^{3+}	50
6. КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ. ТИТРИМЕТРИЧНІ МЕТОДИ.....	60
6.1 Методи кислотно-основного титрування	60
6.2 Методи редоксиметрії. Визначення пероксиду водню.....	70
6.3 Методи аргентометрії.....	76
6.4 Меркуриметричне визначення.....	81
6.5 Методи комплексонометрії.....	82
6.6 Метод Кельдаля.....	86
7. ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК.....	89
8. ВИЗНАЧЕННЯ ПРОЗОРОСТІ І СТУПЕНЮ КАЛАМУТНОСТІ РІДИН	116
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА.....	132

ВСТУП

Метою викладання навчальної дисципліни «Хімія лікарських засобів» є засвоєння базових знань із хімії, дослідження хімічного складу та структури неорганічних лікарських препаратів, джерела їх одержання; формування у студентів вміння на основі хімічної структури характеризувати фізичні та хімічні властивості, методи їх ідентифікації, кількісного аналізу, а також пояснювати взаємозв'язок між хімічною будовою і біологічною дією.

Основними **завданнями** вивчення дисципліни «Хімія лікарських засобів» є : опанування теоретичних знань хімії лікарських засобів; розуміння хімічних перетворень, які полягають в реакціях ідентифікації лікарських засобів, перевірки на чистоту препаратів, кількісного визначення їх вмісту.

Згідно з вимогами освітньої (освітньо-професійної, освітньо-наукової) програми студенти повинні досягти таких результатів навчання (компетентностей):

- на основі хімічної структури вміти характеризувати фізичні та хімічні властивості лікарських препаратів і лікарських речовин із груп неорганічних препаратів;
- проводити ідентифікацію лікарських речовин на основі властивостей;
- визначати кількісний склад лікарських речовин із груп неорганічних препаратів;
- давати правильну оцінку отриманим результатам і робити висновок про якість лікарських засобів;
- виходячи із особливостей хімічної структури усвідомлювати умови зберігання лікарських препаратів;
- використовувати знання і навички, одержані при вивченні курсу для вирішення теоретичних та експериментальних завдань при проходженні спеціальних дисциплін, а також в подальшій трудовій діяльності хіміка.

Навчальний посібник створено для здобувачів ступеня вищої освіти магістра спеціальності «Хімія» освітньо-професійної програми «Хімія» денної і заочної форм навчання з метою надання допомоги в освоєнні теоретичного матеріалу та набуття компетентностей хіміка в галузі контролю якості лікарських засобів.

У навчальному посібнику основна увага приділена побудові фармакопеї, основним її положенням, більш детально розкриті методи якісного аналізу неорганічних лікарських засобів, зокрема реакціям на катіони та аніони згідно вимог ДФУ останнього видання. Описані методи кількісного аналізу – що дозволяє пояснювати особливості визначення лікарських засобів, а також пропонувати і здійснювати вибір методу аналізу відповідно до вимог ДФУ та іншої аналітично-нормативної документації (АНД), а також методик контролю якості (МКК).

Наведені важливі методи досліджень лікарських засобів : випробування на граничний вміст домішок і визначення прозорості і ступеню каламутності рідин.

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

Як відомо, останнє видання доповідника Мартіна Негвера містить понад 12 тис. субстанцій – індивідуальних хімічних сполук (без урахування солей), тому цілком зрозуміло, що неможливо знати всю сукупність методів контролю їх якості. Достатньо знати реакції на катіони і аніони, та на кілька десятків функціональних груп, що становлять основу структури молекул неорганічних і органічних речовин, а також 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.

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 хімічних елементів (Сульфур, Фосфор, галогени, Бісмут, Гідраргірум, Арсену 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 окиснювачів, мінералізацію у присутності відновників та інше.

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

Правила безпеки під час роботи у хімічній лабораторії

1. Студенти зобов'язані підтримувати в чистоті й порядку постійні робочі місця. На робочому столі повинні знаходитися лише предмети, необхідні для проведення роботи. Портфелі, сумки та інші речі варто залишати у відведеному для цього місці. **Бути присутнім на заняттях і працювати дозволяється тільки в білих медичних халатах.**

2. Необхідні для дослідів реактиви знаходяться на поличках лабораторних столів, **концентровані кислоти і летючі речовини – у витяжних шафах**, звідки їх виносити **категорично забороняється**.

3. Сухі реактиви варто брати чистим шпателем або спеціальною ложечкою. Розчини наливати в пробірки у невеликій кількості (краплями).

4. Без дозволу викладача не проводити ніяких додаткових дослідів.

5. При нагріванні на дерев'яному столі під нагрівальний прилад необхідно покласти товстий прошарок азбесту.

6. Не допускати при роботі з газом проскакування полум'я в пальниках (при цьому характерний шум змінюється на свист). У таких випадках треба негайно закрити газовий кран і тільки після охолодження пальників запалювати їх знову.

7. Усі досліді з отруйними і летючими речовинами, а також випарювання проводити **тільки у витяжній шафі**. При цьому голова працюючого повинна знаходитися поза шафою.

8. Роботу з легкозаймистими речовинами проводити подалі від вогню.

9. Нагріваючи розчини в пробірці, потрібно тримати її так, щоб отвір був спрямований у протилежний бік від працюючого та його сусіда.

10. Їдкими лугами і концентрованими кислотами користуватися з обережністю, щоб уникнути хімічних опіків і ушкодження одягу.

11. Розведення **концентрованих кислот і лугів** здійснювати **нашаровуванням їх на воду**, а не навпаки.

12. Залишки концентрованих кислот і цінних матеріалів (солі аргентуму) зливати тільки в спеціально відведені для цього склянки, які знаходяться під витяжною шафою.

13. У випадку виникнення пожежі для її гасіння застосовувати вогнегасники, пісок, мокру ганчірку, ковдру грубошерстну або азбестову сітку. При спалаху розчинних у воді палих рідин (спирт, ацетон) для гасіння можна застосовувати велику кількість води; при горінні нерозчинних у воді рідин (бензин, петролейний ефір і ін.) для гасіння не можна застосовувати воду, а варто використовувати азбест, пісок, грубошерсті ковдри.

В лабораторії забороняється:

1. Працювати на несправному устаткуванні.
2. Лишати працюючі прилади без догляду.
3. Їсти їжу в лабораторіях, пити з хімічного посуду.

4. Відмірювати концентровані кислоти і луги, втягуючи їх ротом у піпетку.
5. Зберігати летючі й легкозаймисті речовини поблизу джерел тепла, відкритого вогню, працюючих приладів.
6. Ставити в термостат легкозаймисті речовини.
7. Торкатися голими руками до проводів заземленого устаткування, що може бути під напругою.

Перша допомога при нещасних випадках

При порізі рук склом необхідно, насамперед, видалити пінцетом шматочки скла з рани. Потім змастити рану спиртовим розчином йоду, прикрити шматочком марлі і вати, накласти пов'язку. Якщо кровотеча відразу не припиняється, то слід докласти шматочок кровоспинної вати. Її можна приготувати в лабораторії, змочити вату 10% -им розчином ферум хлориду або 3%-им розчином перекису водню. При сильній кровотечі, яка виникла при пораненні більш великих кровоносних судин, треба тимчасово перетягнути руку еластичним джгутом з гумової трубки, відправити хворого в травматологічний пункт.

При термічних опіках необхідно відразу змочити обпечене місце 5%-им розчином таніну в 40%-ому етиловому спирті. Краще накласти невеликий компрес з вати або марлі, змоченою цим розчином.

При хімічних опіках кислотами промивають уражену ділянку водою, а потім 1-2%-им розчином питної соди. Можна накласти компрес з вати або марлі, змочений розчином соди.

При опіках лугами промивають уражену ділянку водою, а потім 1%-им розчином оцтової або лимонної кислот, можна накласти компрес.

Якщо кислота або луг потрапили в око, то його слід ретельно промити водою, а потім відповідно 2%-им розчином соди або борної кислоти.

При опіках шкіри бромом слід швидко змити його великою кількістю спирту і змастити уражене місце маззю від опіків.

При опіках фенолом слід розтирати побілілу ділянку шкіри гліцерином, поки не відновиться нормальний колір шкіри. Потім промити уражену ділянку водою і накласти компрес з вати, змоченої гліцерином.

При опіках гарячими органічними розчинниками необхідно промити обпечене місце, найчастіше етиловим спиртом, потім водою.

У разі отруєння хлором, бромом, нітроген оксидами, слід тривало вдихати пари нашатирного спирту, потім вийти на свіже повітря і випити молока.

При сильних опіках, порізах і отруєннях після надання долікарської допомоги потерпілого слід негайно відправити до медичного закладу.

Перев'язувальний матеріал та лікарські засоби завжди повинні знаходитися в аптечці.

1. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ.

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

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

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

Складовою частиною фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз.

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

Об'єктами, що вивчає фармакопейний аналіз 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 "inbulk"; 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 другий частини першої статті 2 у редакції Закону 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 "inbulk" – будь-який лікарський засіб, призначений для виробництва готового лікарського засобу, який пройшов усі стадії технологічного процесу, крім стадії фасування та/або кінцевого пакування і маркування (частину другу статті 2 доповнено абзацом шістнадцятим згідно із Законом України від 04.07.2012 р. N 5038-VI)

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

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.

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, тощо)). 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 (далі – ЄФ) 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.

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 відхилятися 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 ± 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 розчиненням 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 переважаючи 100°C (або іншу зазначену температуру).

Висушування і прожарювання до постійної маси. Результати двох послідовних зважувань повинні відрізнятися не більше ніж на 0,5 мг; інтервал часу між двома зважуваннями визначається властивостями і кількістю висушуваного 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°C ;
- в холодильнику – від 2°C від 8°C ;
- в холодному або прохолодному місці – від 8°C до 15°C ;
- при кімнатній температурі – від 15°C до 25°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 контейнерах 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 бруто;
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 (агрегатний 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: окиснення, відновлення, осадження, гідроліз. Тому в розділі опис вказуються можливі зміни.

Розчинність (табл. 1). Для вказівки розчинності в даному підрозділі використовуються описові терміни, які в температурному інтервалі від 15°C до 25°C мають наступне значення:

Таблиця 1 – Розчинність сполук

<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 : 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 чи 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 зазначати 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 субстанції 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 передувє 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

ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕННЯ І МЕТОДИ ЇЇ ВИЗНАЧЕННЯ (ДФУ)

Температура плавлення – це важлива фізична константа, що приводиться в ДФУ і дозволяє підтвердити *тотожність досліджуваної лікарської речовини і ступінь його чистоти*. Наявність домішок, як правило, знижує температуру плавлення. До низькоплавких лікарських засобів відноситься, наприклад, хлоралгідрат (49-55 °C), а новокаїн має температуру плавлення в межах 154-156 °C (табл. 2).

Таблиця 2 – Значення температури плавлення для деяких речовин

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

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

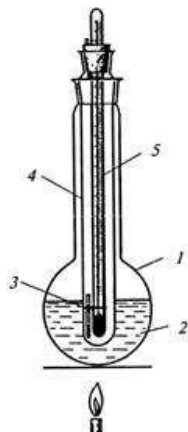
Отже, інтервал температури плавлення – це інтервал температур між початком і кінцем плавлення.

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

У залежності від фізичних властивостей визначення температури плавлення лікарських речовин проводять різними методами: капілярним;

відкритим капілярним; методом миттєвого плавлення; визначення температури краплепадіння.

Капілярний метод



Прилад для визначення температури плавлення

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

Прилад для визначення температури плавлення цим методом складається з таких частин (Рис. 1).

1. Круглодонна колба з термостійкого скла ємністю 100–150 мл з довгою шийкою, у яку на $\frac{3}{4}$ об'єму наливають рідину, що служить як нагрівач.

2. рідина, що служить як нагрівач (залежить від $t^{\text{опл.}}$ речовини): нижче 80 °С – вода очищена; від 80° до 260° – конц. H_2SO_4 , вазелінова або силіконова олія; від 260° до 325° – суміш 7 частин H_2SO_4 і 3 частини K_2SO_4 . Згідно ДФУ, при t° пл. вище 260 ° використовують вазелінову або силіконову олію.

3. Капілярна трубка з безлужного скла діаметром від 0,9 мм до 1,1 мм і товщиною стінок від 0,1 мм до 0,15 мм.

У цю капілярну трубку, що запаяна з одного кінця, вносять досліджувану речовину й ущільнюють його так (кидають запаяним кінцем униз кілька разів у скляній трубці довжиною приблизно 1 м, що коштує на твердій поверхні), щоб одержати ущільнений стовпчик речовини висотою 4–6 мм.

Капіляр з речовиною прикріплюють до термометра гумовим кільцем або тонким дротом так, щоб його запаяний кінець був на рівні центра кульки термометра.

4. Пробірка з термостійкого скла, що встановлюється в колбу так, щоб не досягала до дна колби.

5. Ртутний термометр із ціною розподілу 0,5 °С, що вставляють у внутрішню пробірку, закріплену в пробці.

Джерело нагрівання (газовий пальник, електричний нагрівач).

Методика визначення

1. У круглодонну колбу наливають на $\frac{3}{4}$ обсягу рідина-нагрівач.

2. Досліджувану речовину тонко роздрібнюють на порошок, сушать у вакуумі над силікагелем безводним протягом 24 годин і наповняють капіляр по описаній вище методиці до одержання щільного стовпчика висотою 4–6 мм.

3. Підвищують температуру нагрівача до температури, що приблизно на 10 °С нижче передбачуваної t° пл., а потім продовжують нагрівання зі швидкістю приблизно 1 °С за 1 хвилину.

4. Якщо температура досягне значення на $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ нижче передбачуваної t° пл., капіляр з речовиною прикріплюють до термометра (див. вище) і відзначають діапазон плавлення – інтервал температур між *початком плавлення* – появою першої краплі рідини і *кінцем плавлення* (температурою плавлення) – повним переходом речовини в рідкий стан (коли остання частка твердої речовини перейде в рідкий стан).

Відкритий капілярний метод

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

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

Прикріплюють капіляри по черзі по одному до термометра з ціною поділки $0,2^{\circ}\text{C}$ так, щоб речовина знаходилася поблизу від кульки термометра.

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

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

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

Метод миттєвого плавлення

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

Методика визначення. Блок швидко рівномірно нагрівають до температури на $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ нижче передбачуваної t° пл., а потім продовжують нагрівання зі швидкістю приблизно $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 1 хвилину. Кілька кристалів тонко роздрібненого на порошок досліджуваної речовини, попередньо висушеного над безводним силікагелем протягом 24 годин кидають через рівні проміжки

часу на поверхню блоку поблизу кульки термометра, очищаючи поверхню після кожного іспиту.

Записують температуру t_1 °, при якій *речовина миттєво плавиться при контакті з металом*. Припиняють нагрівання і записують температуру t_2 °, при якій *речовина перестає миттєво плавитися при зіткненні з металом*.

Температуру плавлення обчислюють як середнє з отриманих експериментальних даних по формулі:

$$t_{\text{пл}}^0 = \frac{t_1^0 + t_2^0}{2}.$$

Інструментальний метод

У даній статті описується вимірювання температури плавлення капілярним методом з використанням інструментальної методики визначення.

Прилад. За принципом роботи є 2 конструкції приладу:

— Спосіб А: визначення за світлом, що пройшло через капілярну трубку, заповнену зразком;

— Спосіб В: визначення за світлом, відбитим від зразка в капілярній трубці.

В обох способах капілярна трубка розташована в корпусі порожнистого металевго блока, з електропідігрівом і контролем температури за допомогою температурного датчика, розташованого в іншому металевому блоці. Нагрівачий елемент здатний підтримувати попередньо задану температуру в блоку нагрівання з точністю (± 0.1) °С і проводити поступове нагрівання з постійною швидкістю 1 °С/хв після початкового ізотермічного періоду.

У способі А промінь світла світить через горизонтальну щілину і проходить крізь капілярну трубку.

У кінці циліндричної щілини випромінювання детектується сенсором.

У способі В промінь світла освітлює капілярну трубку спереду і сенсором реєструється його відбиття.

Деякі прилади дозволяють визначення температури плавлення візуально.

Початкове значення температури, за якої буде одержаний перший сигнал сенсора, визначають як початок плавлення; і температуру, за якої сигнал сенсора уривається, визначають як кінець плавлення або температуру плавлення.

Використовують скляні капілярні трубки, відкриті з одного кінця, близько 100 мм завдовжки, зі зовнішнім діаметром від 1,3 мм до 1,5 мм і внутрішнім діаметром від 0,8 мм до 1,3 мм. Товщина стінок трубок має бути від 0,1 мм до 0,3 мм.

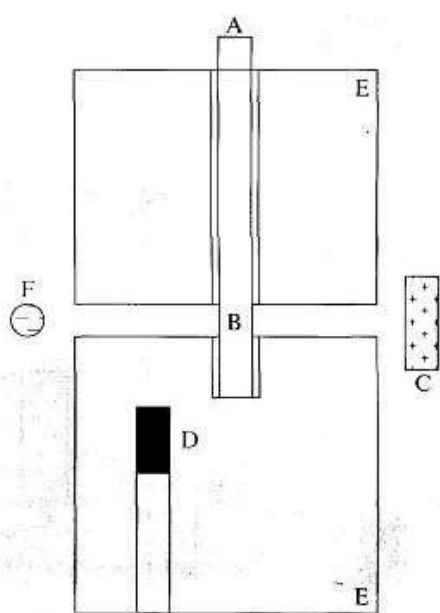
Деякі прилади дозволяють визначати температуру плавлення в більше, ніж в 1 капілярній трубці.

Методика

Випробовувану субстанцію, заздалегідь оброблену, як зазначено в окремій статті, поміщають у капілярну трубку в кількості, достатній для формування щільного стовпчика заввишки близько 4 мм. Трубку залишають на певний час при температурі, зазначеній в окремій статті.

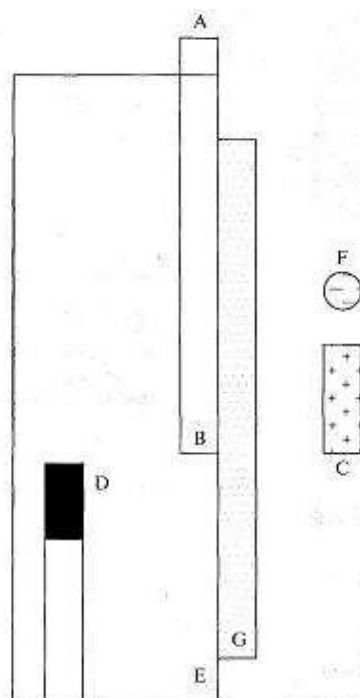
Далі роблять як описано нижче або відповідно до інструкції виробника приладу. Підвищують температуру блока нагрівання доти, поки температура не стане на 5 °С нижчою за передбачувану температуру плавлення.

Капілярну трубку поміщають у блок нагрівання запаяним кінцем вниз.



A. Скляна капілярна трубка;
B. Зразок;
C. Фотосенсор;
D. Температурний датчик;
E. Блок нагрівання;
F. Джерело світла

Спосіб – пропускання



A. Скляна капілярна трубка;
B. Зразок;
C. Датчик зображення;
D. Температурний датчик;
E. Блок нагрівання;
F. Джерело світла
G. Прозора пластина

Спосіб В – відбиття.

Включають нагрів з програмованим підвищенням температури. Коли субстанція почне плавитися, змінюється її зовнішній вигляд у капілярній трубці. У результаті, значення температур блока нагрівання автоматично реєструються відповідно до змін сигналу фотосенсора, який безпосередньо залежать від пропускання світла (спосіб А) або відбиття (спосіб В,).

Проводять випробування на двох зразках і розраховують середнє значення результатів з визначень для кожного зразка.

Калібрування

Періодично проводять перевірку температурної шкали приладу шляхом вимірювання температури плавлення сертифікованих стандартних матеріалів.

Використовують капілярні трубки, що мають такі самі розміри, як і для визначення температури плавлення (див. розділ «Прилад»).

Готують 3 капілярні трубки як мінімум для 2 сертифікованих стандартних матеріалів. Проводять випробування і розраховують середнє значення із 3 визначень для кожного матеріалу.

При виборі сертифікованих стандартних матеріалів для калібрування слід звертати увагу на те, щоб значення передбачуваної температури плавлення випробуваної(их) субстанції(ій) знаходилися в всередині діапазону калібрування приладу.

Придатність системи

Додатково до калібрування перед вимірюваннями проводять верифікацію, використовуючи підхожий сертифікований матеріал, значення температури плавлення якого близьке до передбачуваної температури плавлення випробуваної субстанції.

Готують 3 капілярних трубки. Проводять випробування і розраховують середнє значення для 3 визначень.

Середнє значення має знаходитися в допустимих межах, наведених у сертифікаті, що додається до сертифікованого стандартного матеріалу.

Національним доповненням є те, що додатково до калібрування перед вимірюваннями проводять верифікацію, використовуючи підхожий сертифікований матеріал, значення температури плавлення якого близьке до передбачуваної температури плавлення випробуваної субстанції і знаходиться всередині діапазону калібрування приладу.

2. НЕОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ І ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ Д.І. МЕНДЕЛЄЄВА. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ: Na^+ , K^+ , Ag^+ ТА АНІОНІВ: Cl^- , Br^- , I^- , CO_3^{2-} , HCO_3^-

До лужних металів належать 6 елементів: натрій, калій рубідій, цезій і францій.

Сполуки рубідію, цезію і францію не використовують як лікарські засоби. Францій – радіоактивний елемент з малим періодом піврозпаду.

Як лікарські засоби використовують сполуки натрію, а саме: натрію хлорид, натрію бромід, натрію йодид, натрію гідрокарбонат, натрію сульфат, натрію тіосульфат, натрію нітрит; сполуки калію: калію хлорид, калію бромід, калію йодид. Фармакологічна активність препаратів натрію і калію залежить від наявних аніонів. Слід відзначити, що солі калію більш токсичні, ніж аналогічні солі натрію.

До підгрупи Купрум належать такі елементи: купрум, аргентум і аурум. Як лікарські засоби використовують сполуки купрум(II), котрі проявляють антисептичні та вяжучі засоби. Сполуки аргентум(I) застосовують як вяжучі, антисептичні і протизапальні засоби.

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, летучість 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:

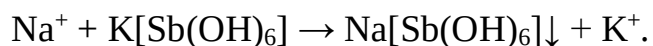
- ідентифікація неорганічних лікарських речовин;
- ідентифікація органічних лікарських речовин;
- ідентифікація елементоорганічних лікарських речовин.

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

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.

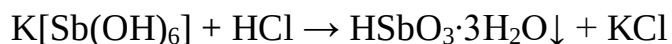
НАТРІЙ (Na⁺)

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

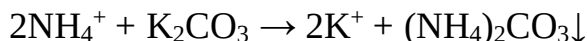


При нагріванні досліджуваного розчину з калію піроантимонатом може вийти пересичений розчин, тому, для створення центру кристалізації розчин охолоджують у крижаній воді і потирають стінки пробірки скляною паличкою.

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

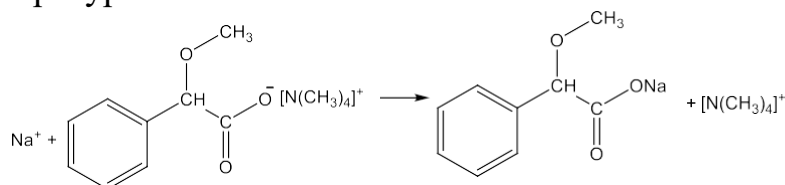


Для видалення іонів NH_4^+ , які заважають визначенню, досліджуваний розчин попередньо нагрівають з розчином калію карбонату до кипіння (одночасно створюється лужна реакція середовища):



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

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



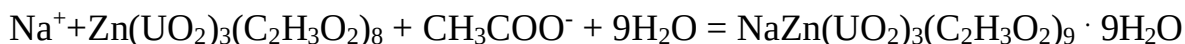
Підтвердженням утворення осаду натрієвої солі метоксифенілоцтової кислоти є її властивість розчинятися в розчині аміаку розведеного Р₁.

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

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

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

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

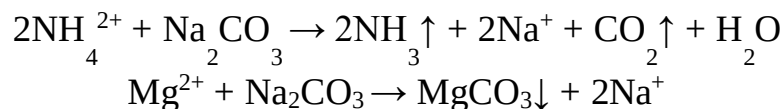


КАЛІЙ (K⁺)

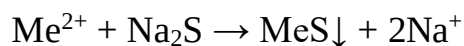
Катіон калію згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Реакція з винною кислотою.

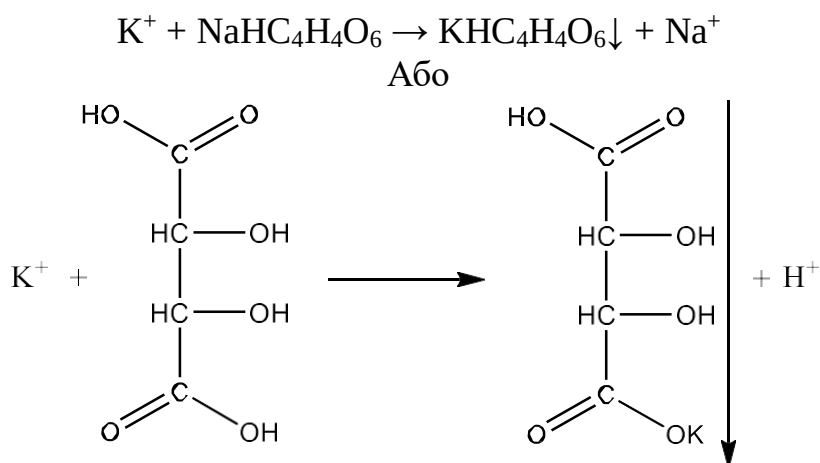
Ідентифікують катіон калію з кислотою винної. Випробуваний розчин попередньо нагрівають з розчином натрію карбонату. Це необхідно для того, щоб переконатися, що, в реакційній суміші відсутні деякі катіони (Mg²⁺, NH⁴⁺), які дають осад з винною кислотою:



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



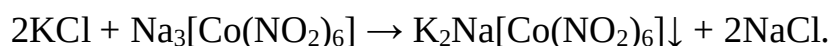
Розчин охолоджують у льодяній воді, утворюється білий кристалічний осад:



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

В) Реакція з натрію кобальтинітридом

Реакцію проводять у слабкокислому середовищі, так як у лужному середовищі може випасти осад Co(OH)₂. У сильнокислому середовищі осад не випадає, так як реактив розкладається. Утворюється оранжево-жовтий осад:



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

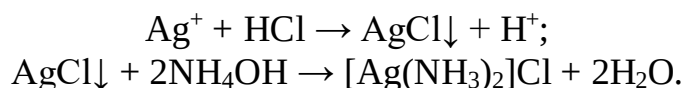
С) Солі калію забарвлюють безбарвне полум'я в фіолетовий колір або при розгляданні через синє скло - в пурпурно - червоний.

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

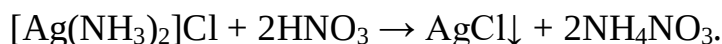
АРГЕНТУМ (Ag^+)

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

А) Хлористоводнева кислота та її солі осаджують іон аргентуму 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:



Діамінаргентум хлорид взаємодіє з азотною кислотою, виділяється осад аргентум хлориду:

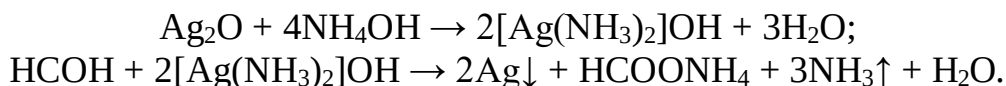


Методика: близько 10 мг випробуваної субстанції розчиняють у 10 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 10 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,3 мл хлористоводневої кислоти P_1 ; утворюється білий сирнистий осад, який розчиняється при додаванні 3 мл аміаку розчину розведеного P_1 .

Не фармакопейні реакції:

1. Реакція «срібного дзеркала».

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

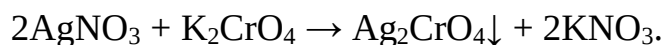


Методика: до випробуваному розчину (1 мл, що містить близько 0,005 г іона аргентуму) додають аміаку розчин (до розчинення осаду Ag_2O , що утворився спочатку; осад розчиняють в надлишку аміаку внаслідок утворення комплексного аміачного розчину аргентуму), 2-3 краплі формальдегіду і

нагрівають. Через деякий час на стінках пробірки утворюється блискучий наліт металевого срібла.

2. Реакція з калію хроматом.

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



Примітка:

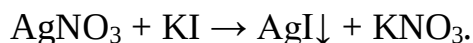
1) Іони свинцю, барію, ртуті (II), ртуті (I), вісмуту та ін, які утворюють з хромат-іонами осад, попередньо відокремлюють.

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

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

3. Реакція з калію йодидом.

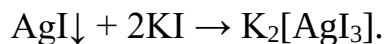
Калію йодид осаджує жовтий сирнистий осад аргентуму йодиду:



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



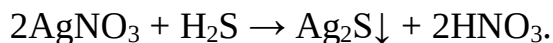
Аргентум йодид розчиняється в розчині концентрованому калію йодиду:



При розбавленні розчину водою осад аргентуму йодиду знову осаджується.

4. Реакція з сірководнем.

Як в кислому, так і в лужному середовищі сірководень виділяє коричнево-чорний осад аргентуму сульфід:



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

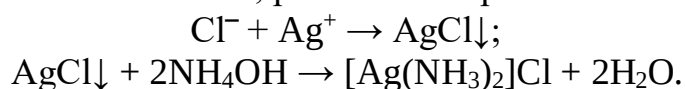


ХЛОРИДИ (Cl⁻)

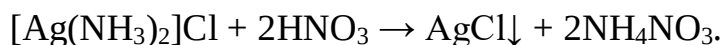
Хлорид-аніон згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Реакція з розчином аргентуму нітрату.

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



При подальшому додаванні кислоти:

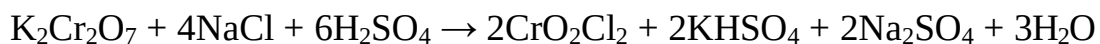


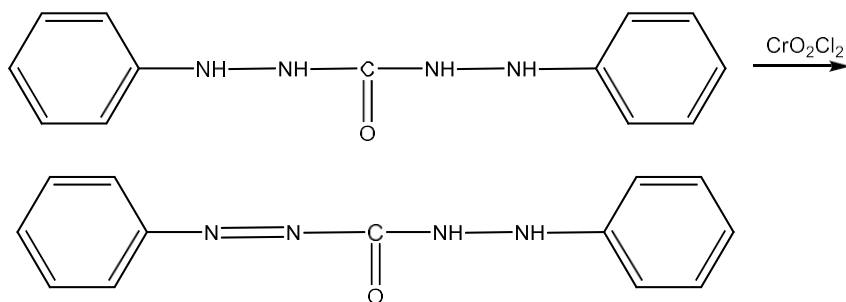
❖ Реакцію проводять в азотнокислому середовищі через можливість присутності у воді вуглекислоти, яка здатна утворювати осад аргентуму карбонату (Ag_2CO_3) білого кольору. У лужному середовищі утворюється аргентуму гідроксид (AgOH), потім аргентуму оксид (Ag_2O). Інші кислоти не застосовують, так як вони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

Методика: Наважку випробуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг хлориду (СГ), розчиняють у 2 мл *води Р*. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, підкислюють *азотною кислотою розведеною Р*, додають 0,4 мл аргентуму *нітрату розчину Р₁*, перемішують і відстоюють; утворюється білий сирнистий осад, який центрифугують і промивають трьома порціями *води Р* по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була цілком прозорою. Осад суспензують у 2 мл *води Р* і додають 1.5 мл *аміаку розчину Р*, осад швидко розчиняється; допускається наявність декількох крупних частинок, які розчиняються повільно.

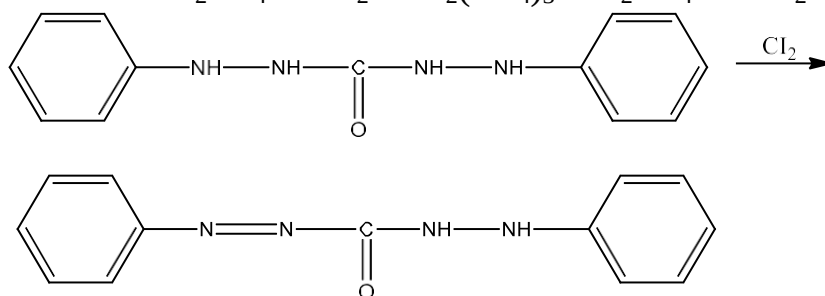
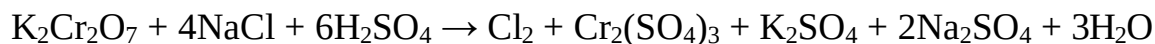
В) Реакція з калію біхроматом в суміші з кислотою сірчаною.

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



Методика: Наважку випробуваної субстанції, еквівалентну близько 15 мг хлориду (Cl), 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 калій біхроматом); папір забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

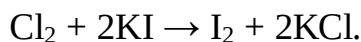
Крім того використовують не фармакопейні реакції:

Реакція з манган (IV) діоксидом.

Манган (IV) діоксид окисляє кислоту хлористоводневу концентровану при нагріванні до елементарного хлору:

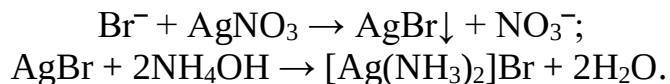


При подальшому додаванні до реакційної суміші розчину калій йодиду і хлороформу, хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір:



БРОМІДИ (Br⁻)

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

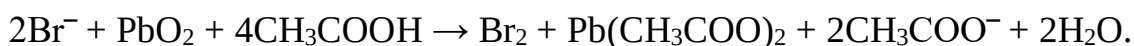


При взаємодії срібла броміду з розчином аміаку утворюється розчинна комплексна сполука.

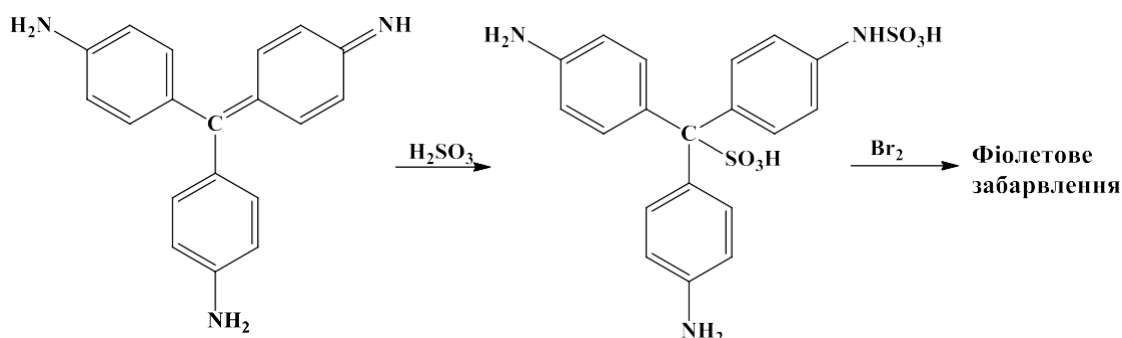
Методика: наважку випробуваної субстанції, еквівалентну близько 3 мг броміду (Br⁻), розчиняють у 2 мл води Р. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, підкислюють азотною кислотою розведеною Р. додають 0,4 мл срібла нітрату розчину Р1, перемішують і відстоюють; утворюється світло-жовтий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

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

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



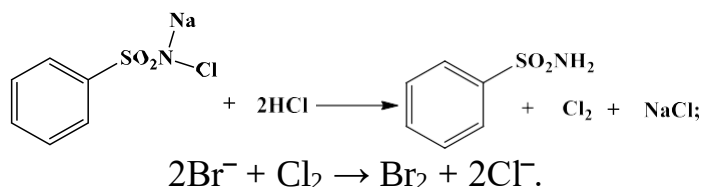
У зв'язку з тим, що фуксин має червоний колір, його попередньо знебарвлюють сірчистою кислотою. Бром, що виділився, утворює бромпохідну фуксину, в результаті чого з'являється фіолетове забарвлення:



Методика: наважку випробуваної субстанції, еквівалентну близько 5 мг броміду (Br⁻), або кількість субстанції, зазначену в монографії, поміщають у невелику пробірку, додають 0,25 мл води Р, близько 75 мг свинцю(IV) оксиду Р, 0,25 мл оцтової кислоти Р і обережно струшують. Верхню внутрішню частину пробірки висушують за допомогою фільтрувального паперу і залишають на 5 хв. Смужку фільтрувального паперу необхідного розміру

імпрегнують, уміщуючи її край у краплю фуксину розчину знебарвленого Р, і негайно поміщають імпрегновану частину в пробірку. Протягом 10 с біля нижнього краю фільтрувального паперу з'являється фіолетове забарвлення, яке чітко відрізняється від червоного забарвлення фуксину, що може спостерігатися у верхній імпрегнованій частині смужки паперу.

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



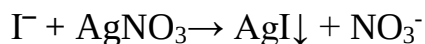
До отриманого розчину додають хлороформ для відстоювання. Хлороформний шар набуває жовто-бурого забарвлення.

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

ЙОДИДИ (I^-)

Аніон йодид ідентифікують згідно ДФУ за допомогою таких реакцій:

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



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

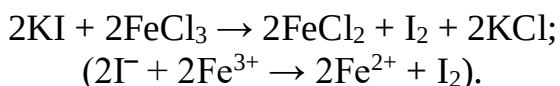
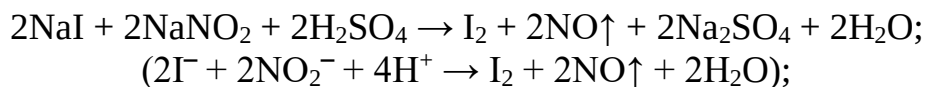
суспензують у 2 мл *води Р* і додають 1.5 мл *аміаку розчину Р*; осад не розчиняється.

В) В якості ще одного методу відкриття йодидів який заснований на його властивостях (йодиди в кислому середовищі є відновниками і самі здатні окиснюватися 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 випробуваної субстанції, що містить близько 5 мг йодиду (I^-) у 1 мл, або до 0,2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 0,5 мл *сірчаної кислоти розведеної Р*, 0,1 мл *калію діхромату розчину Р*, 2 мл *води Р*, 2 мл *хлороформу Р*, струшують протягом кількох секунд і залишають до розшарування; хлороформний шар набуває фіолетового або фіолетово-червоного забарвлення.

Інші реакції ідентифікації йодидів:

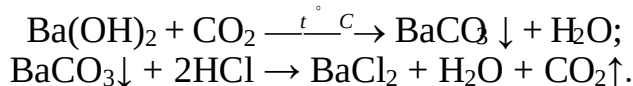
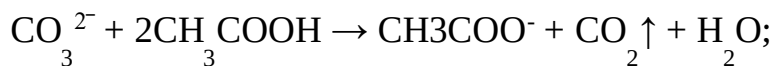


Методика: до 2 мл розчину йодиду (0,003-0,02 г іона йодиду) додають 0,2 мл кислоти сірчаної розведеної, 0,2 мл розчину натрію нітриту або розчину заліза (III) хлориду і 2 мл хлороформу; при збовтуванні хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір.

КАРБОНАТИ І ГІДРОКАРБОНАТИ (CO_3^{2-} , HCO_3^-)

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:

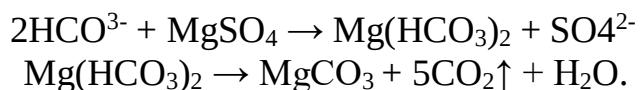


Методика: 0,1 г випробуваної субстанції поміщають у пробірку і суспензують у 2 мл води Р. До одержаної суспензії або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 3 мл оцтової кислоти розведеної Р. Пробірку відразу закривають притертою пробкою зі скляною трубкою, двічі вигнутою під прямим кутом;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

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



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



Методика: 0,2 г випробуваної 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 випробуваної 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).

3. П'ЯТА І ШОСТА ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ. ПРЕПАРАТИ СПОЛУК НІТРОГЕНУ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ: NH_4^+ , As^{3+} , As^{5+} ТА АНІОНІВ: NO_3^- , NO_2^- , PO_4^{3-}

До п'ятої групи періодичної системи Д.І. Менделєєва відноситься натрію нітрит, котрий застосовують як судинорозширювальний засіб при стенокардії, при отруєннях ціанідами. Дія натрію нітриту полягає в тому, що він спричиняє

утворення в крові метгемоглобіну, який зв'язує іони CN^- і не допускає блокування тканинних дихальних ферментів.

До шостої групи (підгрупи Оксигену) належать Оксиген, Сульфур, Селен, Телур і Полоній. Сірку широко застосовують в лікарській справі. Селен, телур, полоній та їхні сполуки не застосовують як лікарські засоби. Кисень застосовують для вдихання при захворюваннях, які пов'язані з кисневою недостатністю (аноксією), при захворюваннях дихальних шляхів (пневмонія, набряк легенів), декомпенсації серця, колапсі, отруєннях чадним газом, хлором, фосгеном тощо.

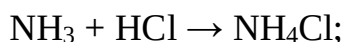
АМОНІЮ СОЛІ (NH_4^+)

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

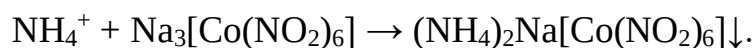
А) реакція з натрію кобальтинітридом до якого попередньо додають розчин магнію оксиду, для витіснення амонію з його солей:



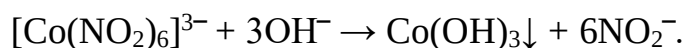
Крізь рідину пропускають струм повітря і газ, що виходить (NH_3), спрямовують у суміш *0,1M розчину хлористоводневої кислоти і метилового червоного розчину*, забарвлення індикатора переходить у жовте:



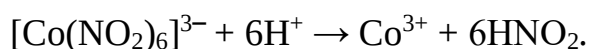
Далі додають натрію кобальтинітрид та спостерігають появу осаду жовтого кольору:



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:

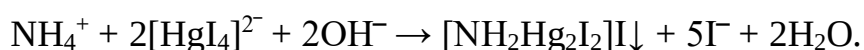


Треба пам'ятати, що при стоянні розчин натрій кобальтинітриду розкладається та його буре забарвлення змінюється на малинове (колір іонів

Co^{2+}) і такий реактив непридатний для використання, тому для проведення реакції важливо використовувати саме свіжоприготований розчин.

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

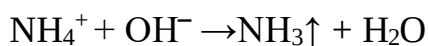
Крім фармакопейних методів ідентифікації солей амонію їм притаманна реакція осадження реактивом Неслера, яка не є фармакопейною та в її основі лежить реакція взаємодії лужного розчину комплексної солі калію тетраїодмеркурату ($\text{K}_2[\text{HgI}_4]$) з аміаком або солями амонію:



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

АМОНІЮ СОЛІ ТА СОЛІ ЛЕТКИХ ОСНОВ

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



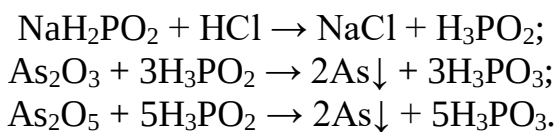
Методика: Близько 20 мг випробуваної субстанції розчиняють у 2 мл *води Р*. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл *натрію гідроксиду розчину розведеного Р*. При нагріванні розчину виділяється пара, яка виявляється за запахом і лужною реакцією.

АРСЕН (As^{3+} , As^{5+})

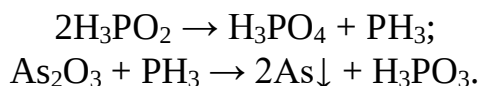
Катіон миш'яку згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

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 окиснюється до кислоти фосфористої:



Процес відновлення миш'яку проходить у дві стадії:

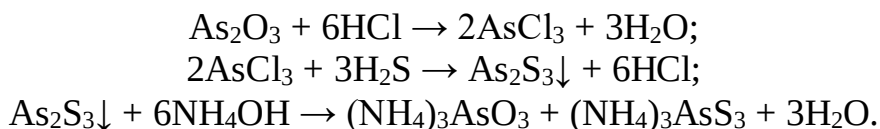


Методика: 5 мл розчину, зазначеного в монографії, нагрівають на водяній бані з рівним об'ємом гіпофосфіту реактиву розчину Р, утворюється коричневий осад.

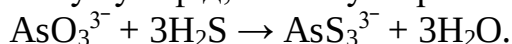
Приготування реактиву гіпофосфіту: 10 г натрію гіпофосфіту Р розчиняють при слабкому нагріванні в 20 мл води, доводять об'єм розчину кислотою хлористоводневою Р до 100 мл. Відстоюють, декантують або фільтрують через скловату.

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 тіосолі:

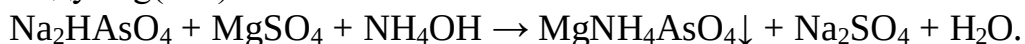


Методика: До 0,3 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 30 мг арсеніту (AsO_3^{3-}), додають 0,5 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р\0,1 мл натрію сульфїду розчину Р: утворюється жовтий осад, нерозчинний у хлористоводневій кислоті концентрованій Р. розчинний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

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

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

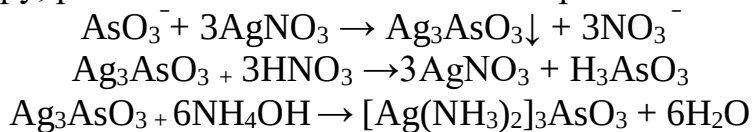
Реакцію проводять у присутності амонію хлориду для уникнення випадання осаду $\text{Mg}(\text{OH})_2$:



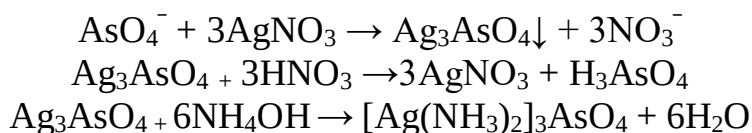
Методика: До 0,3 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 1 мг арсенату (AsO_4^{3-}), додають по 1 мл розчину 100 г/л амонію хлориду Р, аміаку розчину Р і розчину 100 г/л магнію сульфату Р, утворюється білий кристалічний осад, розчинний у хлористоводневій кислоті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

Крім того є нефармакопейні реакції:

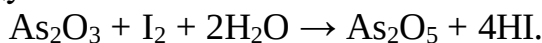
1) Реакція з срібла нітратом. З солями тривалентного арсену утворюється осад жовтого кольору, розчинний в кислоті азотній та розчині аміаку:



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



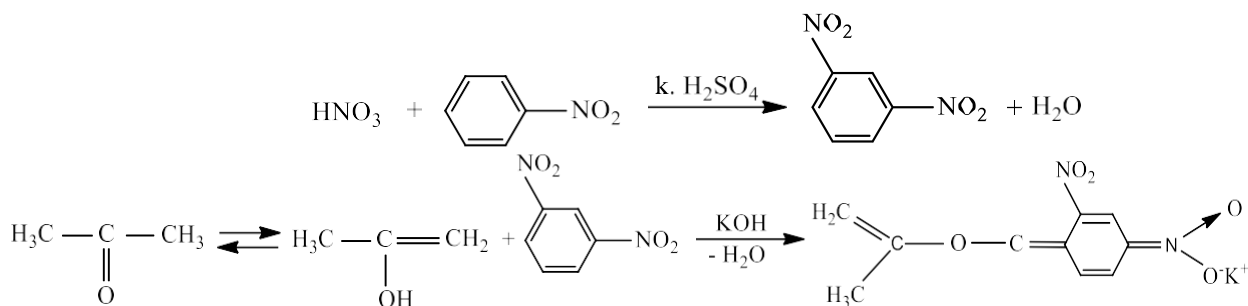
2) Реакція з розчином йоду: в ході проведення реакції спостерігаємо знебарвлення розчину йоду.



НІТРАТИ (NO_3^-)

Нітрат-аніон згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) Для виявлення нітратів досліджувану субстанцію нагрівають з нітробензолом Р і концентрованою сірчаною кислотою, потім охолоджують, додають концентрований розчин натрію гідроксиду Р і ацетон Р, з'являється фіолетове забарвлення. Мабуть, спочатку протікає нітрування нітробензола, а утворений динітробензол з лугом утворює ацисолі (псевдо-солі).



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

В) З калію перманганатом.

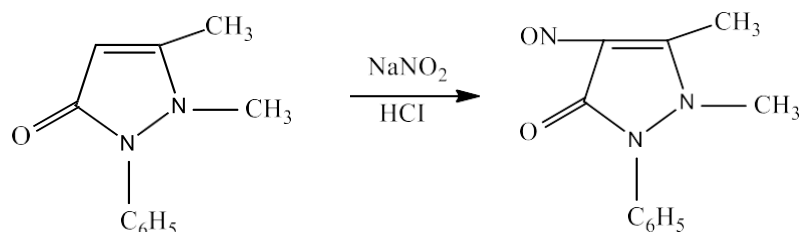
Нітрати, будучи окиснювачами, не можуть відновлювати перманганат-іони в розчині калію перманганату, тому останній і не знебарвлюється.

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

НІТРИТИ (NO_2^-)

Нітрит-аніон згідно вимог ДФУ ідентифікують з антипірином.

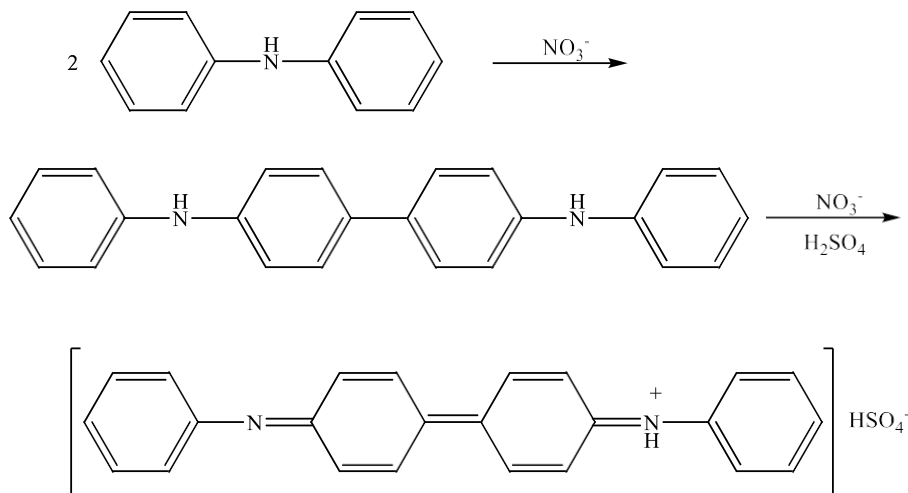
Реакцію проводять у присутності кислоти хлористоводневої розведеної. Нітрити при взаємодії з кислотою хлористоводневою утворюють кислоту азотисту, яка нітрозує антипирин у четвертому положенні піразолонового циклу з утворенням 4-нітрозоантипірину, який має зелене забарвлення:



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

Крім фармакопейних реакцій на нітрати і нітрити використовують не фармакопейні.

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



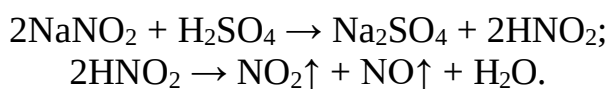
2. Реакція з міддю в присутності кислоти сірчаної концентрованої.

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



3. Реакція з кислотою сірчаною.

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

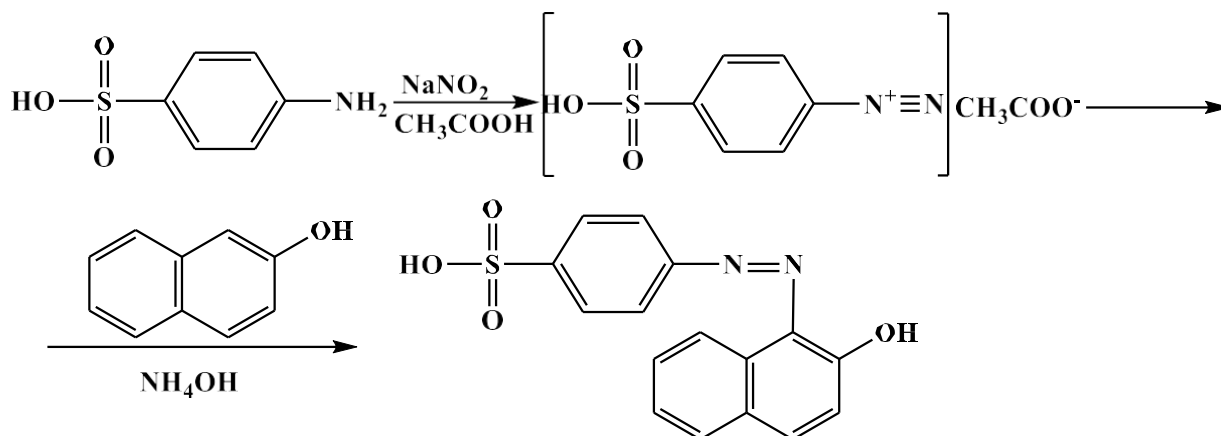


4. Реакція відмінності нітритів від нітратів.

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



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



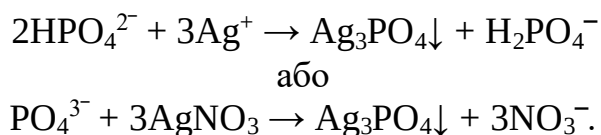
ФОСФАТИ (ОРТОФОСФАТИ) (PO_4^{3-})

Визначаються фосфати згідно вимог ДФУ двома методами:

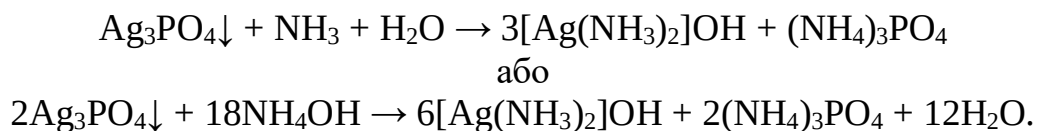
А) Реакція з розчином срібра нітрату.

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

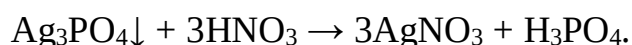
Осадження срібла нітратом проводиться з нейтральних розчинів:



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



Осад також розчиняється в кислоті азотній:



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

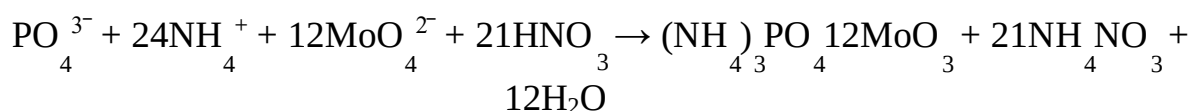
Методика: До 5 мл розчину, зазначеного в монографії, якщо необхідно, нейтралізованого, додають 5 мл *срібла нітрату розчину P1* утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється при додаванні *аміаку розчину P*.

В) Реакція з розчином молібденованадієвого реактиву.

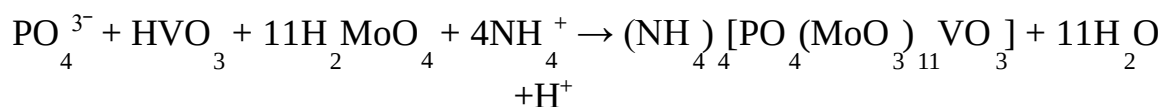
Досліджуваний розчин з молібденованадієвим реактивом утворює жовте забарвлення.

Молібденованадієвий реактив являє собою розчин амонію молібдату 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:

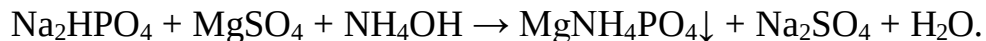


Методика: До 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл *молібденованадієвого реактиву Р* і перемішують; з'являється жовте забарвлення.

Крім того використовують не фармакопейні реакції:

Реакція з магнезіальною сумішшю.

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



4. НЕОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ II ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ Д.І. МЕНДЕЛЄВА. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ: Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ТА АНІОНІВ: SO_4^{2-} , SO_3^{2-}

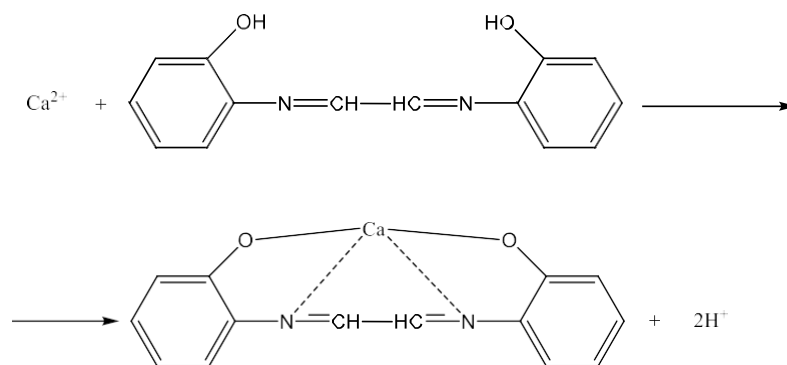
До лужноземельних металів належать 6 елементів: берилій, магній, кальцій, стронцій, барій і радій. Сполуки берилію не застосовуються в лікарській справі, а сполуки стронцію мають незначне застосування. Сполуки радію втратили останнім часом своє значення як лікарські засоби в зв'язку з виробництвом штучних радіоактивних елементів, які зручніші в застосуванні. Сполуки магнію застосовують як проносні, заспокійливі, антацидні і обволікаючі засоби. Сполуки кальцію широко застосовуються в лікарській справі. Їх вживають як кровоспинні засоби, при алергічних захворюваннях, при гіпокальцеміях і т. ін. Гіпс широко застосовують у хірургії. Сполуки стронцію вважають замінниками сполук кальцію, проте вони більш токсичні. Із сполук барію найбільше значення має барію сульфат, який застосовується як рентгеноконтрастний засіб. Розчинні у воді та кислотах солі барію є отрутами.

КАЛЬЦІЙ (Ca^{2+})

Катіон кальцію згідно вимог ДФУ ідентифікують наступними реакціями:

А) З розчином гліоксальгідроксіанілу.

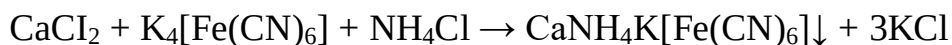
Реакцію проводять у присутності суміші натрію гідроксиду і натрію карбонату, що перешкоджає утворенню комплексних сполук з іншими лужноземельними металами присутність яких заважає проведенню цієї реакції - спостерігається червоне забарвлення хлороформного шару:



Методика: До 0,2 мл нейтрального розчину, що містить випробовувану субстанцію в кількості, еквівалентній близько 0,2 мг кальцію (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 $\text{pH} \approx 9$:

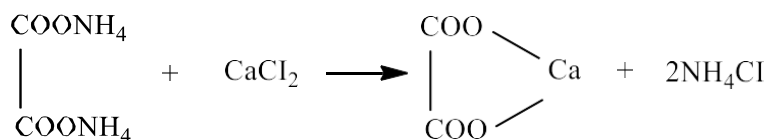
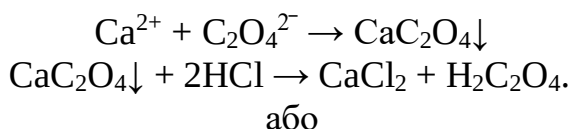


❖ Утворений білий кристалічний осад калій-кальцій-амоній гексаціаноферрату (II) не розчиняється у оцтової кислоти. Іон барію (Ba^{2+}) може давати аналогічний ефект, тому в присутності катіонів Ba^{2+} застосовувати цю реакцію не слід.

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

С) З розчином амонію оксалату.

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



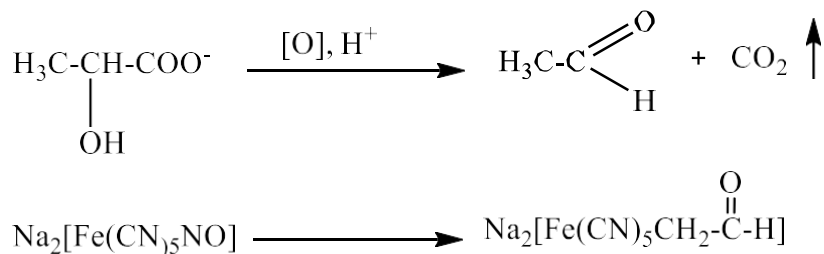
Аналогічні осади дають Ba^{2+} та Sr^{2+} .

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 *L* 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 Р* внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його в оранжево-червоний колір.

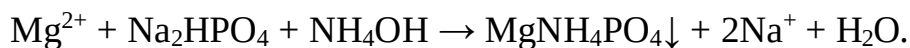
Лактати (ДФУ 2 вид. с.176) знебарвлюють бромну воду у присутності сірчаної кислоти розведеної при нагріванні. При подальшому додаванні розчину амонію сульфату та натрію нітропрусида в середовищі розчину аміаку концентрованого на межі двох рідин утворюється темно-зелене кільце:



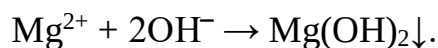
МАГНІЙ (Mg^{2+})

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



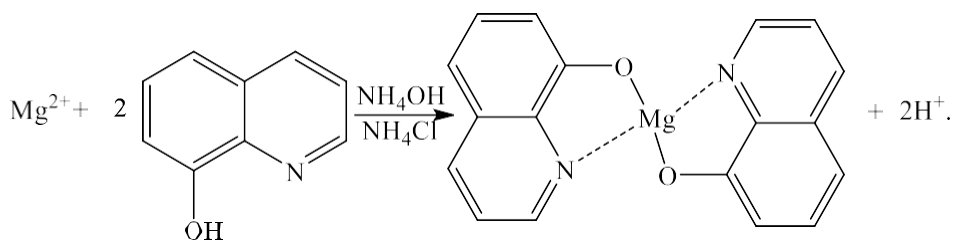
Присутність амонію хлориду розчину сильно пригнічує дисоціацію аміаку і тим самим знижує концентрацію OH^- в розчині. Наслідком цього і є невинесання осаду $\text{Mg}(\text{OH})_2$ в присутності амонію хлориду розчину, а гідроксиди решти металів II групи добре розчинні у воді.

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.

Не фармакопейні реакції:

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

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

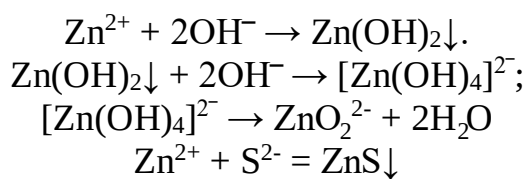


Методика: в пробірку поміщають 2-3 краплі розчину солі магнію, 2 краплі аміаку розчину розведеного і додають декілька крапель амонію хлориду розчину до розчинення осаду магнію гідроксиду, що утворився під дією аміаку розчину. Потім додають 2-3 краплі розчину гідроксихіноліну. Фіксують зеленувато-жовтий колір утвореного осаду.

ЦИНК (Zn^{2+})

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 (ZnO_2^{2-}) і при додаванні розчину натрію сульфіді - утворюється білий пластівчастий осад цинку сульфіді:

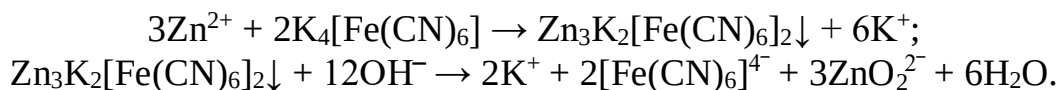


чи



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

В) З іонами цинку дає реакцію калію фєроціанід $K_4[Fe(CN)_6]$ в результаті чого утворюється білий осад цинку-калію фєроціаніду, нерозчинний у кислотах, але розчинний в лугах:



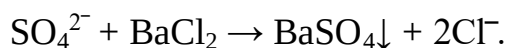
Методика: До 2 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній 5-20 мг цинк-іона Zn^{2+}), додають 0,5 мл калію фєроціаніду розчину Р: утворюється білий осад, нерозчинний у хлористоводневій кислоті розведеної Р.

СУЛЬФАТИ (SO_4^{2-})

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:



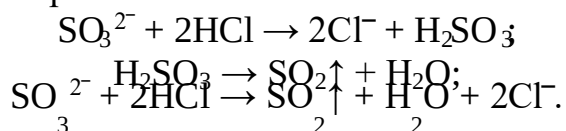
Методика:

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

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

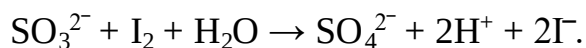
СУЛЬФІТИ (SO_3^{2-})

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 окиснюються розчином йоду. Крім йоду можна використовувати й інші окиснювачі (калію перманганат, калію біхромат, бромна вода).

При цьому відбувається окиснення 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 (SO_3^{2-}), додають 2 мл хлористоводневої кислоти Р і струшують; поступово виділяється сірчистий газ, що виявляється за характерним різким запахом.

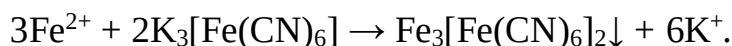
б) До зазначеного в монографії розчину, що містить сульфід (SO_3^{2-}), додають 0,1 мл 0,05 М розчину йоду; реактив знебарвлюється.

5. ВОСЬМА ГРУПА ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНУ: Fe^{3+}

До восьмої групи елементів належать три тріади: тріада Феруму(ферум, нікол і кобальт), тріада Рутенію і тріада Осмію. Лікувальне значення мають препарати Феруму і Кобальту. Ферум входить до складу гемоглобіну крові, а також тканинних ферментів. Як лікарські засоби препарати феруму застосовуються при анеміях та як кровоспинні речовини. Кобальт входить до складу молекули вітаміну B_{12} , який застосовується при анеміях.

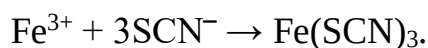
ФЕРУМ (Fe^{2+} , Fe^{3+})

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



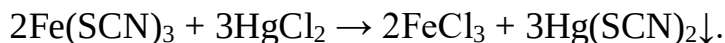
Методика: Наважку випробуваної субстанції, еквівалентну близько 10 мг заліза (Fe^{2+}), розчиняють в 1 мл води Р. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл калію ферицианіду розчину Р; утворюється синій осад, нерозчинний при додаванні хлористоводневої кислоти розведеної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

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



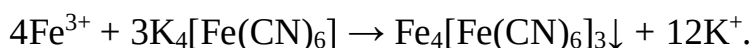
Забарвлення заліза тіоціонату поступово зникає, тому для підвищення її стійкості до досліджуваного розчину додають органічний розчинник, що не змішується з водою, який екстрагує отриману сполуку.

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



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

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАТІОНІВ ТА АНІОНІВ

1. Щоб провести ідентифікацію іонів амонію (NH_4^+), хімік-аналітик повинен використати наступний реактив:

- А) натрію кобальтинітрит
- В) розчин ферум(III) хлориду
- С) аргентум нітрат
- Д) розчин калію перманганату
- Е) цинкуранілацетат

2. Наявність у складі лікарської речовини катіона феруму(II) може бути підтверджена хіміком-аналітиком за допомогою:

- А) розчину натрію сульфідру
- В) кислоти хлористоводневою
- С) кислоти лимонної
- Д) кислоти нітратної
- Е) розчину натрію фосфату

3. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства може підтвердити в препараті, що містить ферум(III), наявність останнього реакцією з:

- A) розчином калію фероціаніду в кислому середовищі
- B) розчином калію фероціаніду в лужному середовищі
- C) розчином калію фериціаніду в кислому середовищі
- D) розчином амонію ацетату
- E) розчином калію ацетату

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

- A) розчином калію фериціаніду або амонію сульфідру
- B) розчином кобальту нітрату
- C) кислотою хлористоводневою
- D) кислотою азотною
- E) розчином натрію нітриту

5. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства може підтвердити в препараті, що містить ферум (II) реакцією з:

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

6. Наявність у складі лікарської форми катіона феруму(III) може бути підтверджена хіміком-аналітиком за допомогою:

- A) розчину калію тіоціанату в середовищі кислоти хлористоводневої
- B) розчину калію ціанідру
- C) розчину калію йодидру в нейтральному середовищі
- D) розчину амонію хлоридру в кислому середовищі
- E) аміачного буферного розчину

7. При підтвердженні достовірності субстанції калію йодидру хімік-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 кобальтинітриту в кислоті оцтовій
- B) розчин кислоти щавлевої
- C) розчин натрію сульфідру в кислоті хлористоводневій
- D) розчин натрію гідрокарбонату
- E) розчин натрію гідроксидру

8. При підтвердженні достовірності таблеток калію бромідру по 0,5 г хімік-аналітик для виявлення катіона калію додав один з реактивів, рекомендованих ДФУ, при цьому випав білий осад:

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

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

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

В) 8-оксихінолін

С) гексацианоферрат(III) натрію

Д) Амонію оксалат

Е) цинкуранілацетат

10. Який реактив із перерахованих використовують для ідентифікації солей калію:

А) розчин натрію кобальтинітриту

В) розчин натрію гідроксиду

С) розчин кислоти метоксифенілоцтової

Д) розчин дифеніламіну

Е) розчин кислоти сульфатної

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

А) динатрій 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. Хімік-аналітик при проведенні аналізу вніс у безбарвне полум'я пальника неорганічну сіль натрію на платиновій петлі або графітовому стержні. Що при цьому спостерігається?

А) полум'я забарвлюється в жовтий колір

В) полум'я забарвлюється в зелений колір

С) полум'я забарвлюється в кармино-червоний колір

Д) полум'я забарвлюється в синій колір

Е) полум'я забарвлюється у фіолетовий колір

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

А) цинку

В) магнію

С) барію

Д) заліза

Е) срібла

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Е) Срібла

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

А) Магнію

В) Алюмінію

С) Миш'яку(III)

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?

А) Іонів кальцію

В) Іонів натрію

С) Іонів срібла

Д) Іонів заліза(II)

Е) Іонів калію

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

А) Нітрит-іони

В) Ацетат-іони

С) Іони калію

- D) Іони амонію
- E) Карбонат-іони

31. У досліджуваний 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, Хімік-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. Хімік-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 Хімік-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

- В) сульфід-іон
- С) бромід-іон
- Д) йодид-іон
- Е) нітрит-іон

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

- А) антипірином в присутності кислоти хлористоводневої
- В) кислотою хлористоводневою
- С) дифеніламіном
- Д) гіدразином
- Е) кислотою оцтовою

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

- А) нітрати і нітрити
- В) арсенати і арсеніти
- С) фосфати
- Д) ацетати
- Е) карбонати і гідрокарбонати

45. Хіміком-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 Хімік-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 Хімік-аналітик контрольно-аналітичної лабораторії підтвердив відновні властивості йодид-іона. В якості реактивів він використав:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- A) заліза (III) сульфат (конц.) і калію бромід

- В) заліза (II) сульфат (розв.) і калію йодид
- С) антипінрин і кислота хлористоводнева
- Д) заліза (II) хлорид
- Е) 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?

- А) роданід-іона
- В) сульфат-іона
- С) сульфід-іона
- Д) тіосульфат-іона
- Е) карбонат-іона

6. КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ

Заключний етап фармацевтичного аналізу лікарських речовин – кількісне визначення. Воно виконується після того, як випробувану речовину ідентифіковано та встановлено його доброякісність, тобто наявність допустимої кількості домішок. Це є передумовою застосування для кількісного аналізу загальних титриметричних і інших методів. Вони забезпечують достатню точність визначення. Вибір оптимального методу кількісного визначення обумовлений, перш за все, його можливістю оцінювати лікарську речовину по фізично активній частині молекули.

Зазвичай кількісний вміст препарату встановлюють по якійсь одній його хімічній властивості, пов'язаній з наявністю групи, атома (катиона, аніона).

6.1 Титриметричні методи

Це найбільш поширені в фармацевтичному аналізі методи, що відрізняються значно меншою трудоемністю і високою точністю.

Титриметричні методи, які застосовують в фармацевтичному аналізі можна поділити на осаджувальні, кислотно-основні, окиснювально-відновні, комплексонометрію і нітритометрію.

Формули розрахунку, необхідні для проведення титриметричних методів аналізу

Результати аналізу істотно залежать від точності концентрації титрованого розчину.

Виготовлення титрованих розчинів може здійснюватися на договірних умовах в контрольно-аналітичній лабораторії. Державна фармакопея України рекомендує готувати титровані розчини відповідно до звичайних вимог хімічного аналізу.

В ДФУ концентрацію титрованих розчинів представляють за допомогою молярності.

Під молярною концентрацією (М) розуміють кількість молей речовини, розчиненої в 1 л розчину. Молярність розраховують як відношення кількості розчиненої речовини до об'єму (розмірність – моль/л).

Титр – виражена в грамах маса розчиненої речовини в 1 мл розчину. Титр розраховують як відношення маси розчиненої речовини до об'єму (розмірність – г/мл або мг/мл).

Титр титранту по досліджуваній речовині виражений в грамах або міліграмах – це кількість визначеної речовини, яке взаємодіє з 1 мл титрованого розчину.

Титровані розчини готують з хімічно чистих речовин, чистих для аналізу або шляхом розчинення фіксаналов (точної кількості речовини, що знаходиться в запаяній ампулі), в певному об'ємі свіжопрокип'яченої і охолодженої води очищеної або іншого розчинника.

При приготуванні титрованих розчинів з вихідних речовин концентрація отриманого розчину може відрізнятися від необхідної. В цьому випадку розраховують коефіцієнт поправки до молярності.

Коефіцієнт (К) показує у скільки разів концентрація приготованого розчину відрізняється від теоретичної. Допускається коефіцієнт поправки в межах від 0,9 до 1,1 (ДФУ вимагає – не більше 10% від теоретичної).

Більш розбавлені розчини отримують розведенням титрованих розчинів водою, вільною від оксиду вуглецю. При цьому поправочні коефіцієнти отриманих розчинів залишаються такими ж як і у вихідних. Дані розчини готують безпосередньо перед вживанням.

Титровані розчини (табл. 2) зберігають при кімнатній температурі, захищаючи їх при необхідності від впливу вуглекислоти, вологи повітря і від прямих сонячних променів.

Згідно з вимогами Державної фармакопеї, титровані розчини мають обмежений термін придатності. Хімік повинен стежити за їх якістю і своєчасно оновлювати титровані розчини.

Титр визначаємої речовини розраховують за формулою:

$$T(e) = \frac{M \cdot M_{\text{м.}} \cdot K_1}{K_2} / 1000,$$

де: М - молярність титрованого розчину, моль/л;

М.м. - молярна маса визначаємої речовини, г/моль;

K_1 - коефіцієнт при речовині, яку визначають в рівнянні хімічної реакції, визначення кількісного вмісту

K_2 - коефіцієнт титранту в рівнянні хімічної реакції, визначення кількісного вмісту

Таблиця 2. Перелік титрованих розчинів наведених в ДФУ із зазначенням їх концентрації

№ п/п	Назва титрованого розчину по ДФУ (ДФ Х)	Концентрація титрованого розчину згідно ДФУ	Концентрація титрованого розчину згідно ДФХ
1.	Розчин амонію тіоціанату (розчин амонію роданіду)	0,1M	0,1 н
2.	Розчин амонію церію нітрата	0,1 М 0,01 М	
3.	Розчин амонію церію сульфата	0,1 М 0,01 М	
4.	Розчин барію перхлорату	0,05 М 0,025	
5.	Розчин барію хлориду	0,1 М	
6.	Розчин бензетонію хлориду	0,004 М	
7.	Розчин бромід-бромату	0,0167 М	
8.	Розчин заліза амонію сульфату	0,1 М	
9.	Розчин заліза сульфату	0,1 М	
10.	Розчин йоду	0,5M 0,05M 0,01M	1 н 0,1 н 0,02 н
11.	Розчин йодмоноклориду (Розчин хлористого йоду)*	0,05M	0,1н
12.	Розчин калію бромату	0,033 М 0,02 М 0,0167 М 0,083 М	0,1н
13.	Розчин калію гідроксиду	1M 0,1M	0,01 н
14.	Розчин калію гідроксиду в спирті (60%, об/об).	0,5M	
15.	Розчин калію гідроксиду спиртовий	0,5M 0,1M 0,01M	0,5н 0,1н
16.	Розчин калію гідрофталату	0,1M	
17.	Розчин калію діхромату (Розчин біхромату калію)	0,0167M	0,1н
18.	Розчин калію йодату (Розчин йодату калію)	0,05M 0,0167M	0,1н
19.	Розчин калію йодиду	0,001M	
20.	Розчин калію перманганату (розчин калію перманганату)	0,02M	1н
21.	Розчин кислоти нітратної	1 М	

22.	Розчин кислоти сульфатної	0,5M 0,05M	1н 0,01н
23.	Розчин оцтової кислоти	0,1M	
24.	Розчин кислоти хлористоводневої (Розчин соляної кислоти)	6M 3M 2M 1M 0,1M	6н 1н 0,1 н
25.	Розчин кислоти хлористоводневої в спирті	0,1M	
26.	Розчин кислоти хлорної	0,1M 0,05M	0,1н 0,05н
27.	Розчин літію метилату	0,1M	
28.	Розчин магнія хлорида	0,1M	
29.	Розчин міді сульфата (Розчин сульфата міді)	0,02M	0,02н
30.	Розчин натрію арсеніта	0,1M	
31.	Розчин натрію гідроксида (Розчин їдкого натра)	1M 0,1M	1н 0,1н
32.	Розчин натрію гідроксида етанольний	0,1M	
33.	Розчин натрію метилата	0,1M	0,1н
34.	Розчин натрію нітриту	0,1M	0,1н
35.	Розчин натрію перйодату	0,1M	
36.	Розчин натрію тіосульфату	0,1M	0,1н
37.	Розчин натрію едетату (Розчин трилону Б)	0,1M 0,05M 0,02M	0,2н 0,1н 0,04н
38.	Розчин ртуті нітрату	0,05M 0,02M	0,1н 0,04н
39.	Розчин плюмбуму нітрату	0,1M	
40.	Розчин срібла нітрата (Розчин нітрата срібла)	0,1M 0,001M	0,1н
41.	Розчин тетрабутиламонію гідроксиду	0,1M	
42.	Розчин тетрабутиламонію гідроксид в 2-пропанолі	0,1M	
43.	Розчин церія сульфату	0,1M	0,1н
44.	Розчин цинка сульфату	0,1M	
45.	Розчин цинка хлорида	0,05M	
46.	Лужний розчин міді етилендіаміна	1M	

* - розчин не наведено в ДФУ

** - розчин не наведено в ДФХІ

Формули розрахунку вмісту, які використовують в кількісному аналізі:

I. При прямому способі титрування для визначення концентрації речовини (С) в відсотках використовують формулу:

$$C\% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m},$$

де: V - кількість титрованого розчину, витрачений на титрування визначеної речовини (мл);

K - коефіцієнт поправки до молярності;

T - титр речовини, що визначають, тобто кількість аналізованої речовини (г або мг), яка відповідає 1 мл титрованого розчину;

m – об'єм лікарської форми, взятої для аналізу (мл), або маса наважки (г).

При зворотньому способі титрування (коли до об'єму, взятої для аналізу, або масі наважки додається надлишок титрованого розчину, який потім відтитровують іншим титрованим розчином) концентрацію аналізованої речовини в процентах обчислюють за формулою:

II.

$$C\% = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{m},$$

де

V₁ - кількість титрованого розчину, доданого в надлишку (мл);

V₂ - кількість другого титрованого розчину, витрачена на титрування надлишку першого (мл);

K₁ - коефіцієнт поправки до молярності титрованого розчину I

K₂ - коефіцієнт поправки до молярності титрованого розчину II

III. Вміст (X) речовини в грамах при прямому або зворотньому титруванні обчислюють за формулою:

IV.

$$x/c = \frac{V \cdot T \cdot B \cdot K}{m}, \text{ або}$$

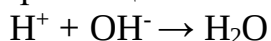
$$x/c = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot B}{m},$$

де: B - об'єм мірної колби, (мл);

m – об'єм, взятий для аналізу з розведеного розчину (об'єм піпетки), (мл).

6.2 Методи кислотно-основного титрування

Ацидиметрія – титриметричний метод визначення концентрації кислоти і основ, оснований на реакції нейтралізації:



Титрування розчином лугу називається алкаліметрія, а титрування розчином кислоти - ацидиметрія. При кількісному визначенні кислот

(алкаліметрія) - робочим розчином є розчин лугу NaOH або KOH, при кількісному визначенні лугу (ацидиметрія) робочим розчином є розчин сильної кислоти (зазвичай HCl або H₂SO₄).

Кінцева точка титрування

Кінцева точка титрування визначається наступними способами:

- візуальним;
- потенціометричним;
- кондуктометричним;
- спектрофотометричним.

Як відомо, реакція нейтралізації не супроводжується видимими змінами, наприклад, зміною забарвлення розчину. Тому для фіксування точки еквівалентності доводиться додавати до титрованого розчину відповідний індикатор.

Індикатори – речовини, які змінюють свою будову і фізичні властивості, при цьому змінюється колір індикатора, іноді - люмінесценція. Індикатори кислотно-основного титрування змінюють будову і властивості при зміні pH середовища, і їх називають кислотно-основними індикаторами. З позиції протолітичної теорії розрізняють індикатори кислотного HInd і основного Ind типу.

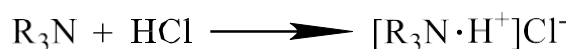
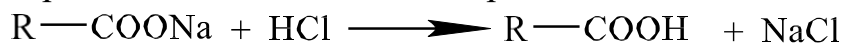
При використанні індикаторів останні підбирають таким чином, щоб їх pH точки еквівалентності увійшла в центральний pH скачка титрування.

При цьому діапазон pH стрибка титрування тим більше, чим сильніше титрована кислота (основа), і тим вище точність титрування. Для слабких кислот (основ) скачок титрування менше, і його можна збільшити за рахунок реакцій комплексоутворення: наприклад, титрування слабкої борної кислоти ведуть в присутності маніту.

Титрування слабких кислот ($pK_a > 7$) і слабких основ ($pK_b < 7$) ведуть в неводних розчинниках, в яких їх кислотні (основні) властивості посилюються. У разі слабких кислот, наприклад, етилендіамін та диметилформаїд, в разі слабких основ – мурашина кислота і оцтова кислота (оцтовий ангідрид).

Ацидиметрія

Ацидиметрію застосовують для визначення натрієвих (калієвих) солей органічних і неорганічних кислот, а також органічних основ.



Приклад:**Натрію гідрокарбонат –Natrii hydrocarbonas
NaHCO₃**

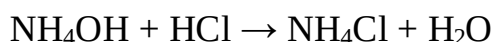
Опис. Кристалічний порошок білого кольору, розчинний у воді, практично нерозчинний в 96% спирті.

Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор - метиловий оранжевий:

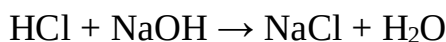
**Аміаку розчин концентрований -Ammoniae solutio concentrata
NH₄OH**

Опис. Прозора безбарвна рідина з лужною реакцією середовища. Змішується з водою і 96% -ним спиртом.

Кількісне визначення. Зворотня ацидиметрія, індикатор - метиловий червоний:



Надлишок кислоти хлористоводневої відтитровують розчином натрію гідроксиду:

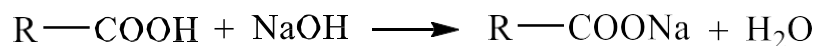
**Натрію тетраборат –Natrii tetraboras
Na₂B₄O₇*10H₂O**

Опис. Кристалічний порошок білого кольору, або безбарвні кристали, або кристалічна маса. Вивітрюється на повітрі. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, легко розчинний у гліцерині.

Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор - метиловий оранжевий:

**Алкаліметрія**

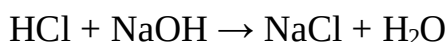
Алкаліметрію використовують для кількісного визначення лікарських речовин, що представляють собою неорганічні і органічні кислоти, а також речовини складної гетероциклічної структури, що містять в молекулі карбоксильну групу.



Приклад:**Кислота хлористоводнева - Acidum hydrochloridum
HCl**

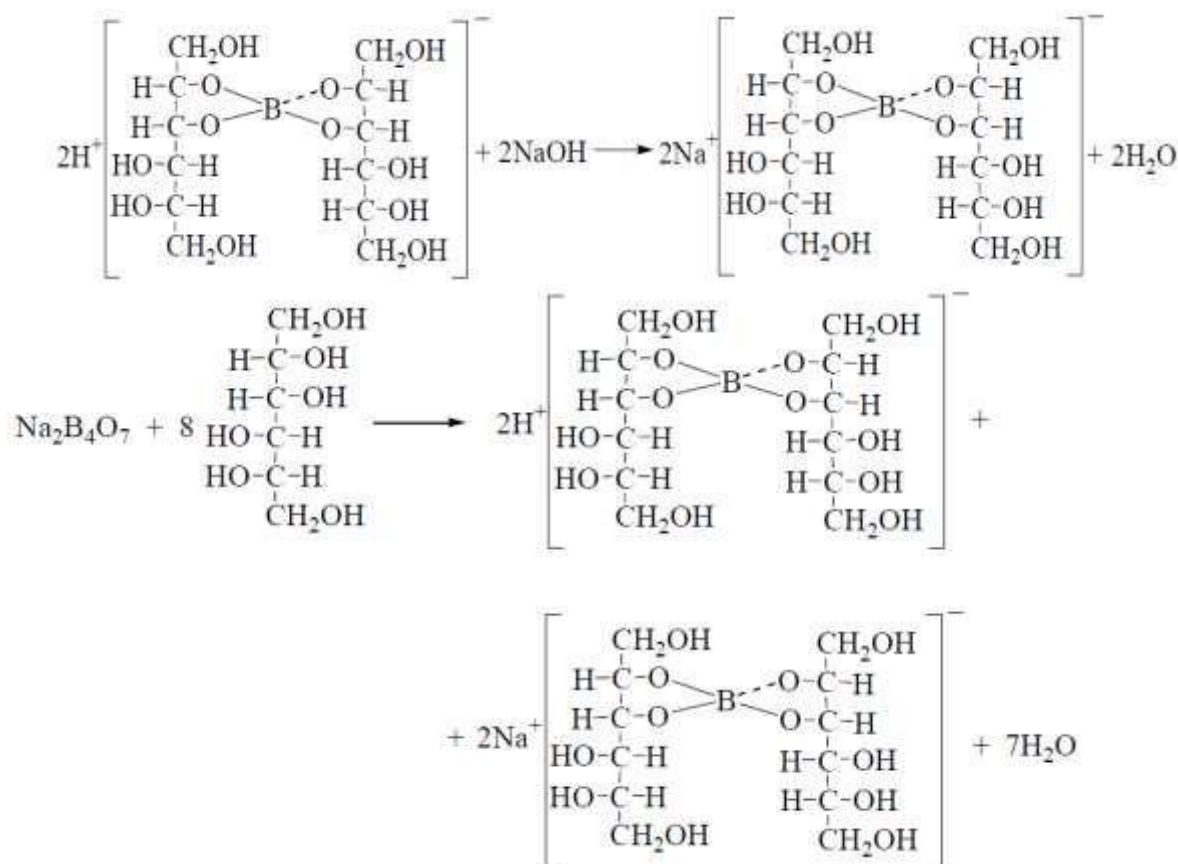
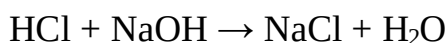
Опис. Кислота хлористоводнева концентрована - безбарвна прозора летюча рідина зі своєрідним запахом. Кислота хлористоводнева розведена - безбарвна прозора рідина з кислою реакцією середовища.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор - метиловий червоний:

**Натрію тетраборат - Natrii tetraboras
 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$**

Опис. Кристалічний порошок білого кольору, або безбарвні кристали, або кристалічна маса. Вивітрюється на повітрі. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, легко розчинний у гліцерині.

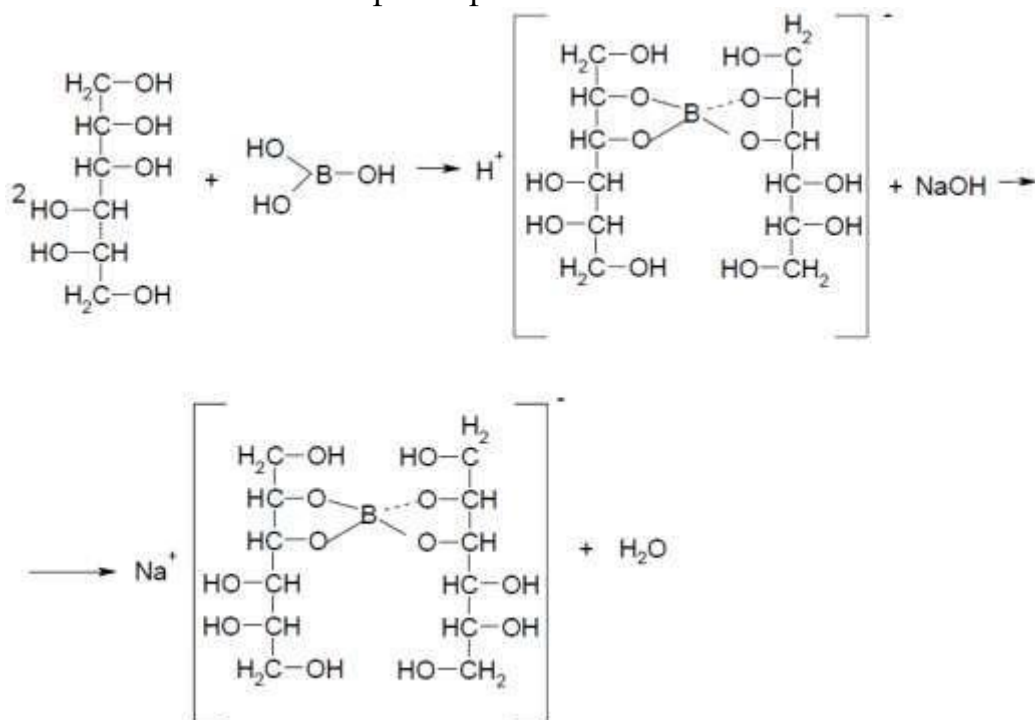
Кількісне визначення. Алкаліметрія в присутності маніту, пряме титрування, індикатор - фенолфталеїн:



Кислота борна – *Acidum boricum* H_3BO_3

Опис. Кристалічний порошок або кристали білого кольору або безбарвні, блискучі, жирні на дотик пластинки. Розчинний у воді, 96% спирті, легко розчинний у киплячій воді і гліцерині (85%). При тривалому нагріванні (до 100 °С) втрачає частину води, переходячи в метаборную кислоту HBO_2 , потім утворюється склоподібна сплавлена маса, яка при подальшому нагріванні спучується і, втративши всю воду, утворює борний ангідрид B_2O_3 .

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в присутності маніту (ДФУ) або в присутності інших багатоатомних спиртів, індикатор - фенолфталеїн:



При титруванні розчином натрію гідроксиду водних розчинів кислоти борної без додавання багатоатомних спиртів утворюється натрію метаборат (NaBO_2), який сильно гідролізується. В результаті середовище стає лужним раніше, ніж настає точка еквівалентності.

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ З ТЕМИ «КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРУВАННЯ»

1. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 0,9880$), який буде витрачений на титрування 1,005г кислоти хлористоводневої (М.м.36,46), якщо його відсотковий вміст становить 35,9%.
2. Розрахуйте масу наважки кислоти борної (М.м. 61,83), якщо на її титрування витрачено 32,11 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 0,9990$), а його відсотковий вміст становить 99,80% .

3. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0000$), який буде витрачений на титрування 0,2002 г натрію тетраборату (М.м. 381,37), якщо його відсотковий вміст становить 100,05%.

4. Розрахуйте масу наважки хлоралгідрату (М.м. 165,40), якщо на титрування після взаємодії з 0,1 М розчином натрію гідроксиду витрачено 16,53 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої ($K_p = 1,0018$), а його відсотковий вміст у субстанції - 99,8%; об'єм титранту в контрольному досліді - 34,60 мл.

5. Розрахуйте наважку кислоти глютамінової (М.м. 147,13), якщо на її титрування 0,1 М розчином натрію гідроксиду, витрачено 12,65 мл ($K_p = 1,0000$), якщо її відсотковий вміст в субстанції – 100,13%.

6. Розрахуйте відсотковий вміст кислоти ацетилсаліцилової (М.м. 180,16) в препараті, якщо на титрування, фармакопейним методом, наважки 1,0023 г, витрачено 25,60 мл 0,5 М розчину кислоти хлористоводневої ($K_p = 1,0000$); об'єм титранту в контрольному досліді – 49,76 мл.

7. На титрування наважки хіназолу масою 0,1986 г витрачено 10,1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. Який відсотковий вміст хіназола в препараті?

8. Розрахуйте масу наважки кислоти ацетилсаліцилової (М.м. 180,16), якщо на її титрування витрачено 12,5 мл 0,1 розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0023$), відсотковий вміст в препараті – 100,02%.

9. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0000$), який буде витрачений на титрування 0,5026 г бутадіону (М.м. 308,38), якщо його вміст у препараті становить – 99,3%.

10. Розрахуйте масу наважки барбіталу (М.м. 184,20), якщо на її титрування в неводному середовищі витрачено 8,14 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0030$), а вміст діючої речовини в препараті – 99,2%.

11. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0000$), який буде витрачений на титрування 0,1984 г фенобарбіталу (М.м. 232,24), якщо вміст діючої речовини в препараті становить – 100,1%.

12. Розрахуйте відсотковий вміст димедролу (М.м. 291,82) в препараті, якщо на титрування наважки 0,2002 г, в спирто-хлороформній суміші, витрачено 9,09 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0000$); об'єм титранту в контрольному досліді – 0,36 мл.

13. Розрахуйте масу наважки хлорпропаміду (М.м. 276,74) якщо на її титрування витрачено 19,23 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0025$); а відсотковий вміст хлорпропаміду в препараті – 100,154.

14. Розрахуйте грамівий вміст хлорпропаміду (М.м. 276,74) в таблетках, якщо на титрування наважки 0,3252 г, витрачено 15,32 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду ($K_p = 1,0018$). Середня вага таблетки – 0,3326 г.

15. Розрахуйте масу наважки калію ацетату (М.м. 98,15), якщо на її титрування витрачено 8,54 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти ($K_p = 1,0020$); об'єм титранту в контрольному досліді – 0,40 мл, а відсотковий вміст калію ацетату – 99,7%.

16. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину кислоти хлорної ($K_p = 1,0000$), який буде витрачений на титрування 0,3326 г метіоніну (М.м. 149,21) методом

неводного титрування, якщо його відсотковий вміст у субстанції – 101,21%, а об'єм титранту в контрольному досліді – 0,85 мл.

17. Розрахуйте відсотковий вміст натрію бензоату (М.м. 144,11) в препараті, якщо на титрування наважки 0,2991 г витрачено 20,06 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної ($K_p = 1,0022$), а втрата у вазі при висушуванні – 2,5%.

18. Розрахуйте об'єм 0,5 М розчину соляної кислоти ($K_p = 1,0000$), який буде витрачений на титрування 1,5647 г натрію саліцилату (М.м. 160,11), якщо його відсотковий вміст у препараті – 99,6 %.

19. Розрахуйте відсотковий вміст дімедролу (М.м. 291,82) в препараті, якщо на титрування наважки 0,2976 г витрачено 10,49 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти ($K_p = 1,0018$); об'єм титранту в контрольному досліді – 0,36 мл.

20. Розрахуйте відсотковий вміст дібазолу (М.м. 244,73) в препараті, якщо на титрування витрачено 8,42 мл 0,1 М розчину кислоти хлорної. Маса наважки дорівнює 0,8612 г, а об'єм титранту в контрольному досліді 0,5 мл;

6.3 Методи редоксиметрії. Визначення пероксиду водню

У методах редоксиметрії використовують реакції окиснення-відновлення, пов'язані з переходом електронів від одного іона до іншого. Речовина, що втрачає електрони, в цих реакціях є відновником, а яка отримує - окиснювач. Уявити напрямок окисно-відновної реакції можна, знаючи кількісну характеристику відносної сили окиснювально-відновної системи. Такою характеристикою є величина окиснювально-відновного потенціалу.

Величина окиснювальних потенціалів різних пар залежить не тільки від сили окиснювача і відновника, а й від відношення їх концентрацій (активностей). Для отримання порівнянних результатів створюють однакові концентрації, в загальному випадку рівні одиниці. Отримувані при цьому окисні потенціали називаються стандартними окиснювально-відновними потенціалами.

При виборі окиснювача або відновника, використовуваного як титрований розчин, необхідно враховувати стандартний потенціал пари: окиснювач-відновник (табл. 3).

Чим більше стандартний потенціал пари, тим сильнішим окиснювач є її окиснена форма і тим слабшим відновником - відновлена форма.

На величину окисно-відновного потенціалу впливає концентрація протонів водню (рН середовища). До методів редоксиметрії відносять: бромометрію, йодатометрію, йодометрію, перманганатометрію, дихроматометрію, цериметрію.

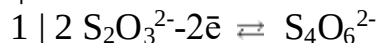
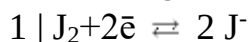
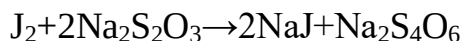
В аналітичній практиці використовують як прямий, так і зворотній способи титрування.

Таблиця 3. Стандартні окиснювально-відновні потенціали (E^0)

Вища ступінь окиснення	Кількість електронів	Нижча ступінь окиснення	E^0
$S_2O_3^{2-}$	2	$2SO_4^{2-}$	+2,9
$H_2O_2 + 2 H^+$	2	$2H_2O$	+1,77
Ce^{4+}	1	Ce^{3+}	+1,44
$2BrO_3^- + 12H^+$	10	$Br_2 + 6 H_2O$	+1,52
$MnO_4^- + 8H^+$	5	$Mn^{2+} + 4 H_2O$	+1,45
$Cr_2O_7^{2-} + 14H^+$	6	$2Cr^{3+} + 7 H_2O$	+1,33
$2 JO_3^- + 12H^+$	10	$J_2 + 6 H_2O$	+1,19
$NO_3^- + 4H^+$	1	$NO + H_2O$	+0,99
$NO_2 + 3H^+$	3	$NO + 2 H_2O$	+0,96
J_2	2	$2J$	+0,536
$S_4O_6^{2-}$	2	$2S_2O_3^{2-}$	+0,009

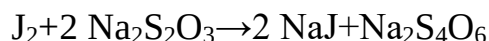
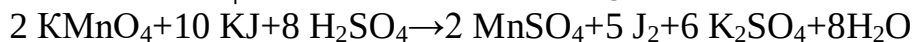
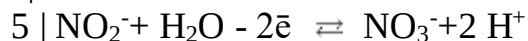
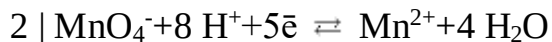
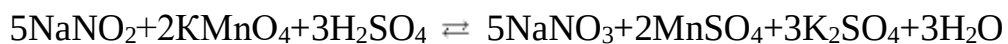
1. Метод прямого титрування:

В основу кількісного визначення йоду покладена його окиснювальна здатність. Йод є слабким окиснювач, його титрують розчином натрію тіосульфату, який при цьому окислюється до натрію тетратіонату.



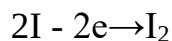
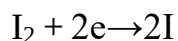
2. Метод зворотного титрування:

Згідно з вимогами Державної фармакопеї кількісне визначення натрію нітриту проводиться методом перманганатометрії (зворотній спосіб) з йодометричним закінченням:

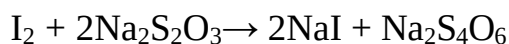


Йодометрія

Йодометрія - метод, заснований на окиснювальних властивостях йоду і відновлювальних властивостях йодид-іонів:



Титрант - розчин йоду (індикатор - крохмаль) використовують для прямого титрування неорганічних і органічних речовин, здатних окиснюватися або утворювати з йодом продукти приєднання або заміщення. Використовують також зворотнє йодометричне титрування. При цьому надлишок йоду титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату:



Відновлювальні властивості калію йодиду використовують для кількісного визначення речовин, що володіють окисними властивостями. Виділену еквівалентну кількість йоду відтитровують натрію тіосульфатом.

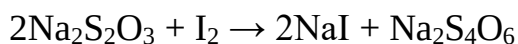
Використовують також поєднання реакцій заміщення (отримання нерозчинних у воді моно-, ди-і трийодпохідних) і зворотньої йодометрії. Йодпохідні відфільтровують, а у фільтраті визначають надлишок титруваного розчину йоду.

Препарати, які визначаються йодометрично:

Натрію тіосульфат – Natrii thiosulfas **$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

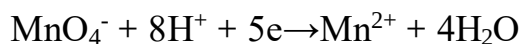
Опис. Кристали безбарвні, прозорі. У сухому повітрі вивітрюється, у вологому - злегка розпливається. Дуже легко розчиняється у воді, практично не розчиняється в 96% спирті.

Кількісне визначення. Йодометрія, пряме титрування, індикатор - крохмаль:



Перманганатометрія

Перманганатометрія заснована на використанні окисних властивостей титранту - калію перманганату в кислому середовищі:



Індикатором при прямому титруванні служить сам титрант (з'являється фіолетове забарвлення), а при зворотньому титруванні надлишок титранту встановлюють йодометричним методом.

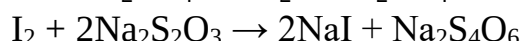
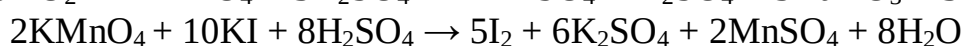
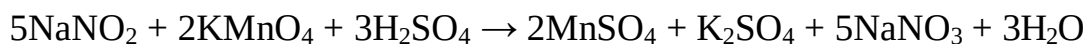
Препарати, які визначаються методом перманганатометрії

Натрію нітрит – *Natrii nitris*



Опис. Білий з трохи жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гігроскопічний. Водний розчин має слаболужну реакцію середовища. Легко розчинний у воді, важко розчинний в спирті.

Кількісне визначення. Зворотня перманганатометрія, надлишок титранту визначають йодометрично, індикатор - крохмал.



Паралельно проводять контрольний дослід.

Пероксид водню розчин 3% – *Hydrogenii peroxydum 3 per centum*



Опис. Безбарвна, прозора рідина зі слабокислою реакцією. Розкладається на світлі, при нагріванні. Взаємодіє з окиснювачами, лугами, важкими металами з утворенням кисню. Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

Кількісне визначення. Перманганатометрія без індикатору, пряме титрування:



Натрію йодид – *Natrii iodidum*

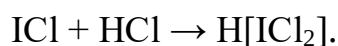


Калію йодид – *Kalii iodidum*



Опис. Білі кристалічні порошки без запаху. Натрію йодид - гігроскопічний. На повітрі набираються вологи і розкладаються з виділенням йоду. Розчинні у воді, спирті і гліцерині.

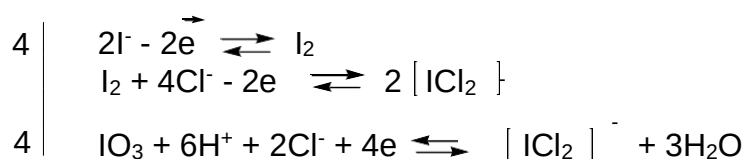
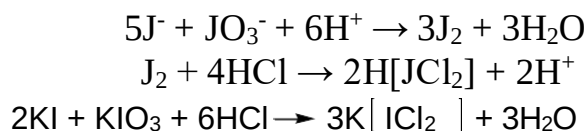
Кількісне визначення. Перманганатометричне визначення йодидів, пряме титрування, безіндикаторний метод:



Метод йодатометрії

Йодиди по ДФУ визначають методом йодатометрії, ґрунтуючись на їх відновних властивостях. Відбувається процес окиснення лікарських речовин

титрованим розчином калію йодату KIO_3 . Водний розчин досліджуваного препарату підкислюють кислотою хлористоводневою і титрують 0,05М розчином калію йодату до переходу забарвлення від червоної до жовтої. Додають хлороформ і продовжують титрувати, інтенсивно перемішуючи до знебарвлення хлороформного шару. При цьому йодиди спочатку окислюються до вільного йоду, який потім окислюється калію йодатом і в середовищі кислоти хлористоводневої утворюють комплекс, який витягується хлороформом. Точку еквівалентності визначають по знебарвлення хлороформного шару: коли йод перетвориться в монохлорид йоду.



ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ З ТЕМИ «МЕТОДИ РЕДОКСИМЕТРІЇ»

1. Розрахуйте масу наважки парацетамолу (М.м. 151,17) якщо на її титрування витрачено 10,09 мл 0,1 М розчину натрію нітриту ($K_p = 1,0000$); а відсотковий вміст парацетамолу в препараті – 100,2.
2. Розрахуйте відсотковий вміст натрію пара-аміносаліцилату (М.м. 211,15) в препараті, якщо на титрування наважки 0,2256 г витрачено 10,49 мл 0,1 М розчину натрію нітриту ($K_p = 1,0018$).
3. Розрахуйте масу наважки сульфацила натрію (М.м. 254,24), якщо на її титрування витрачено 17,28 мл 0,1 М розчину натрію нітриту ($K_p = 0,9995$), його відсотковий вміст у препараті – 99,48 %, об'єм титранту в контрольному досліді – 0,25 мл.
4. Розрахуйте, який об'єм 0,1 М розчину натрію нітриту ($K_p = 1,0008$) витратиться на титрування 0,2986 г Уросульфан (М.м. = 233,25), якщо його відсотковий вміст у препараті – 99,23%; об'єм титранту в контрольному досліді – 0,40 мл.
5. Розрахуйте об'єм 0,05 М розчину йоду ($K_p = 1,0012$) який буде витрачений на титрування 0,2016 г натрію тіосульфату (М.м. 248,2) якщо його відсотковий вміст у субстанції 99,60%.
6. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату ($K_p = 1,0012$) який буде витрачений на титрування 0,2016 г йоду ($A_r = 126,90$) якщо його відсотковий вміст у субстанції 99,60%.
7. Розрахуйте масу наважки калію перманганату (М.м. 158,04), якщо на її титрування витрачено 23,68 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату в

присутності калію йодиду і кислоти сірчаної; його відсотковий вміст у субстанції 99,80%.

8. Розрахуйте масу наважки міді сульфату (М.м. 249,68), якщо на її титрування витрачено 20,42 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату ($K_p = 1,0000$), а його відсотковий вміст у препараті – 99,6%.

9. При кількісному визначенні субстанції натрію нітриту (М.м. 69,00) масою 1,0000 г на титрування вироблені йоду було витрачено 20 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату ($K_p = 1,0000$), об'єм титранту в контрольному досліді – 39,00 мл (при цьому взято 40 мл 0,02М калію перманганату). Об'єм мірної колби – 100,0 мл, об'єм піпетки – 10,0 мл. Чи відповідає аналізований лікарський засіб вимогам ДФУ?

10. Розрахуйте відсотковий вміст ртуті дихлорида (М.м. 271,50) в субстанції, якщо на титрування наважки 0,2018 г (методом заснованим на відновленні її формальдегідом до металеві ртуті в лужному середовищі з подальшим окисненням виділилася ртуті надлишком 0,05М йоду в присутності калію йодиду), витрачено 14,73 мл 0,1 М розчину тіосульфату натрію (K_p 0,05 М розчинів йоду і 0,1 М тіосульфату натрію = 1,0000), об'єм титранту в контрольному досліді 40,05мл.

11. Розрахуйте відсотковий вміст формальдегіду (М.м. 30,03) в розчині, якщо на титрування 1,0216 г препарату методом окиснення його йодом в лужному середовищі витрачено 7,54 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату ($K_p = 0,9980$); об'єм 0,05 М розчину йоду - 20 мл, $K_p = 1,0000$; об'єм мірної колби – 100 мл, об'єм піпетки – 5 мл.

12. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину натрію тіосульфату ($K_p = 1,0000$), який буде витрачений на титрування 0,2816 г метіоніну (М.м. 149,21) йодометричним методом, якщо його відсотковий вміст у субстанції – 98,7%. Об'єм 0,05 М розчину йоду – 50 мл, а об'єм титранту в контрольному досліді – 49,85 мл.

13. Розрахуйте відсотковий вміст натрію хлораміну (М.м. 281,7) в препараті, якщо на титрування наважки 0,125 г, в присутності калію йодиду, по фармакопейної методики витрачено 10,49 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату ($K_p = 1,0018$).

14. Розрахуйте відсотковий вміст нітрофурану (фурациліну) (М.м. 198,14) в препараті, якщо на титрування надлишку 0,005 М розчину йоду витрачено 2,84 мл 0,01 М розчину натрію тіосульфату ($K_p = 0,9700$). Маса наважки дорівнює 0,0986 г, а об'єм титранту в контрольному досліді 4,85 мл; з урахуванням розведення об'єм мірної колби – 500 мл; об'єм піпетки – 5 мл.

15. При кількісному визначенні антипірину (М.м. 188,23) надлишок 0,05 М розчину йоду був відтитрувати 23,12 мл розчину натрію тіосульфату. Об'єм титранту в контрольному досліді – 49,56 мл ($K_p = 1,0000$). Який зміст антипірина (%), якщо для визначення взята навішування 0,2493 г?

16. Розрахуйте масу наважки мишьяковистого ангідриду (М.м. 197,84), якщо на її титрування витрачено 20,35 мл 0,0167 М розчину калію бромату ($K_p = 0,9998$); його відсотковий вміст у препараті – 99,4%; об'єм титранту в контрольному досліді – 0,60 мл.

17. Для кількісного визначення магнію перекису (М.м. 56,31) була взята наважка масою 0,2000г. На титрування було витрачено 20 мл 0,02 М розчину калію перманганату ($K_p = 1,0000$). Вміст магнію перекису в субстанції становить 25%. Чи відповідає аналізований лікарський засіб вимогам ДФУ?

18. При кількісному визначенні субстанції перекису водню (М.м. 36,00) масою 1,0000 г на титрування було витрачено 12,3 мл 0,02 М розчину калію перманганату ($K_p = 1,0000$), з урахуванням розведення (об'єм мірної колби – 100,0 мл, об'єм піпетки – 10,0 мл). Чи відповідає вміст H_2O_2 вимогам ДФУ.

19. Розрахуйте відсотковий вміст заліза (II) сульфату (М.м. 278,03), якщо на титрування наважки 1,9643 г витрачено 17,35 мл 0,02 М розчину калію перманганату ($K_p = 1,0018$); об'єм мірної колби – 100,0 мл, об'єм піпетки – 25,0 мл.

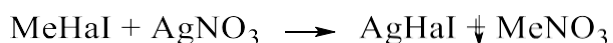
20. Розрахуйте відсотковий вміст натрію йодиду (М.м. 149,89), якщо на титрування наважки 0,1023г, витрачено 11,24 мл 0,02 М розчину калію перманганату ($K_p = 0,9999$).

6.4 Методи аргентометрії

Методи кількісного визначення солей галогеноводневих кислот

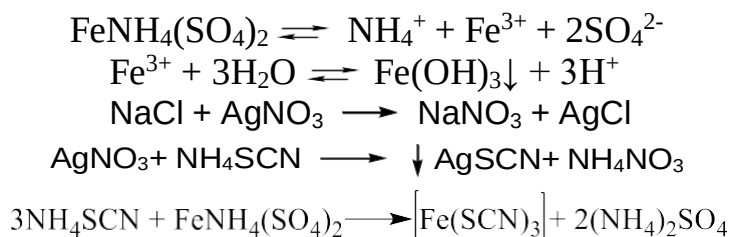
У деяких методах титриметричного аналізу застосовують титранти, що утворюють осаді речовинами, що визначають. Методи, в яких використовуються дані титровані розчини називаються методами осаджувального титрування (осадження). Точку еквівалентності в методах осаджувального титрування визначають хімічним шляхом за допомогою індикаторів, які взаємодіють з надлишком титранту або по зникненню (зв'язування) речовини, що визначають, а також використовують інструментальну індикацію зміну фізико-хімічних властивостей розчину в процесі титрування. Для осаджувального титрування використовують тільки швидко протікаючі реакції, що супроводжуються кількісними осадженням осаду і відсутністю процесів співосадження. Кількісне утворення осаду залежить від його розчинності, яка визначається добутком розчинності.

У фармацевтичному аналізі широко використовують аргентометрія, яка передбачає взаємодію галогенів з срібла нітратом:

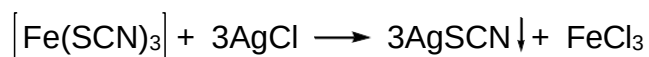


Застосовується метод у вигляді прямого (методи Мора, Фаянса) і зворотнього титрування (метод Фольгарда). Титрантами є 0,1 М і 0,05 М розчини срібла нітрату і амонію тіюціанату. Метод Фольгарда, згідно з вимогами ДФУ використовується для визначення концентрації хлоридів, бромідів способом зворотнього титрування. Індикатором є розчин заліза (III) амонію сульфату (розчин залізоаммонієві галуни). Аналіз проводиться в середовищі азотної кислоти. Кисле середовище потрібне для того, щоб заліза (III) амонію сульфат піддавався гідролізу з утворенням нерозчинних

гідроксидів. Продукт гідролізу - заліза (III) гідроксид (червоно-бурого кольору) заважає точному визначенню точки еквівалентності.



При титруванні хлоридів за методом Фольгарда не можна поблизу точки еквівалентності сильно струшувати реакційну суміш, так як внаслідок менші за розміром розчинності срібла тіоціанату ($\approx 10^{-12}$) в порівнянні з срібла хлоридом ($\approx 10^{-10}$) може статися часткове перетворення срібла хлориду в срібла тіоціанат, в результаті чого будуть отримані занижені результати. Також при титруванні хлоридів можлива взаємодія осаду срібла хлориду з комплексною сполукою $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$ червоного кольору:



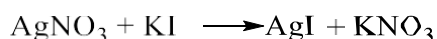
Це ускладнює визначення точки еквівалентності. Щоб уникнути взаємодії між срібла хлоридом і комплексною сполукою, необхідно відфільтрувати осад і в фільтраті відтитрувати надлишок срібла нітрату. Уникнути взаємодії осаду можна також шляхом додавання перед титруванням в аналізований розчин 5-10 мл органічного розчинника з великою щільністю, наприклад чотирехлористого вуглецю, ксилолу, толуолу, які ізолюють поверхню осаду срібла хлориду. Згідно вимог ДФУ для цих цілей використовується дибутилфталат. При титруванні йодидів індикатор - розчин залізоамонійних галунів - додають після додавання надлишку срібла нітрату. Якщо цього не зробити, то можливо окиснювально-відновну взаємодію йодид-іона з індикатором:



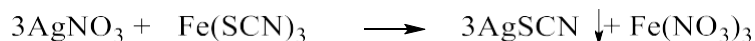
Видозмінений метод Фольгарда використовується при визначенні хлоридів і йодидів. Цей спосіб дозволяє уникнути взаємодії йодидів з комплексним з'єднанням $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$ і тим самим поліпшити умови титрування. До розчиненої наважки галогеніда додають 2-3 мл розведеної кислоти азотної, 1 мл 0,1 М розчину амонію тіоціанату. Розчин забарвлюється в червоний колір внаслідок утворення заліза тіоціанату:



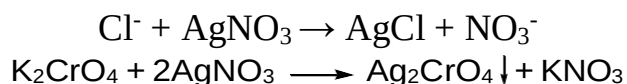
Титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до зникнення забарвлення. Срібла нітрат реагує спочатку з галогенідами:



Після досягнення точки еквівалентності надлишкова крапля розчину срібла нітрату реагує з заліза тіоціанатом, внаслідок чого розчин знебарвлюється:



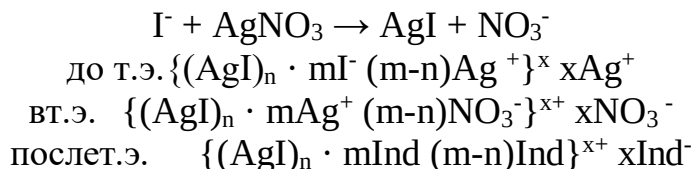
Не фармакопейними методами кількісного визначення солей галогеноводневих кислот є метод Мора і метод Фаянса. За методом Мора титрування розчином срібла нітрату виконують при рН 6,5-10,0 в присутності 5-7 крапель 5%-ного водного розчину калію хромату як індикатора. У процесі титрування утворюються малорозчинні галогеніди срібла, і, коли їх осадження закінчиться повністю, утворюється червоний осад срібла хромату, який свідчить про досягнення точки еквівалентності:



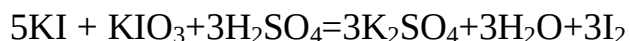
Цим методом визначають концентрацію хлоридів і бромідів. Йодиди визначати не рекомендується, тому що поява червоного забарвлення відбувається раніше точки еквівалентності, що пояснюється адсорбцією йодид-іонів поверхнею осаду, а також внаслідок того, що осад йодиду срібла та хромату срібла близькі за кольором і в точці еквівалентності важко помітний перехід забарвлення. У кислому середовищі K_2CrO_4 переходить в $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, що не володіє індикаторними властивостями внаслідок високої розчинності $\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. У лужному середовищі утворюється AgOH , розпадається на Ag_2O і H_2O .

Метод Фаянса застосовується для визначення концентрації йодидів, але він може використовуватися також для хлоридів і бромідів. На відміну від методу Мора, титрування виконується не тільки в нейтральному середовищі, але і в середовищі оцтової кислоти. Як індикатор в методі Фаянса застосовують адсорбційні індикатори - флуоресцеїну і тетрабромфлуоресцеїн - еозин. У точці еквівалентності спостерігається поява яскраво-рожевого забарвлення осаду. Флуоресцеїн і еозин є кислоти HInd , при дисоціації розпадаються на іони H^+ і Ind^- . При титруванні йодидів розчином срібла нітрату в присутності індикаторів утворюється осад AgI , адсорбує на собі інші іони з розчинів до точки еквівалентності згідно з правилом Панета- Фаянса-Гана. Осад AgI адсорбує іони I^- , що знаходяться в надлишку, і набуває негативний заряд $\text{AgI} \cdot n\text{I}^-$. Іони Ind^- адсорбуються не можуть, так як їх однойменний заряд з частинками осаду перешкоджає цьому. При досягненні точки еквівалентності іони I^- зв'язуються в осад AgI , і в розчині з'являється надлишок іонів Ag^+ . Осад AgI адсорбує їх і набуває позитивний заряд $\text{AgI} \cdot m \text{Ag}^+$. Зміна осадом заряду призводить до адсорбції на ньому іонів індикатора $\text{AgI} \cdot m \text{Ag}^+ \cdot \text{Ind}^-$ і появи рожевого забарвлення. Еозин не можна застосовувати при титруванні хлоридів.

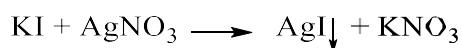
Він являє собою сильнішу кислоту, ніж флуоресцеїн, адсорбується на AgCl раніше Cl⁻, і осад з початку титрування набуває рожевий колір. Еозин використовують при титруванні тільки бромидов і йодидів. Титрування за методом Фаянса проводиться в нейтральному і слабокислому середовищі. У лужному середовищі вести аналіз не можна внаслідок утворення AgOH.



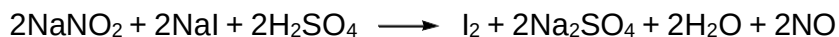
Описані вище методи осаджувального титрування не є вибірковими, при аналізі розчину суміші галогенідів визначається їх загальний вміст. Для визначення йодидів в розчинах з хлоридами і бромідами існують виборчі методи. Метод Кольтгофа є методом прямого аргентометричного титрування. Використовують зазвичай для визначення йодидів у присутності хлоридів і бромідів. Суть методу полягає в тому, що осад йодиду срібла менш розчинний, ніж хлориди і броміди срібла і тому випадає в осад у першу чергу. Для фіксування точки еквівалентності до досліджуваного розчину додають розчин калію йодату, кислоту сірчану розведену і крохмал:



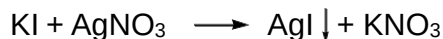
Розчин повільно, ретельно перемішуючи, титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до переходу синього забарвлення в жовте, обумовлене кольором осаду срібла йодиду. У процесі титрування в розчині зменшується концентрація калію йодиду, рівновага зміщується вліво, зменшується концентрація йоду, і синє забарвлення зникає. Можливість визначення йодидів у присутності інших галогенідів досягається тому, що в розчині утворюється буферна суміш, що підтримує значення рН < 5,5. Броміди в цих умовах не окиснюються калію йодатом при його незначній концентрації. У точці еквівалентності з розчину зникають йодид-іони, що супроводжується зникненням синього забарвлення.



Визначенню йодидів за методом Кольтгофа не заважають хлориди. При наявності бромідів необхідно до додавання сірчаної кислоти додати до реакційної суміші 5 мл 10% розчину амонію карбонату. Іншим методом прямого аргентометричного титрування є метод Шика (зі зовнішнім індикатором - нітросо-крохмального паперу). До аналізованого розчину доливають 4-5 мл води, 5 мл розведеної сірчаної кислоти і титрують розчином срібла нітрату. Індикатор - нітросо-крохмальний папір (смужка фільтрувального паперу, просочена сумішшю розчинів нітрату натрію і крохмалю). При нанесенні на її поверхню краплі розчину до моменту еквівалентності папір забарвлюється в синій колір внаслідок протікання реакції:



При титруванні срібла нітратом, коли йод-іони віддаляються з системи, відбувається знебарвлення крохмалю.



Колір паперу не змінюється після досягнення точки еквівалентності. Для отримання більш точних результатів доцільно попередньо розрахувати кількість титрованого розчину срібла нітрату, необхідного для титрування взятого кількості йодидів, або виконати орієнтовне титрування, а потім при повторному титруванні мати на увазі результати розрахунків.

Приклад:

Натрію хлорид –Natrii chloridum

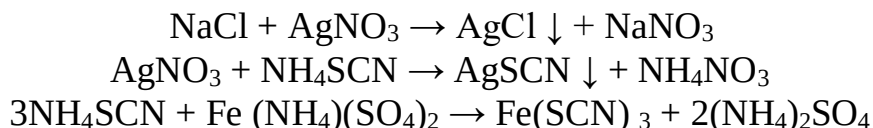
NaCl

Калію хлорид –Kalii chloridum

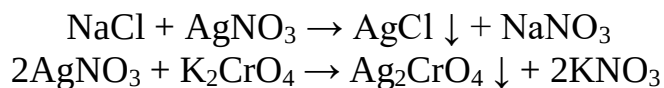
KCl

Опис. Безбарвні кристали або білі кристалічні порошки без запаху, солоного смаку; розчинні у воді, нерозчинні в 96% спирті.

Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дібутилфталата, індикатор – заліза (III) амонію сульфату, перерахунок проводять на суху речовину:



Натрію хлорид можна визначати прямою аргентометрією з потенціометричним визначенням точки еквівалентності, перерахунок проводять на суху речовину. Аргентометрія за методом Мора, пряме титрування, індикатор - калію хромат:

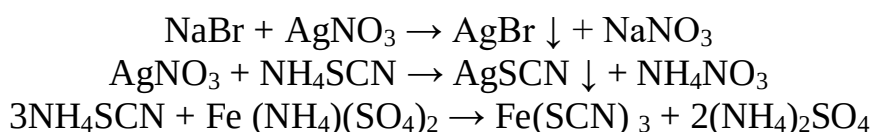


І інші методи кількісного визначення хлоридів і бромідів наведені вище (див. Вище методи кількісного визначення солей галогеноводневих кислот).

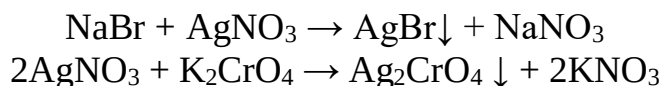
Натрію бромід – Natrii bromidum**Калію бромід – Kalii bromidum**

Опис. Натрію бромід - гранульований порошок білого кольору або дрібні, прозорі або матові кристали. Слабогіроскопічний. Легко розчинний у воді, розчинний в 96% спирті. Калію бромід - кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді і гліцерині, розчинний в 96% спирті.

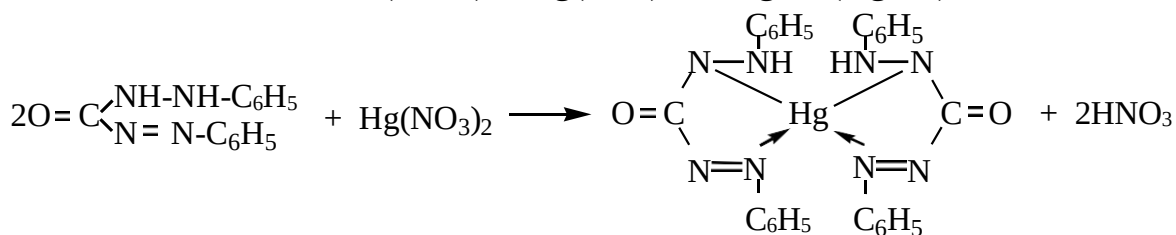
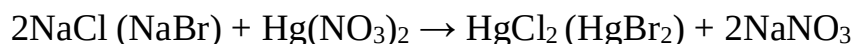
Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор - заліза (III) амонію сульфат, перерахунок проводять на суху речовину:



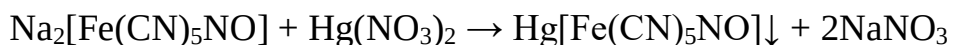
Натрію хлорид можна визначати прямою аргентометрією з потенціометричним визначенням точки еквівалентності, перерахунок проводять на суху речовину. Аргентометрія за методом Мора, пряме титрування, індикатор - калію хромат:

**6.4 Меркуриметричне визначення**

При додаванні сильно іонізованої солі окисної ртуті (наприклад, ртуті нітрату) до випробуваного розчину хлориду з розчину зникають іони Cl^- внаслідок утворення малодисоційованих галогенідів срібла, ртуті. Найменший надлишок іонів ртуті реагує з індикатором дифенілкарбазидом, з утворенням забарвленого в червоно-фіолетовий колір сполуки.



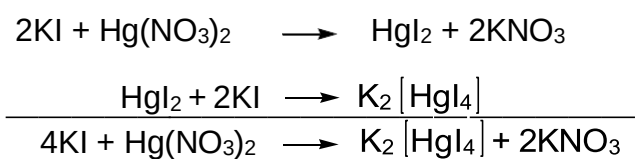
Точку еквівалентності можна встановити за допомогою натрію нітропрусиду: (титрують до утворення каламуті) потрібно вводити поправку на індикатор.



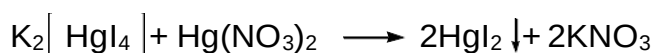
Примітка: Для поліпшення умов титрування можна до водного розчину хлориду або броміду додати кілька мілілітрів 95% етилового спирту.

Приклад:

Меркуриметричне визначення йодидів. Точну масу калію або натрію йодиду розчиняють в мінімальному об'ємі води і титрують без індикатора розчином нітрату окисної ртуті до появи не зникаючої рожевої каламуті:



Надлишкова крапля нітрату окисної ртуті реагує з комплексом K_2HgI_4 з виділенням осаду дийодиду ртуті, який і спостерігається в кінці титрування



6.5 Методи комплексонометрії

Комплексонометрія – метод кількісного визначення, заснований на властивості катіонів металів кількісно вступати в реакцію з комплексом (амінополікарбоновими кислотами і їх солями) з утворенням в стехіометричному співвідношенні 1: 1 міцних, розчинних у воді, безбарвних внутрішньокмплесних сполук. Комплексонами називають органічні сполуки, що відрізняються наявністю в їх молекулах груп, які виявляють основні і кислотні властивості, які забезпечують утворення міцних розчинних у воді внутрішньокмплесних сполук (хелатів) з іонами різних металів. Основні властивості проявляє третинна аміногрупа, в якій атом Нітрогену має неподілену пару електронів (N:). Кислотні властивості проявляє ацетатна, карбоксильна і ін. групи.

Для комплексонометричного титрування в якості титранту зазвичай застосовують розчин натрію едетату - динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (скорочено ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{TrB}$, трилон Б, комплексон III). Утворені комплексні сполуки називають комплексонатами. В якості індикаторів використовують: металлоіндикатори - органічні барвники, які мають різне забарвлення у вільному вигляді і у вигляді комплексу з металом. Комплекси іонів металів з натрію едетатом характеризуються константами стійкості, причому, як правило, чим вище заряд іона, тим міцніше комплекс. На міцність комплексів впливає рН середовища. Деякі комплекси, наприклад, кальцію і магнію, стійкі тільки в лужному середовищі. Іони, що утворюють більш міцні комплекси (Zn^{2+} , Pb^{2+}), можна титрувати в помірно кислому середовищі, а трьох- і

чотирьох зарядні іони - навіть в сильнокислому середовищі. Наприклад, щодо цинку, кислотно-основна пара утворює буферний розчин з прийнятним значенням рН (8,0-9,0). Крім того, аміак запобігає осадження цинку гідроксиду внаслідок утворення комплексів.

Залежність металлоіндикаторів від рН середовища:

а) рН 9,5-10 створюється аміачним буфером. Індикатори: кислотний хром чорний спеціальний (або еріохром чорний Т), кислотний хромовий темно-синій. Перехід забарвлення від червоно-фіолетового або вишнево-червоною до синьої або синьо-фіолетового. Титрують: Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} .

б) рН 1-2 створюється додаванням розведеної азотної кислоти; рН 4,5-6 створюється додаванням ацетатного буферного розчину; рН 7,8-8,2 створюється додаванням гексаметилентетраміну (метенамін). Індикатор: ксиленоловий помаранчевий, перехід забарвлення від червоної до жовтої.

Титрують: Bi^{3+} (рН 1-2); Cu^{2+} (рН 4,5-6); Zn^{2+} , Pb^{2+} , Al^{3+} (рН 7,8-8,2).

в) рН 12-14 створюється 30% розчином натрію гідроксиду поблизу точки еквівалентності.

Індикатор: кальконкарбонова кислота, перехід забарвлення від червоно-бузкового до блакитний.

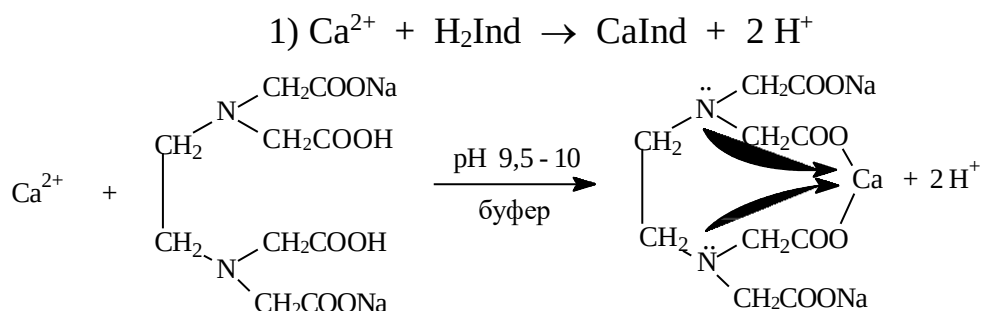
Титрують: Ca^{2+} . Для чіткого і правильного встановлення точки кінця титрування, слід дотримуватись таких вимог:

- комплекс індикатора з іоном металу (MeInd) повинен бути досить стійким;
- індикатор повинен утворювати з іоном металу комплекс з константою стійкості в 10 разів меншою, ніж константа стійкості комплексу металу з трилоном Б, інакше титрування закінчиться передчасно; навпаки, якщо відмінність у величинах констант стійкості занадто мало, точка кінця титрування буде фіксуватися пізніше;
- концентрація індикатора в розчині повинна бути досить малою (індикатор повинен пов'язувати менше 0,01 іонів металу);
- зміна забарвлення індикатора повинно бути чітким, контрастним і швидким.

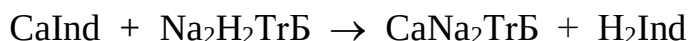
Варіанти титрування:

1. Пряме титрування. Проводять наступним чином: до аналізованого розчину, при необхідності нейтралізувати, додають буферний розчин для створення необхідного значення рН, потім додають металлоіндикатор. У процесі титрування розчином натрію едетату в точці еквівалентності забарвлення розчину змінюється від забарвлення комплексу металлоіндикатора аналізованих катіоном металу до фарбування вільного металлоіндикатора.

Цим способом визначають: цинку сульфат, кальцію хлорид, магнію сульфат, цинку оксид, магнію оксид, кальцію лактат, кальцію глюконат, вісмуту нітрат основний. Реакція комплексоутворення протікає швидко:



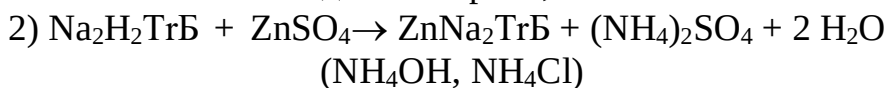
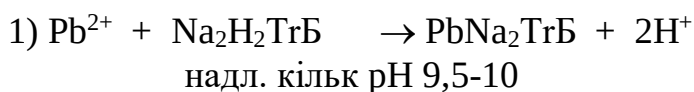
в точці еквівалентності:



Забарвлення розчину за рахунок вільного індикатора

2. *Зворотнє титрування.* При зворотному титруванні до випробуваному розчину додають натрію едетат, а потім, його надлишок відтитровують при певному значенні рН в присутності відповідного металоіндикатора розчиними солей свинцю, цинку та ін. Цей спосіб використовують, якщо: реакція комплексоутворення проходить повільно (Al^{3+});

- немає відповідного індикатора (Pb^{2+});
- аналізована речовина не розчиняється у воді
-



У точці еквівалентності: $\text{H}_2\text{Ind} + \text{Zn}^{2+} \rightarrow \text{ZnInd} + 2\text{H}^+$ забарвлення розчину за рахунок комплексу металу з індикатором. Натрію едетат утворює з катіонами металів комплексонати в стехіометричному співвідношенні 1: 1 незалежно від заряду катіона, тому $f_{\text{екв}} = 1$. Виняток становить препарат - вісмуту нітрат основний, тому що ця речовина непостійного складу і розрахунок йде на Bi_2O_3 , тому $f_{\text{екв}}(\text{Bi}_2\text{O}_3) = 1/2$.

3. *Непрямого титрування.* Заснований на властивості органічних лікарських речовин з третинної аміногрупи (папаверину гідрохлорид, морфіну гідрохлорид, атропіну сульфат, хініну гідрохлорид та ін.) Утворювати комплексні солі із загальноалкалоїдними реактивами, наприклад, амонію тетрароданоцинкату, калію тетрайодовісмутатом (III) (нефармакопейний метод).

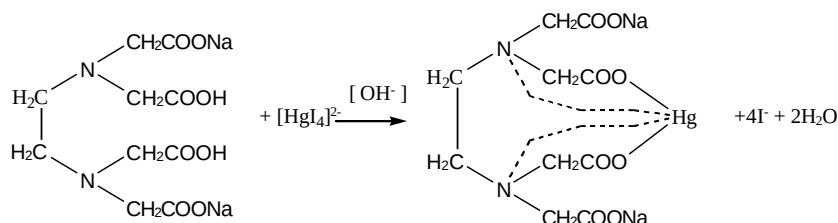
Приклад:

Ртуті дихлорид – Hydrargyridichloridum ГФУ
 HgCl_2

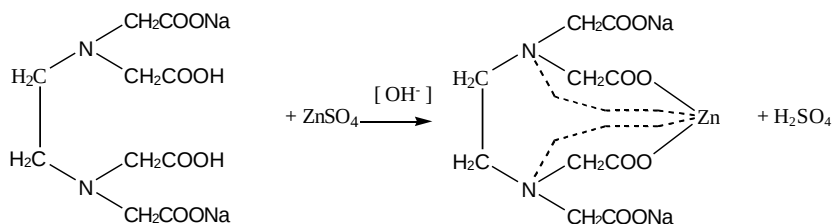
Опис. Кристалічний порошок білого кольору або білі або безбарвні кристали, або важка кристалічна маса. Розчинний у воді, ефірі і гліцеріне, легко

розчинний в 96% спирті. Плавиться при нагріванні і випаровується при прожаренні (випробування проводять під тягою). Водні розчини мають кислу реакцію середовища внаслідок утворення комплексної кислоти $H[HO \cdot HgCl_2]$.

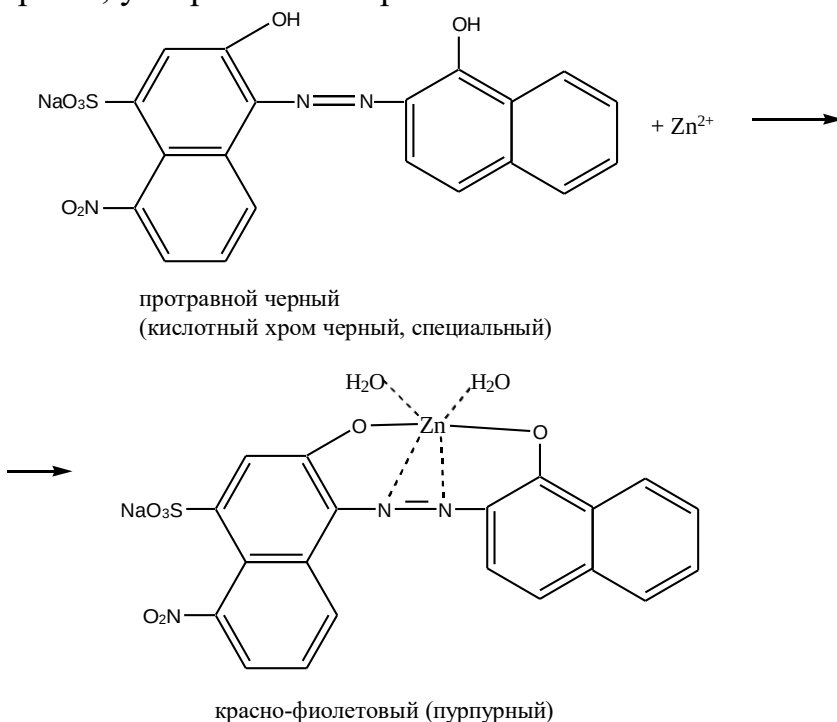
Кількісне визначення. Метод комплексонометрії, спосіб зворотній. Ртуть (II), як і інші важкі метали здатна утворювати комплекси з натрію едетатом (трилоном Б). Так як, складно підібрати індикатор для утворення комплексу з ртуттю і внаслідок того, що ртуті дихлорид практично не дисоціює - використовують зворотне титрування. При додаванні титруваного розчину натрію едетату (трилон Б) утворюється водорозчинний комплекс:



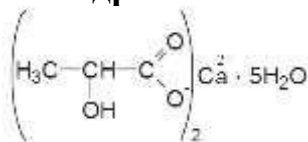
Надлишок натрію едетату відтитрують титрованим розчином цинку сульфату:



Надлишкова крапля титруваного розчину взаємодіє з індикатором протравним чорним, утворюючи забарвлений комплекс:



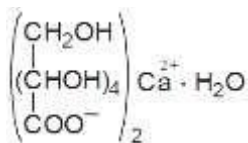
Кальцію лактат пентагидрат – *Calcii lactas pentahydricus*



Опис. Кристалічний або гранульований порошок білого або майже білого кольору. Злегка вивітряється. Розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, дуже мало розчинний в 96% спирті.

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування в присутності розчину натрію гідроксиду, індикатор - кислота кальконкарбонова (див. Вище Бепаск).

Кальцію глюконат– *Calcii gluconas*



Опис. Кристалічний або гранульований порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді.

Кількісне визначення. Комплексонометрія (аналогічно кальцію лактату).

6.6 Метод Кьельдаля

В аналізі використовуються два варіанти методу: класичний і видозмінений. Метод Кьельдаля (класичний) - визначення азоту в препараті. Метод заснований на попередній мінералізації азотовмісного органічної сполуки до гідросульфату амонію. Визначення виконують за допомогою приладу (рис. 3):

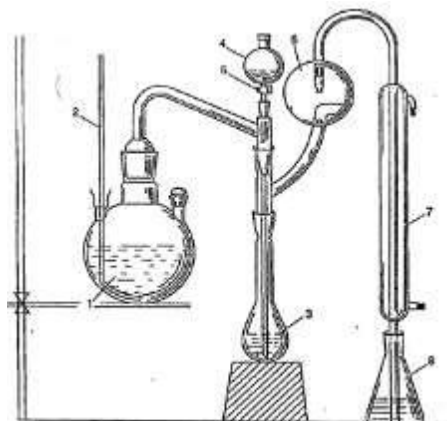
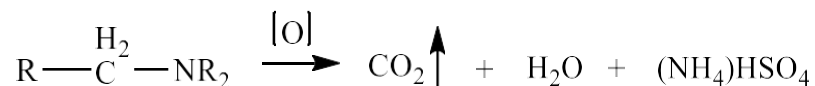


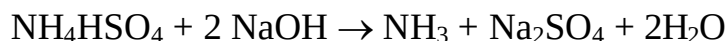
Рисунок 3 – Прилад для визначення азоту в органічних сполуках: 1 - парогенератор; 2 - запобіжна трубка; 3 - реакційна колба з термостійкого скла з довгим горлом (колба Кьельдаля). При проведенні аналізу її встановлюють похило, під кутом 45°; 4 - воронка для введення лугу з затискачем або краном - 5; 6 - брызгопоглинач; 7 - холодильник; 8 - приймач.

Складається з декількох стадій:

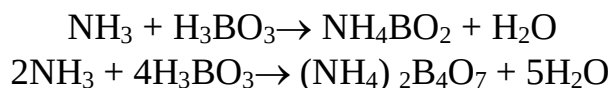
1. Мінералізація (нагрівання з конц. H_2SO_4):



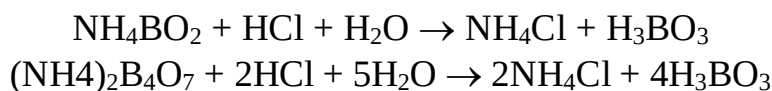
2. Розкладання NH_4HSO_4 натрію гідроксидом і відгона утворюється аміаку в приймач, що містить розчин борної кислоти:



3. Взаємодія аміаку NH_3 в приймачі з борною кислотою H_3BO_3 з утворенням солей (метаборат NH_4BO_2 і амонію тетраборат $(\text{NH}_4)_2\text{B}_4\text{O}_7$):



4. Титрування відгону 0,1 розчином соляної кислоти:

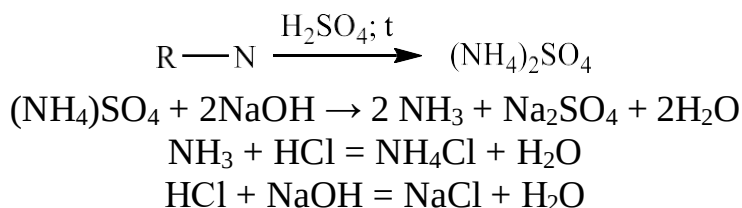


Паралельно проводять контрольний досвід для підвищення точності результатів аналізу.

1. Визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою (видозмінений варіант методу Кьельдаля).

Метод заснований на окисненні органічних сполук, що містять азот, концентрованою сірчаною кислотою при нагріванні в присутності каталізатора. При цьому азот органічної сполуки переходить в амонію сульфат.

При дії концентрованого розчину лугу на амонію сульфат виділяється аміак, який поглинають певною кількістю титрованого розчину кислоти, а потім надлишок кислоти титрують розчином лугу. За кількістю сірчаної кислоти, яка вступила в реакцію з аміаком, визначають вміст азоту в уже згадуваному речовині.



Вміст азоту в відсотках обчислюють за формулою:

$$N\% = 0,01401 (n_2 - n_1) / m,$$

де: m - маса наважки досліджуваної субстанції, в грамах;

n_1 – об'єм 0,01 М розчину натрію гідроксиду NaOH, витрачений на титрування розчину, отриманого після спалювання випробуваного речовини, в мл;

n_2 – об'єм 0,01 М розчину натрію гідроксиду NaOH, витрачений на титрування розчину, отриманого після спалювання глюкози, в мл.

Методика. Наважку випробуваної субстанції, яка містить близько 2 мг азоту, поміщають в колбу для спалювання, додають 4 г подрібненої суміші, що містить 100 г калію сульфату Р, 5 г міді сульфату Р і 2,5 г селену Р і три скляні кульки. Додають 5 мл кислоти сірчаної Р таким чином, щоб вона змивала все частки, які прилипли до стінок колби, і стікала по стінках колби. Вміст колби перемішують круговими рухами. Щоб уникнути великих втрат сірчаної кислоти, горло колби закривають нещільно. Колбу підігрівують, поступово доводячи до кипіння з конденсацією парів сірчаної кислоти в горлі колби; при цьому необхідно стежити, щоб верхня частина колби не перегрівалася. Нагрівання продовжують протягом 30 хв., Якщо немає інших вказівок у монографії. Охолоджують, розчиняють твердий залишок, додаючи до суміші обережно 25 мл води Р, знову охолоджують і приєднують до пристрою для перегонки з водяною парою. Додають 30 мл натрію гідроксиду розчину концентрованого Р і негайно починають перегонку, пропускаючи пар через суміш. Близько 40 мл відігнати рідини збирають в приймач, що містить 20 мл 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти і достатню кількість води Р для того, щоб кінець холодильника був занурений. В кінці перегонки приймач розташовують таким чином, щоб кінець холодильника знаходився над поверхнею рідини. Оттон титрують 0,01М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор метиловий червоний змішаний розчин Р. Випробування повторюють, використовуючи замість випробуваної субстанції 50 мг глюкози Р [ДФУ].

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ З ТЕМИ: «МЕТОДИ ОСАДЖЕННЯ»

1. Розрахуйте відсоковий вміст калію хлориду (М.м. 74,56) в субстанції, якщо на титрування наважки 0,9850 г витрачено 13,02 мл 0,1 М розчину нітрату срібла ($K_p = 1,0100$). Об'єм мірної колби – 50 мл, об'єм піпетки – 25,0 мл; індикатор – калію хромат.

2. Розрахуйте масу наважки натрію броміду (М.м. 102,90), якщо на її титрування витрачено 19,23 мл 0,1 М розчину срібла нітрату ($K_p = 0,9870$); його відсотковий вміст у субстанції – 99,4%. Індикатор – калію хромат.

3. Розрахуйте масу наважки калію хлориду (М.м. 74,56), якщо на його титрування за методом Фольгарда було взято 40 мл розчину 0,1 срібла нітрату ($K_p = 0,9898$), а на титрування його надлишку витрачено 19,23 мл 0,1 М розчину амонію тиоцианата ($K_p = 0,9870$); його відсотковий вміст у субстанції – 99,4%, з урахуванням мірної колби на 100 мл і піпетки 10 мл.

4. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату ($K_p = 1,0008$), який буде витрачений на титрування 0,3145 г калію йодиду (М.м. 166,01), якщо його відсотковий вміст у субстанції – 99,7 %; оцтовокисле середовище, індикатор – 0,1% розчин еозинату натрію.

5. Розрахуйте об'єм 0,1 М розчину срібла нітрату ($K_p = 1,0012$), який буде витрачений на титрування 0,2013 г кальцію хлориду (М.м. 219,08), якщо його відсотковий вміст у препараті – 100,90 %.

6. Розрахуйте об'єм 0,05 М розчину натрію едетату (трилону Б $K_p = 1,0005$), який буде витрачений на титрування 0,2230 г магнію оксиду (М.м. 40,31), якщо його відсотковий вміст у препараті – 98,90%.

7. Розрахуйте масу наважки магнію сульфату (М.м. 246,48), якщо на її титрування витрачено 10,36 мл 0,05 М розчину натрію едетату (трилону Б $K_p = 1,0007$), а його відсотковий вміст у препараті – 99,8%.

8. Розрахуйте відсотковий вміст кальцію хлориду (М.м. 219,08), якщо на титрування наважки 0,6580 г по фармакопейної методики витрачено 16,08 мл 0,1 М розчину натрію едетату (трилону Б $K_p = 1,0010$).

9. Розрахуйте масу наважки цинку сульфату (М.м. 287,54), якщо на її титрування витрачено 10,36 мл 0,05 М розчину натрію едетату (трилону Б $K_p = 1,0000$), а його відсотковий вміст у препараті – 99,8%.

10. Розрахуйте масу наважки калію йодиду (М.м. 166,01), якщо на її титрування обсяг витрачено 13,63 мл 0,05 М розчину ртуті нітрату ($K_p = 1,0023$), якщо його відсотковий вміст у субстанції – 100,3%.

7. ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК

Визначення домішок арсену в лікарських препаратах

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, окиснення 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, окиснення і т.д.).

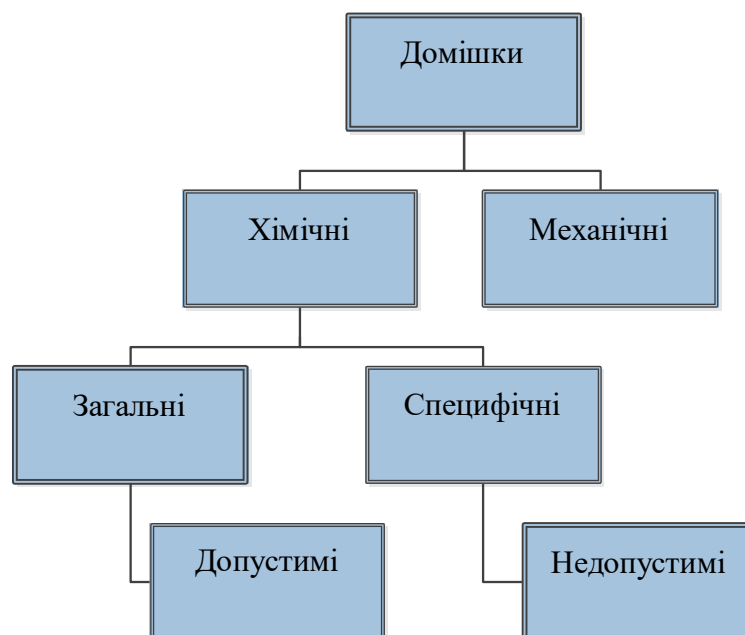
Неспецифічні домішки або група домішок характерна для більшості препаратів. Основним джерелом їх попадання в лікарський препарат є апаратура, розчинники, допоміжні матеріали і тара.

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.).



Таким 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 еталону і в розчині препарату після додатку однакових кількостей відповідних реактивів. Точність, яка досягається при цьому, цілком достатня, щоб встановити, більше або менше, ніж обумовлює ДФУ, міститься домішок у випробуваному препараті. Другий шлях - встановлення межі вмісту домішок за відсутністю позитивної реакції. При цьому використовують хімічні реакції, чутливість яких нижче, ніж межа виявлення допустимих домішок. Помилка такого визначення більше 10%.

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

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

- вода і використовувані реактиви не повинні містити іонів, наявність яких встановлюють;
- пробірки для випробування на домішки повинні бути безбарвними і однакового діаметра;
- наважки повинні братися з точністю до 0,001 г;

- реактиви слід додавати одночасно і в однакових кількостях, як до еталонного, так і до випробуваного розчину;

- опалесценцію, що утворюється, спостерігають в прохідному світлі, на темному тлі, а забарвлення - у відображеному світлі на білому фоні;

- якщо встановлюють відсутність домішки, то до випробуваного розчину додають всі реактиви, крім основного, отриманий розчин розділяють на дві рівні частини і до однієї з них додають основний реактив. При порівнянні не повинно бути явних розбіжностей між обома частинами розчину.

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

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

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

ДФУ використовує для визначення специфічних домішок хроматографію в тонкому шарі сорбенту. У даному випадку паралельно з 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 газорідина або високоефективна рідина хроматографія. Найбільш часто використовуваними методами є метод речовин - свідків і метод відносних утримуваль. У першому випадку безпосередньо після аналізу лікарських речовин, в ідентичних умовах хроматографують речовину - свідок (домішку), наявність якої в досліджуваному зразку ймовірна. Другий метод дозволяє вводити речовину – свідок безпосередньо в лікарський препарат. У цьому випадку критерієм визначення домішки є збільшення відповідного піка на хроматограмі.

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

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

Отже, підходи до якості лікарських препаратів, які викладені в ДФУ, повинні охоплювати весь виробничий процес, починаючи від вихідного, проміжного і кінцевого продукту і можуть забезпечуватися тільки жорсткою

стандартизацією і регламентацією всього виробничого процесу, а також зберігання, транспортування, аж до реалізації.

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 тетраїодомеркурату 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 тетраїодомеркурату розчину, утворюється комплексна сполука, забарвлена в жовтий колір:



Випробування слід проводити в лужному середовищі. У кислому середовищі калію тетраїодомеркурат 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 тетраїодомеркурату розчину лужного Р.

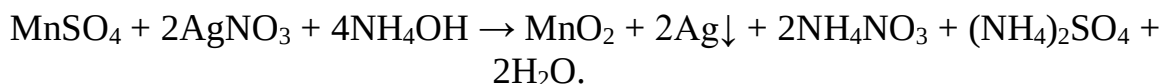
Як еталон використовують розчин, одержаний додаванням до 10 мл амонію еталонного розчину (1 ppm NH_4^+) Р 5 мл води Р і 0,3 мл калію тетраїодомеркурату лужного розчину Р. Пробірки закривають.

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

Метод В

Розтерту випробувану речовина поміщають в посудину, розчиняють або суспензують 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 NH_4^+).

Методика: кількість ретельно розтертої випробуваної речовини, зазначену в монографії, поміщають в посудину ємністю 25 мл, зпоряджену поліетиленовою пробкою, і розчиняють або суспензують 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°C протягом 30 хв.

Паралельно за цих самих умов готують еталон. До зазначеної в монографії кількості амонію еталонного розчину (1 ppm NH_4^+) Р додають 1 мл води Р, 0,30 г магнію оксиду важкого Р і далі роблять, як з випробуваним розчином.

Якщо у випробуванні з випробуваним 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 тетраїодомеркурату лужного розчину Р.

Як еталон використовують суміш 10 мл еталонного розчину амонію (1 ppm NH_4^+) Р, 5 мл води Р і 0,3 мл калію тетраїодомеркурату лужного розчину Р. Пробірки закривають.

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

Метод D

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

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

Так як реакції виявлення іонів NH_4^+ за допомогою калію тетраїодомеркурату лужного розчину заважають іони заліза (які утворюють з

лугом забарвлені гідроксиди, нерозчинні у воді), їх зв'язують у розчинний комплекс шляхом додаванням калію-натрію тартрату.

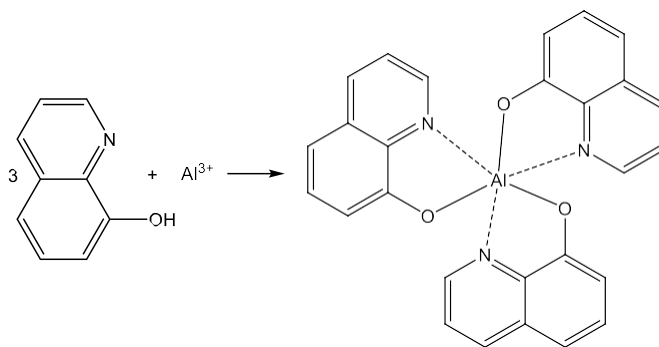
Методика: кількість випробуваної речовини, зазначену в монографії, поміщають в пробірку, розчиняють у 10 мл води Р, додають 2 краплі натрію гідроксиду розведеного розчину Р і 3 мл розчину 200 г/л калію-натрію тартрату Р. Ретельно перемішують, доводять об'єм розчину водою Р до 15 мл і додають 0,3 мл калію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

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

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

АЛЮМІНІЙ (Al^{3+})

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

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

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

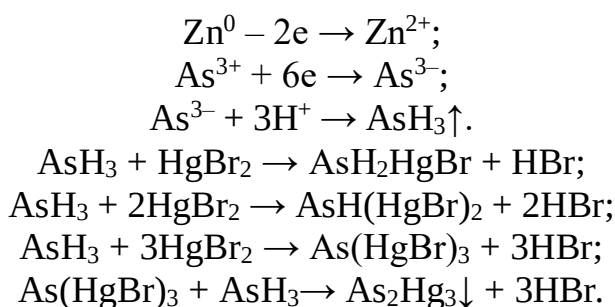
Вимірюють інтенсивність флюоресценції (2.2.21) випробуваного розчину (I_1), еталону (I_2) і холостого розчину (I_3), використовуючи збуджуюче випромінювання за довжини хвилі 392 нм і вторинний фільтр із смугою пропускання, що має максимум за довжини хвилі 518 нм, або монохроматор, установлений на пропускання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

Флуоресценція ($I_1 - I_3$) випробуваного розчину не має перевищувати флуоресценції еталону ($I_2 - I_3$).

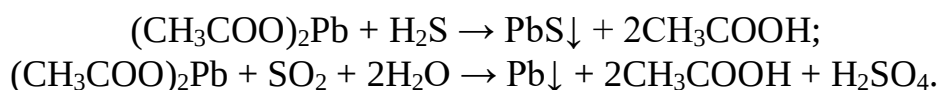
АРСЕН (МИШ'ЯК) (As^{3+} , As^{5+})

Метод А

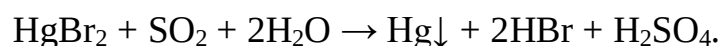
Хімічна сутність методу полягає у відновленні сполук миш'яку (що міститься у випробуваному препараті) цинком в кислому середовищі до арсину (AsH_3), який при взаємодії з ртуті диброміду утворює миш'яковисту ртуть. Реакція проходить поетапно, через утворення забарвлених комплексних сполук:



Арсин проходить через шар вати, змоченої свинцю ацетатом, який зв'язує відновники (H_2S , SO_2):



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



Сірководень може утворити ртуті дисульфід:

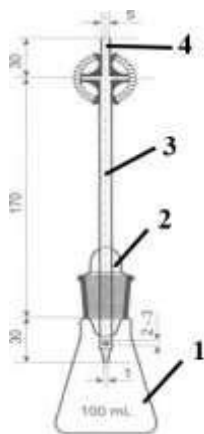
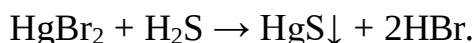


Рисунок 4. Прилад для випробування на гранично допустимий вміст арсену (метод А). Розміри зазначені в міліметрах

Випробування на гранично допустимий вміст арсену проводять в приладі. Прилад (див. рис. 4) складається з конічної колби ємністю 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 Р* або поміщають невеликий ватяний тампон і скручену трубочкою смужку *свинцево-ацетатного паперу Р* масою 50-60 мг. Між плоскими поверхнями трубок поміщають шматочок *ртутно-бромідного паперу Р* такого розміру, щоб закрити отвір трубки (15 x 15 мм).

Зазначену в монографії кількість випробуваної речовини поміщають у конічну колбу і розчиняють у 25 мл *води Р*, або зазначений в монографії об'єм випробуваного розчину поміщають у конічну колбу, доводять об'єм розчину *водою Р* до 25 мл. Додають 15 мл *хлористоводневої кислоти Р*, 0,1 мл *олова(ІІ) хлориду розчину Р*, 5 мл *розчину калію йодиду Р*, залишають на 15 хв і потім додають 5 г *цинку активованого Р*. Негайно сполучають дві частини приладу, колбу помішають у водяну баню, температура якої підтримується такою, щоб забезпечити рівномірне виділення газу.

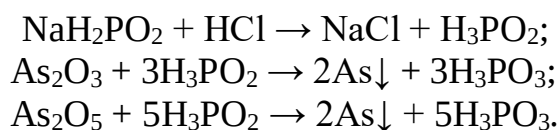
Паралельно за цих самих умов проводять випробування з еталоном, що складається з 1 мл *арсену еталонного розчину* (1 ppm As) *Р* і 24 мл *води Р*.

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

Метод В

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

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



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



Методика: Кількість випробуваної 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 випробуваної речовини 0,5 мл *арсену еталонного розчину (10 ppm As) P*.

Після нагрівання на водяній бані забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

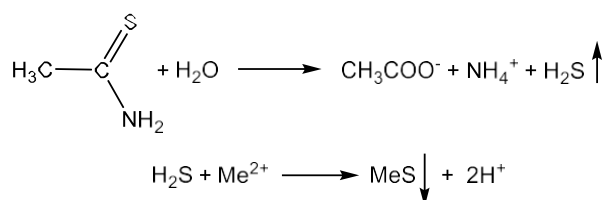
Температура водяної бані не має перевищувати 40 °C.

ВАЖКІ МЕТАЛИ

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

Метод А

З методом А розчини солей важких металів (залежно від концентрації) утворюють з *тіоацетамідним реактивом P* коричневий осад або світло-коричневе забарвлення розчину. Слід зазначити, що реакція проходить в кислому середовищі, тому для створення рН 3,5 додають буферний розчин, що складається з амонію ацетату і кислоти хлористоводневої.



Методика: *Випробуваний розчин*. 12 мл зазначеного водного розчину випробуваної субстанції.

Розчин порівняння (еталон). Змішують 10 мл *свинцю еталонного розчину (1 ppm) P* або *свинцю еталонного розчину (2 ppm) P*, зазначеного в монографії, і 2 мл зазначеного водного розчину випробуваної субстанції.

Холостий розчин. Змішують 10 мл *води P* і 2 мл зазначеного водного розчину випробуваної субстанції.

До кожного розчину додають 2 мл *буферного розчину (pH3.5) P*. Перемішують і додають 1.2 мл *тіоацетаміду реактиву P*, негайно перемішують. Через 2 хв розчини досліджують.

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

Результат: коричневе забарвлення випробуваного 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.

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

Методика: *Випробуваний розчин*. 12 мл випробуваного розчину випробуваної 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 випробуваної 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 випробуваної субстанції.

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

До кожного розчину додають 2 мл *буферного розчину pH 3.5 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 випробуваного 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 важкі 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: Випробуваний розчин. Зазначену кількість (але не більше 2 г) випробуваної субстанції помішають у кварцовий тигель з 4 мл розчину 250 г/л магнію сульфату Р у сірчаній кислоті розведеної Р, перемішують тонкою скляною паличкою і обережно нагрівають. Якщо суміш рідка, обережно випаровують на водяній бані до сухого залишку, потім поступово нагрівають до обуглювання 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 випробуваний розчин, використовуючи зазначений об'єм свинцю еталонного розчину (10ррт РЬ) Р замість випробуваної субстанції. До 10 мл одержаного розчину додають 2 мл випробуваного розчину.

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

Холостий розчин. Змішують 10 мл води Р і 2 мл випробуваного 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 випробуваного 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 оксиди 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: Випробуваний розчин. У кварцовому тиглі ретельно змішують зазначену кількість випробуваної 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 підлучують 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 випробуваний розчин, використовуючи зазначений в монографії об'єм свинцю еталонного розчину (10ppm Pb) Р замість випробуваної субстанції, і висушують у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С. До 10 мл одержаного розчину додають 2 мл випробуваного розчину.

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

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

До 12 мл кожного розчину додають по 2 мл буферного розчину рН 3.5. 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 випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення розчину порівняння.

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

рівномірного фільтрування. Порівнюють плями на фільтрах, одержані для різних розчинів.

Метод Е

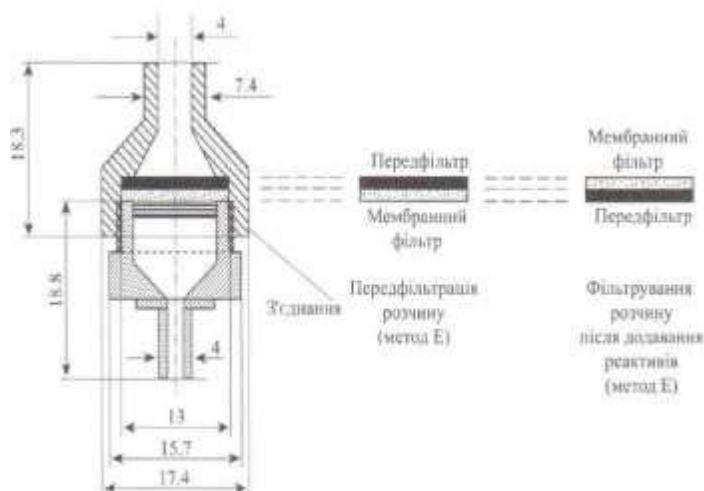


Рисунок 5 – Пристрій для визначення домішки важких металів за методом Е.

Дуже чутливий метод.

Методика: Випробуваний розчин. Зазначену в монографії кількість випробуваної субстанції розчиняють в 30 мл води Р або використовують зазначений в монографії об'єм випробуваної 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

випробуваний розчин.

Готують пристрій для фільтрування шляхом встановлення корпусу шприца ємністю 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 випробуваний 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'єльдаля. Цей метод використовують у тому випадку, коли інші методи руйнування лікарського засобу не підходять.

Методика: Випробуваний розчин. Кількість або об'єм випробовуваної субстанції, зазначені в монографії, помішають у чисту суху колбу К'єльдаля ємністю 100 мл (у разі інтенсивного піноутворення слід використовувати колбу ємністю 300 мл). Колбу закріплюють під кутом 45°. Якщо випробовувана субстанція є твердою речовиною, додають достатній об'єм суміші 8 мл сірчаної кислоти Р і 10 мл азотної кислоти Р, щоб ретельно змочити випробовувану субстанцію; якщо випробовувана субстанція є рідиною, додають декілька мілілітрів суміші 8 мл сірчаної кислоти Р і 10 мл азотної кислоти Р. Обережно нагрівають до початку реакції, після припинення реакції додатково додають ту саму суміш кислот порціями, нагріваючи після додавання кожної порції, поки загальний об'єм доданої суміші кислот не досягне 18 мл. Збільшують ступінь нагріву і кип'ятять з обережністю до потемніння розчину. Охолоджують, додають 2 мл азотної кислоти Р і нагрівають знову до потемніння розчину. Продовжують нагрівання, послідовно порціями додаючи азотну кислоту Р, поки розчин не перестане темніти, потім сильно нагрівають до появи щільної білої пари. Охолоджують, обережно додають 5 мл *води Р*, кип'ятять з обережністю до появи щільної білої пари і продовжують нагрівання до одержання залишку об'ємом від 2 мл до 3 мл. Охолоджують, обережно додають 5 мл *води Р* і визначають забарвлення розчину. Якщо розчин має жовте забарвлення, додають краплинами 1 мл *водню пероксиду розчину концентрованого Р* і знов нагрівають до появи щільної білої пари і продовжують нагрівання до одержання залишку об'ємом від 2 мл до 3 мл. Якщо забарвлення розчину все ще залишається жовтим, повторюють додавання 5 мл *води Р* і 1 мл *розчину водню пероксиду концентрованого Р* до знебарвлення розчину. Охолоджують, обережно розводять розчин *водою Р* і, обполіскуючи колбу, переносять її вміст у пробірку для порівняльних випробувань ємністю 50 мл так, щоб загальний об'єм не перевищив 25 мл. Установлюють рН розчину до значення 3.0-4.0 *аміаку розчином концентрованим РІ*, використовуючи як зовнішній індикатор індикаторний папір, що діє у вузькому інтервалі рН (при наближенні до специфікованого діапазону рН можливе використання *аміаку розчину розведеного РІ*), потім доводять об'єм розчину до 40 мл і перемішують. Додають 2 мл *буферного розчину рН рН 3.5 Р*. Перемішують і одержану суміш додають до 1.2 мл *тіоацетамідного реактиву Р*. Негайно перемішують. Доводять об'єм розчину *водою Р* до 50 мл і перемішують.

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

Контрольний розчин. Готують таким самим чином, як і випробуваний 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 випробуваного розчину, але без додавання випробуваної 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 випробуваного 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.

Випробуваний розчин. Поміщають зазначену в монографії кількість субстанції (не більше 0,5 г) у підходящу 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 випробуваний розчин, використовуючи зазначений об'єм свинцю еталонного розчину (10 ppm Рb) Р замість випробуваної субстанції.

Контрольний розчин. Готують таким самим чином, як і випробуваний розчин, додаючи до випробуваної субстанції об'єм свинцю еталонного розчину (10 ppm Рb) Р, зазначений для приготування розчину порівняння.

Холостий розчин. Готують, як зазначено для випробуваного розчину, але без додавання випробуваної субстанції.

Закривають колби і поміщають у лабораторну мікрохвильову піч. Проводять розклад, використовуючи послідовно 2 окремі програми, що підходять. Планують програми у декілька ступенів для контролю реакції, моніторингу тиску, температури або енергії, залежних від типу використовуваної мікрохвильової печі. Після першої програми залишають

реакційні колби охолоджуватися перед тим, як їх відкрити. Додають у кожену колбу 2.0 мл водню пероксиду розчину концентрованого *P* і проводять розклад, використовуючи другу програму. Після другої програми залишають реакційні колби охолоджуватися перед тим, як їх відкрити. Якщо необхідно одержати прозорий розчин, здійснюють повторне додавання водню пероксиду розчину концентрованого *P* і другої програми розкладу.

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

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

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

Придатність системи:

- пляма на фільтрі, одержана для розчину порівняння, повинна мати коричневе забарвлення при порівнянні з плямою, одержаною для холостого розчину;
- забарвлення плями на фільтрі, одержаної для контрольного розчину, має бути інтенсивнішим за забарвлення плями для розчину порівняння.

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

Метод Н

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

Розчин порівняння. Зазначений об'єм свинцю еталонного розчину (10 ррт *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

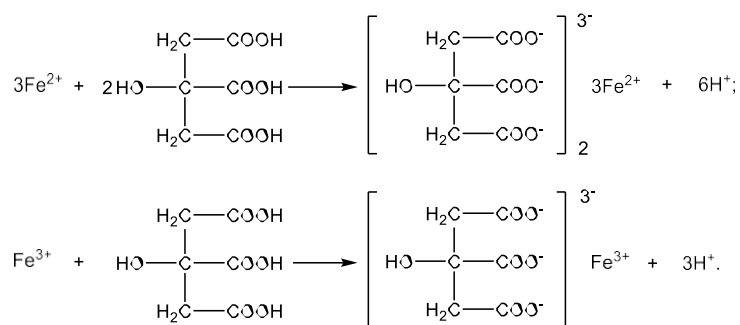
розчинника). Додають до 1.2 мл тіоацетаміду реактиву Р. Негайно перемішують і залишають на 2 хв. Розчини фільтрують крізь мембранний фільтр, що підходить (номінальний розмір пор — 0,45 мкм). Проводять порівняння плям на фільтрах, одержаних для різних розчинів.

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

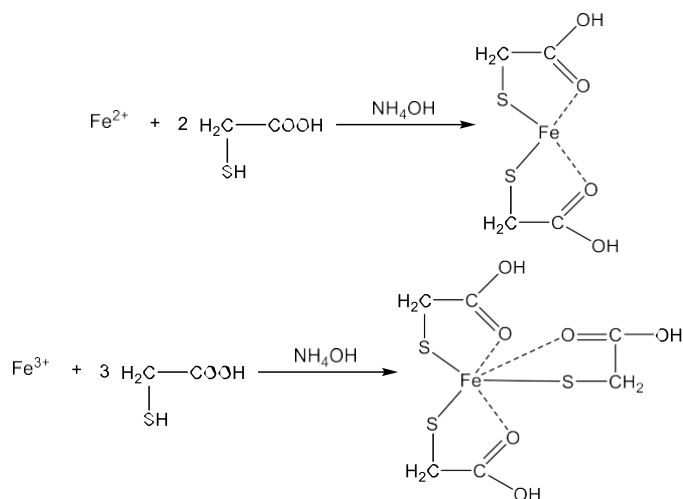
Результат: коричнювато-чорне забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержане у випробуванні з випробовуваним розчином, не має бути інтенсивнішим за забарвлення плями на мембранному фільтрі, одержане у випробуванні з розчином порівняння.

ЗАЛІЗО (Fe^{2+} , Fe^{3+})

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:



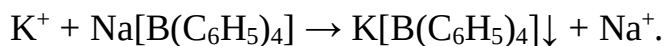
Методика: кількість випробуваної речовини, зазначену в монографії, розчиняють у воді Р, доводять об'єм розчину водою Р до 10 мл і перемішують або використовують 10 мл розчину, зазначеного в монографії. Додають 2 мл розчину 200 г/л лимонної кислоти Р і 0,1 мл тіогліколевої кислоти Р. Перемішують, підлужують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

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

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

КАЛІЙ (K⁺)

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



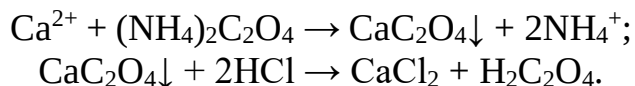
Методика: до 10 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл свіжоприготовленого розчину 10 г/л *натрію тетрафенілборату Р*.

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

Через 5 хв опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталону.

КАЛЬЦІЙ (Ca²⁺)

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 досліджуваний, так і в еталонний розчини додається деяка кількість еталонного розчину Ca²⁺ 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 І мл *оцтової кислоти розведеної Р* 15 мл зазначеного в монографії розчину або

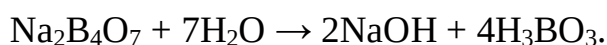
розчину, що містить зазначену в монографії кількість випробуваної речовини, і струшують.

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

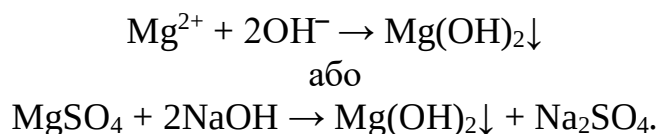
Через 15 хв опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталону.

МАГНІЙ (Mg^{2+})

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

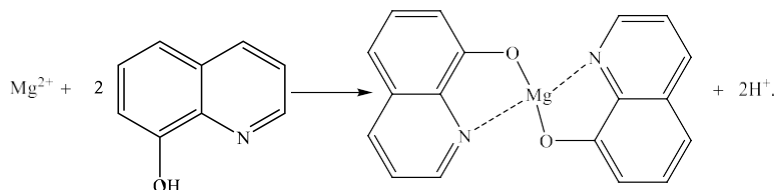


Іони магнію в присутності лугів (але у відсутності солей амонію) утворюють в нейтральних розчинах його солей білий аморфний осад магнію гідроксиду ($\text{Mg}(\text{OH})_2$), розчинний в кислотах і амонію хлориді:



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

Для доведення pH розчину до 10,5-11,5 до водного досліджуваного шару додають органічні основи (триетаноламін 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 pH розчину, якщо необхідно доводять до pH 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.

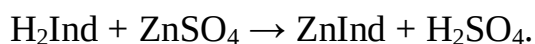
Забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

МАГНІЙ І ЛУЖНОЗЕМЕЛЬНІ МЕТАЛИ

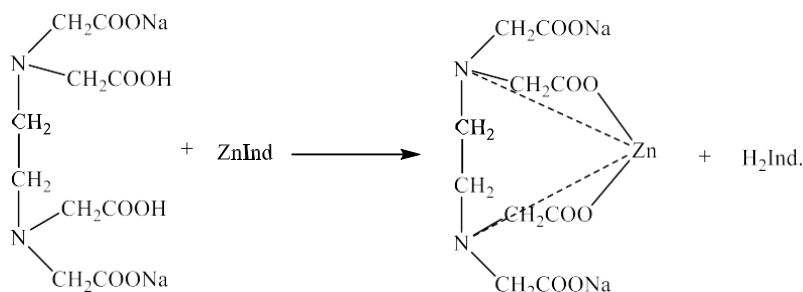
Визначити зміст домішки магнію спільно з лужноземельними металами взаємодією з гідроксихіноліном неможливо, так як вони теж можуть реагувати з даним реактивом.

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.

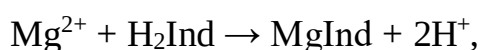
Доданий разом з індикатором 0,1 М розчин цинку сульфату взаємодіє з ним, утворюючи забарвлену у фіолетово-червоний колір сполуку:



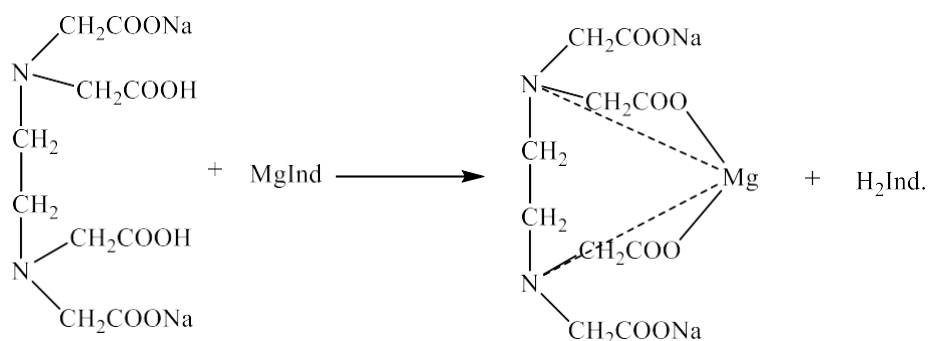
При титруванні розчином натрію едетату комплекс руйнується і звільнюється вільний індикатор (синій колір):



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.



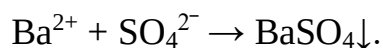
Об'єм натрію едетату у другому випробуванні не повинен перевищувати об'єм натрію едетату у першому випробуванні.

Методика: до 200 мл *води Р* додають 0,1 г гідроксиламіну гідрохлориду *Р*, 10 мл буферного розчину амонію хлориду *pH 10,0 Р*, 1 мл 0,1 М розчину цинку сульфату і близько 15 мг протравного чорного індикаторної суміші *11 Р*. Нагрівають до температури близько 40 °С. Одержаний розчин титрують 0,01М розчином натрію едетату до переходу забарвлення розчину від фіолетового до синього. До одержаного розчину додають зазначену в монографії кількість випробуваної речовини, 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 (SO₄²⁻)

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 осадки, 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 SO₄ *P1* додають 3 мл розчину 250 г/л барію хлориду *Р*. Струшують і залишають на 1 хв. До 2.5 мл

отриманої суспензії додають 15 мл розчину, зазначеного в монографії, і 0,5 мл оцтової кислоти Р.

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

Через 5 хв опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталону.

СУЛЬФАТНА ЗОЛА

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

Якщо кількість залишку, одержаного таким чином, перевищує зазначену межу вмісту, залишок повторно змочують сірчаною кислотою Р і повторно прожарюють протягом 30 хв таким самим чином, поки 2 послідовних зважування не відрізнятимуться більш як на 0,5 мг або поки відсотковий вміст залишку відповідатиме зазначеній межі вмісту.

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

ФТОРИДИ (F⁻)

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. 6), що складається з рубашки (2), заповненої тетрахлоретаном, в яку вмонтований зворотний

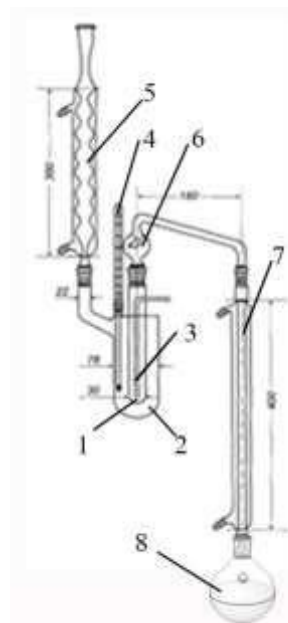
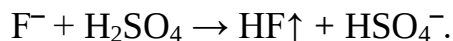


Рисунок 6 – Прибор для випробування на фториди

холодильник (5) і термометр (4). У цю сорочку також вмонтована внутрішня пробірка (1) з трубкою для подачі пари (3). Внутрішня пробірка через бризказахоплювач (6) з'єднана з вертикально поставленим холодильником (7).

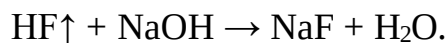
Випробувану речовину, пісок і кислоту сірчану поміщають у внутрішню пробірку приладу:



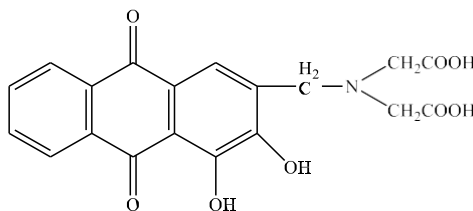
Пісок необхідний для запобігання взаємодії кислоти фтористоводневої зі склом приладу.

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

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



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



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

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

Методика: Кількість випробуваної 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 ємністю 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 (випробуваний розчин).

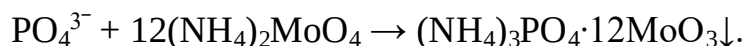
Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість випробуваної речовини 5 мл фториду еталонного розчину (10 ppm F) Р.

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

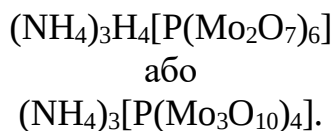
Через 20 хв синє забарвлення випробуваного розчину, що з'явилося замість первинного червоного, має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

ФОСФАТИ (PO_4^{3-})

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



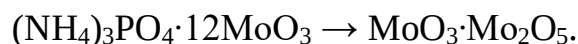
Амонію фосфорнододекамолібдат $[(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3]$ є амонійною сіллю фосфорномолібденової гетерополікислоти, тому більш правильна формула утвореного продукту буде (наймовірніше):



Продукт реакції розчиняється в лугах:



Під дією SnCl_2 сульфамолібденовий реактив відновлюється з утворенням молібденової сині:



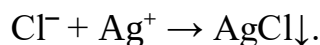
Методика: до 100 мл приготованого і при необхідності нейтралізованого, як зазначено в приватній статті, розчину додають 4 мл сульфамолібденового реактиву Р3. Взюовтують і додають 0,1 мл розчину олова (II) хлориду Р1.

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

Забарвлення випробуваного розчину повинне бути не інтенсивнішим ніж забарвлення еталону.

ХЛОРИДИ (Cl⁻)

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 (Ag₂CO₃) білого кольору; 2) у лужному середовищі утворюється срібла гідроксид (AgOH), потім срібла оксид (Ag₂O); 3) інші кислоти не застосовують, так як вони можуть давати осади (наприклад, Ag₂SO₄, Ag₃PO₄); 4) хлористоводнева кислота вводить в реакційну суміш іон, що визначається:

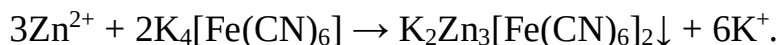


Методика: до 15 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 1 мл азотної кислоти розведеної Р і виливають суміш за один раз у пробірку, що містить 1 мл срібла нітрату розчину Р2. Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 15 мл випробуваного розчину 10 мл хлориду еталонного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

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

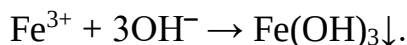
ЦИНК (Zn²⁺)

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



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

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



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

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

Паралельно готують еталон з використанням замість 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 еталону.

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

8. ВИЗНАЧЕННЯ ПРОЗОРОСТІ І СТУПЕНЮ КАЛАМУТНОСТІ РІДИН

Одним з найважливішим показником доброякісності лікарських засобів є визначення прозорості. За цим показником, в деяких випадках, можна встановити доброякісність лікарського засобу, чи ні зіпсувався він, установити відсутність деяких домішок та інш. Як приклад можливо навести аналіз субстанції натрію гідрокарбонату, якщо в ньому присутня домішка карбонатів, то при визначенні прозорості препарату, досліджуваний розчин буде каламутним і за цим показником препарат бракують.

Згідно ДФУ для визначення прозорості і ступеня каламутності рідин використовують однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном, що мають внутрішній діаметр від 15 мм до 25 мм. 40-мм шар випробуваної рідини порівнюють з 40-мм шаром свіжоприготованого еталону, приготованого, як описано нижче. Порівняння рідин проводять в розсіяному денному світлі через 5 хв після приготування еталону, переглядаючи зразки уздовж вертикальної осі пробірок на чорному тлі. Розсіювання світла повинно бути таким, щоб еталон І легко відрізнявся від води, а еталон ІІ легко відрізнявся від еталону І.

Випробувану рідину вважають прозорою якщо вона витримує порівняння з водою Р або розчинником, що використовується при приготуванні випробуваної рідини при перегляді в описаних вище умовах, або її каламутність не перевищує каламутність еталону І.

Як видно з зазначеного вище, еталоном для порівняння, при визначенні прозорості згідно вимог ДФУ є розчинник.

Реактиви

Розчин гідразину сульфату. 1.0 г гідразину сульфату Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину водою Р до 100,0 мл. Розчин витримують протягом 4-6 год.

Розчин гексаметилентетраміну. 2.5 г гексаметилен-тетраміна Р розчиняють у 25.0 мл води Р в колбі зі скляною притертою пробкою ємністю 100 мл.

Вихідна суспензія. 25.0 мл розчину гідразину сульфату додають до приготовленого розчину гексаметилентетраміну, перемішують і залишають на 24 год. Суспензія стабільна протягом 2 місяців при зберіганні в скляному

посуді, що не має дефектів поверхні. Суспензія не повинна прилипати до скла, і її необхідно ретельно збовтувати перед використанням.

Основна суспензія. 15.0 мл вихідної суспензії поміщають в колбу ємністю 1000,0 мл і доводять водою Р до мітки. Термін придатності основний суспензії 24 год.

Еталони. Приготування еталонів проводять у відповідності з таблицею. Основну суспензію і воду Р перемішують і струшують безпосередньо перед використанням.

	Еталон			
	I	II	III	IV
Основна суспензія	5.0 мл	10,0 мл	30,0мл	50,0 мл
Вода Р	95.0мл	90,0 мл	70,0 мл	50,0 мл

ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ЗАБАРВЛЕННЯ РІДИН

Визначення ступеня забарвлення рідин в ряду коричневий - жовтий - червоний проводять візуально шляхом порівняння з відповідними еталонами одним із двох описаних нижче методів, що вказують у НД.

Розчин вважають безбарвним, якщо він витримує порівняння з водою Р або розчинником або забарвлений не більше інтенсивно, ніж еталон В9.

Метод I

2.0 мл випробуваної рідини порівнюють з 2.0 мл води Р або розчинника, або еталону (див. таблиці еталонів), зазначеного у приватній статті, використовуючи однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з зовнішнім діаметром 12 мм. Порівняння забарвлення проводять в розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки горизонтально (перпендикулярно осі пробірок) на білому тлі.

Метод II

40-мм шар випробуваної рідини порівнюють з 40-мм шаром води Р або розчинника або еталону (див. таблиці еталонів), зазначеного у приватній статті, використовуючи однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном, що мають внутрішній діаметр від 15 мм до 25 мм. Порівняння забарвлення проводять в розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки вдовж вертикальної осі пробірок на білому фоні.

Реактиви

Вихідні розчини

Жовтий розчин. 46 г заліза (III) хлориду Р поміщають в мірну колбу ємністю 1000 мл, розчиняють в 900 мл суміші: кислота хлористоводнева Р - вода Р (25:975), доводять об'єм розчину цієї ж сумішню до мітки і перемішують. Визначають концентрацію отриманого розчину і розбавляють розчин цією ж сумішню таким чином, щоб вміст $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл становило 45.0 мг.

Розчин зберігають в захищеному від світла місці.

Визначення концентрації. 10,0 мл отриманого розчину поміщають в конічну колбу з притертою скляною пробкою ємністю 250 мл, додають 15 мл води Р, 5 мл кислоти хлористоводневої Р і 4 г калію йодиду Р, колбу закривають і залишають на 15 хв у темному місці. Додають 100 мл води Р і йод, що виділився, титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату, додаючи в кінці титрування як індикатор 0,5 мл розчину крохмалю Р.

1 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату відповідає 27.03 мг $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Червоний розчин. 60 г кобальту хлориду Р поміщають в мірну колбу ємністю 1000 мл, розчиняють в 900 мл суміші: кислота хлористоводнева Р - вода Р (25:975), доводять об'єм розчину цієї ж сумішню до мітки і перемішують. Визначають концентрацію отриманого розчину і розбавляють розчин цієї ж сумішню таким чином, щоб зміст $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл становило 59.5 мг.

Визначення концентрації. 5.0 мл отриманого розчину поміщають в конічну колбу ємністю 260 мл з притертою скляною пробкою, додають 5 мл розведеного розчину пероксиду водню Р і 10 мл розчину (300 г/л) натрію гідроксиду Р, обережно кип'ятять 10 хв, охолоджують і додають 60 мл кислоти сірчаної розведеної Р і 2 г калію йодиду Р. Колбу закривають і обережно струшують до повного розчинення осаду. Йод, що виділився, титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату, додають в кінці титрування в якості індикатора 0,5 мл розчину крохмалю Р і титрують до блідо-рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату відповідає 23.79 мг $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Блакитний розчин. 63 г міді (II) сульфату Р поміщають в мірну колбу ємністю 1000 мл, розчиняють в 900 мл суміші: кислота хлористоводнева Р - вода Р (25:975), доводять об'єм розчину цієї ж сумішню до мітки і перемішують. Визначають концентрацію отриманого розчину і розбавляють розчин цієї ж сумішню таким чином, щоб вміст $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл становило 62.4 мг.

Визначення концентрації. 10,0 мл отриманого розчину поміщають в конічну колбу ємністю 250 мл з притертою скляною пробкою, додають 50 мл води Р, 12 мл кислоти оцтової розведеної Р і 3 г калію йодиду Р. Йод, що виділився, титрують 0,1 М розчином натрію тіосульфату, додають в кінці титрування як індикатор 0,5 мл розчину крохмалю Р і титрують до блідо-коричневого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину натрію тіосульфату відповідає 24.97 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Основні розчини

П'ять основних розчинів готують з використанням трьох вихідних розчинів.

Основні розчини

Основний розчин	Об'єм в мілілітрах			
	Жовтий розчин	Червоний розчин	Блакитний розчин	Розчин кислоти хлористоводневої (10 г/л)
В (коричневий)	3.0	3.0	2.4	1.6
ВУ (коричнювато-жовтий)	2.4	1.0	0,4	6.2
У (жовтий)	2.4	0,6	0,0	7.0
СУ (зеленувато-жовтий)	9.6	0,2	0,2	0,0
Р (червоний)	1.0	2.0	0,0	7.0

Еталони для методів I та II.

Еталони готують з п'яти основних розчинів

Еталони шкали В

Еталон	Об'єм в мілілітрах	
	Основний розчин В	Розчин кислоти хлористоводневої (10 г/л)
В ₁	75,0	25.0
В ₂	50,0	50,0
В ₃	37.5	62.5
В ₄	25.0	75.0
В ₅	12.5	87.5
В ₆	5.0	95.0
В ₇	2.5	97.5
В ₈	1.5	93.5
В ₉	1.0	99.0

Еталони шкали ВУ

Еталон	Об'єм в мілілітрах	
	Основний розчин ВУ	Розчин кислоти хлористоводневої (10 г/л)
ВУ ₁	100,0	0,0
ВУ ₂	75.0	25.0
ВУ ₃	50,0	50,0
ВУ ₄	25.0	75.0
ВУ ₅	12.5	87.5
ВУ ₆	5.0	95.0
ВУ ₇	2.5	97.5

Еталони шкали Y

Еталон и	Об'єм в мілілітрах	
	Основний розчин Y	Розчин кислоти хлористоводневої (10 г/л)
Y ₁	100,0	0,0
Y ₂	75.0	25.0
Y ₃	50,0	50,0
Y ₄	25.0	75.0
Y ₅	12.5	87.5
Y ₆	5.0	95.0
Y ₇	2.5	97.5

Еталони шкали GY

Еталон и	Об'єм в мілілітрах	
	Основний розчин GY	Розчин кислоти хлористоводневої (10 г/л)
GY ₁	25.0	75.0
GY ₂	15.0	85.0
GY ₃	8.5	91.5
GY ₄	5.0	95.0
GY ₅	3.0	97.0
GY ₆	1.5	98.5
GY ₇	0,75	99.25

Еталони шкали R

Еталон и	Об'єм в мілілітрах	
	Основний розчин R	Розчин кислоти хлористоводневої (10 г/л)
R ₁	100,0	0,0
R ₂	75.0	25.0
R ₃	50,0	50,0
R ₄	37.5	62.5
R ₅	25.0	75.0
R ₆	12.5	87.5
R ₇	5.0	95.0

Зберігання

Еталон для визначення забарвлення рідин за методом I зберігають в запаяних пробірках з безбарвного прозорого нейтрального скла з зовнішнім діаметром 12 мм, в захищеному від світла місці. Еталони, що використовуються для визначення ступеня забарвлення рідин за методами II, готують з відповідних основних розчинів безпосередньо перед використанням.

Порівняння ступеня забарвлення рідин з еталонами (B, BY, Y, GY, R) 1-3 зазвичай проводять за методом I; в разі використання еталонів (B, BY, Y, GY, R) 4-9 застосовують метод II.

Ступінь забарвлення випробуваного зразка не повинна перевищувати ступінь забарвлення відповідного еталону. Колір досліджуваного зразка повинен бути максимально наближений до кольору відповідного еталону.

Термін придатності вихідних та основних розчинів 1 рік.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

Е) вибірковість

6. Хімік-аналітик, визначаючи прозорість, ступінь каламутності розчинів лікарських препаратів, порівнює розчин досліджуваного зразка з:

А) еталонним розчином каламутності, номер якого вказаний в приватній статті

В) розчином гексаметилентратраміну

С) еталонним розчином кольоровості

Д) розчином гідразину сульфату

Е) розчинником

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

А) гексаметилентетрамін і гідразину сульфат

В) кальцію сульфат і гліцерин

С) натрію хлорид і кальцію нітрат

Д) калію хлорид і барію сульфат

Е) фурацилін і кальцію хлорид

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

А) спектрофотометрично

В) фотоелектроколориметрично

С) рефрактометрично

Д) дериватографічно

Е) візуально

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

А) кобальту хлорид

В) калію перманганат

С) міді сульфат

Д) заліза(III) хлорид

10. Виберіть реактив, рекомендований ДФ України, який додав Хімік-аналітик для виявлення домішки хлориду при визначенні доброякісності кальцію лактату:

А) розчин срібла нітрату

В) розчин барію хлориду

С) розчин магнію сульфату

Д) розчин міді сульфату

Е) розчин заліза сульфату

11. При доброякісності магнію сульфату в реакції з нітратом срібла в азотнокислому середовищі спостерігалось випадання білого сирнистого осаду, яку домішку визначав Хімік-аналітик?:

А) хлорид - іонів

В) сульфат - іонів

С) оксалат - іонів

Д) тартрат - іонів

Е) фосфат - іонів

12. Для визначення домішки сульфат-іона в лікарській речовині Хімік-аналітик використовує наступні реактиви:

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

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

- A) розчином йоду
- B) розчином калію дихромату
- C) розчином калію перманганату
- D) сульфомолібденовим реактивом у присутності олова(II) хлориду
- E) розчином кислоти хлористоводневої

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

- A) срібла нітрат
- B) ртуті дибромід
- C) реактив амінометилалізориндіоцтової кислоти
- D) амонію молібдат
- E) тіоацетамід

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

- A) фторидів
- B) фосфатів
- C) хлоридів
- D) сульфатів
- E) карбонатів

16. Досліджуваний розчин з розчином барію хлориду утворив білий осад нерозчинний ні в кислотах, ні в лугах. Яку домішку визначав Хімік - аналітик?

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

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

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

18. При дослідженні домішок у реакції з нітратом срібла в азотнокислому середовищі спостерігалось випадання білого сирнистого осаду, яку домішку визначав Хімік-аналітик?

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

19. 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 кількість певної домішки

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

- A) кислота оцтова
- B) кислота борна
- C) кислота азотна
- D) розчин натрію гідроксиду і натрію гідрокарбонат
- E) розчин натрію тіосульфату і кислота оцтова

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

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

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

- A) розчин натрію гідроксиду, розчин калію-натрію тартрату, розчин калію тетраодмеркурата
- B) розчин натрію гідроксиду, розчин натрію тетраборату, розчин калію тетраодмеркурата
- C) розчин натрію гідроксиду, розчин калію тетраодмеркурата
- D) розчин калію карбонату, розчин калію тетраодмеркурата
- E) розчин натрію сульфиду

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

- A) гідроксихінолін
- B) кислота фосфорна

- С) кислота борна
- Д) реактив Фелінга
- Е) алізарин

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

- А) миш'яковистий водень
- В) оксид миш'яку(III)
- С) оксид миш'яку(V)
- Д) миш'як
- Е) арсенат натрію

25. Для виявлення миш'яку як домішки в лікарських засобах по методу А, Хіміку-аналітику слід використовувати наступні реактиви:

- А) ртуті(II) бромід, калію йодид
- В) срібла нітрат, калію йодид
- С) натрію гіпофосфіт
- Д) магnezійна суміш
- Е) свинцю ацетат, калію йодид

26. Для виявлення іонів кальцію, як домішки в лікарських засобах, Хіміку-аналітику слід провести реакцію з наступним реактивом:

- А) амонію оксалатом
- В) заліза(III) хлоридом
- С) гексанітрикобальтатом (III) натрію
- Д) срібла нітратом
- Е) натрію хлоридом

27. Для виявлення іонів цинку, як домішки в лікарських засобах, Хіміку-аналітику слід провести реакцію з наступним реактивом:

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

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

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

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

- А) розчин калію тетраїодмеркурата лужного (реактив Неслера)

- В) розчин барію хлориду
- С) розчин цирконію нітрату
- Д) розчин амонію оксалату
- Е) розчин літію карбонату

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

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

31. Дайте визначення поняття "Специфічні домішки":

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

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

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

33. За допомогою розчину тіогліколевої кислоти у присутності лимонної визначається домішка:

- А) солі заліза(II) і (III)
- В) солі кальцію
- С) миш'як
- Д) сульфати
- Е) фториди

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

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

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

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

Е) кислоти оцтової

36. Виберіть правильне визначення поняття "Еталонні розчини":

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

В) істинні розчини, що містять певну домішку

С) розчини із заздалегідь заданою і точною величиною рН середовища

Д) розчини, що містять усі необхідні реактиви для виявлення певної домішки

Е) розчини лікарських речовин, що містять точно відому кількість певної домішки

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

А) порівняльного кількісного визначення домішок

В) визначення кількісного змісту домішок

С) встановлення фізико-хімічних констант домішок

Д) визначення кількісного вмісту діючих речовин

Е) підтвердження достовірності діючих речовин

38. Хімік-аналітик, визначаючи прозорість, ступінь каламутності води очищеної, порівнює досліджуваний зразок з:

А) еталонним розчином каламутності, номер якого вказаний в приватній статті

В) розчином гексаметилентетраміну

С) еталонним розчином кольоровості

Д) розчинником

Е) розчином гідразину сульфату

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

А) присутності нерозчинених часток

В) присутності одиничних волокон

С) присутності нерозчинених часток, окрім одиничних волокон

Д) присутності нерозчинених часток і одиничних волокон

Е) опалесценції

40. Виберіть реактив, рекомендований ДФ України, який додав Хімік-аналітик для виявлення домішки хлориду при визначенні доброякісності води очищеної:

А) розчин срібла нітрату

В) розчин барію хлориду

С) розчин магнію сульфату

Д) розчин міді сульфату

Е) розчин заліза сульфату

ГЛОСАРІЙ

А

Аналіз хімічний – хімічний процес, який дозволяє визначити якісний та кількісний склад сполуки (або суміші сполук), тобто встановити із яких елементів складається сполука і яка кількість кожного елемента в цій сполуці. Розрізняють **якісний** та **кількісний** аналіз.

Аналітична реакція – реакція, яка супроводжується різними зовнішніми ознаками, наприклад випадання або розчинення осаду, зміною забарвлення розчину, виділенням газу.

Аналітичний сигнал – будь-який прояв хімічних або фізичних властивостей речовини, які можуть бути використані для якісної оцінки компонентів досліджуваного зразка.

Амфотерність – здатність хімічних сполук виявляти кислотні та основні властивості.

В

Відновлення – приєднання водню до елемента чи сполуки, або приєднання електронів до атома в окиснювально-відновних реакціях.

Відновники – атоми елементів, які віддають електрони, в результаті чого, підвищують ступінь окиснення.

Відкриваний мінімум – найменша кількість речовини сполуки або іона, яка може бути відкрита даним реактивом за даних умов.

Водневий показник – це від'ємний десятковий логарифм концентрації іонів водню, виражений в моль/л. Характеризує реакцію середовища, яке створюється наявними в розчині іонами водню H^+ .

Г

Гідроксокомплекси – комплексні сполуки, що містять ОН-групи

Гідроксоній-іон – іон H_3O^+ , який існує у воді та у водних розчинах: $\text{H}^+ + \text{OH}^- = \text{H}_2\text{O}$.

Гідроліз – реакція обміну між водою та сіллю з утворенням малодисоційованої сполуки.

Гідрофільність – характеризує інтенсивність молекулярної взаємодії речовин і поверхні тіл з водою в дисперсних системах: гідрофільні – добре змочуються водою, гідрофобні – не змочуються водою.

Густина – відношення маси речовини при 20 °С до маси такого ж об'єму води при 20 °С, визначають пікнометрами або ареометрами.

Д

Добуток розчинності – добуток концентрацій іонів у насиченому розчині малорозчинного електроліту є величина постійна при стандартних умовах ($t = 25^{\circ}\text{C}$, $p = 101,325 \text{ кПа}$).

Ідентифікація – встановлення тотожності (ідентичності) хімічних сполук за допомогою якісних (характерних) реакцій та різних фізико-хімічних методів.

І

Індикатори – спеціальні реактиви (переважно органічні сполуки), які змінюють своє забарвлення залежно від концентрації водневих іонів (рН середовища).

Іонний добуток води – добуток концентрацій водневих і гідроксильний іонів за даної температури є величина стала $K_w = [\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = 10^{-14}$

ІЮПАК (IUPAC) – Міжнародна спілка чистої і прикладної хімії, яка розробляє рекомендації з номенклатури хімічних речовин.

К

Каталізатори – речовини, що збільшують швидкість реакції, беручи участь в ній, але самі залишаються хімічно незмінними. Це тонкоподрібнені метали, вугілля активоване, оксиди металів, солі, кислоти.

Коефіцієнт заломлення світла – величина зміни напряму світлових променів при переході з одного середовища в інше.

М

Маскування – усунення впливу заважаючих йонів за допомогою комплексоутворення або зміни їх ступеня окиснення.

О

Окисно-відновні реакції – реакції що відбуваються зі зміною ступеня окиснення атомів, що входять до складу реагуючих речовин або реакції між окисником та відновником.

Окиснення – процес втрати електронів атомами в окиснювально-відновних реакціях.

Окисники – атоми елементів, які приймають електрони, в результаті чого, понижують ступінь окиснення.

Осадження – виділення речовин із розчину у вигляді малорозчинної сполуки.

П

Пірохімічна реакція – забарвлення полум'я в різний колір леткими солями деяких катіонів.

Р

Реакція комплексоутворення – хімічна реакція продуктами якої є комплексні сполуки (солі): $K_2[Zn(OH)_4]$, $Fe_3[Fe(CN)_6]_2$.

Розчини – однорідні (гомогенні) системи змінного складу, що складаються із двох або більше компонентів.

Т

Температура застигання – найвища температура, що лишається деякий час незмінною при переході рідини в твердий стан.

Температура кипіння – інтервал між початковою і кінцевою температурами кипіння.

Температура плавлення – інтервал температури між початком плавлення – появою перших крапель рідини і кінцем плавлення – повним перетворенням рідини в рідкий стан.

Ф

Фармакопеї – офіційні збірники стандартів і обов'язкових норм для медикаментів, лікарської сировини та препаратів.

Фільтрування – відокремлення нерозчинної твердої речовини від рідини за допомогою лійки з фільтром.

Х

Хімічна реакція – процес при якому проходить перетворення одних речовин в інші, що відрізняються від вихідних складом та властивостями але при цьому не відбувається зміна будови атомних ядер.

Хімічні рівняння – умовний запис хімічної реакції з використанням хімічних символів, формул та коефіцієнтів.

Ч

Чутлива реакція – реакція, при якій незначна кількість іону (мінімальна) може бути відкрита за допомогою даного реактиву

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА**Основна:**

1. Безуглий П.О., Гриценко І.С. Фармацевтична хімія: підручник. Вінниця: НОВА КНИГА, 2011. 560 с.
2. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник. Київ : Медицина, 2010. 352 с.
3. Державна Фармакопея України. 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.
4. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 548 с.
5. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на периферійну нервову систему. Ковтуненко В.О. Київ : Перун, 2005. 296 с.
6. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 1. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004. 493 с.
7. Швайка О.Л. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів. Донецьк : Книга, 2004. 418 с.
8. Прокопенко Т.С., Проценко Р.О. Фармацевтична хімія. Харків : НФАУ, 2002. 142 с.
9. Безуглий П.О., Українець І.В., Таран С.Г. Фармацевтична хімія: навч. посіб. Харків : Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. 448 с.
10. Державна фармакопея України: 1-е видання. Харків : Ріпер, 2001. 556 с.
11. Міжнародна фармакопея III видання. Женева, ВОЗ. Т. 1, 2, 3. 1981.
12. Міжнародна фармакопея II видання. Доповнення. Женева, ВОЗ, 1971.

Додаткова:

1. Журнали: «Вісник фармації», «Фармацевтичний журнал», «Фармация», «Хіміко-фармацевтический журнал», «Фармаком».

Інформаційні ресурси

1. <http://www.irbis-nbuv.gov.ua>: Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського
2. <http://pirohimic.ucoz.ru>: Хімічна бібліотека
3. <http://lib.e-science.ru>: Електронна наукова Інтернет-бібліотека
4. <http://www.ximicat.com>: Хімічний каталог
5. <http://www.newlibrary.ru>: Нова електронна бібліотека
6. <http://himlib.ru>: Електронна хімічна бібліотека
7. <http://library.chem.univ.kiev.ua>: Електронна бібліотека хімічних книг

Навчально-методичне видання
(українською мовою)

Панасенко Тамара Володимирівна

Омельянчик Людмила Олександрівна

Карпенко Юрій Вікторович

ХІМІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЧАСТИНА 1. ХІМІЯ НЕОРГАНІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Навчальний посібник
для здобувачів ступеня вищої освіти магістра спеціальності «Хімія»
освітньо-професійної програми «Хімія»
денної і заочної форми навчання

Рецензент *Н.П. Синяєва*

Відповідальний за випуск *О.А. Бражко*

Коректор *В.І. Генчева*