

Худоярова О.С.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

Навчальний посібник
для студентів хімічних спеціальностей
вищих педагогічних навчальних закладів

Вінниця – 2018

УДК 615. 011 (075)
ББК 35.66я73
Х 67

Рекомендовано до видання

*Вченою радою Вінницького державного педагогічного університету
імені Михайла Коцюбинського*

(протокол №11 від 23.04.2018 року)

Худоярова О.С.

Х 67 Фармацевтична хімія: навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей вищих педагогічних навчальних закладів / О.С. Худоярова. – Вінниця: ТОВ «Нілан – ЛТД», 2018. – 194 с.

Рецензенти:

Ранський Анатолій Петрович - доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії та хімічної технології Вінницького національного технічного університету.

Василінич Тамара Миколаївна – кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри хімії та методики навчання хімії Вінницького державного педагогічного університету імені Михайла Коцюбинського.

У навчальному посібнику розглянуті основні питання, необхідні для формування професійних якостей майбутнього фахівця з контролю за якістю лікарських препаратів: уявлення про предмет, проблеми, перспективи та напрямки фармацевтичної хімії. Розглядаються основні положення та правила контролю за якістю лікарських засобів, викладені загальні принципи оцінки якості лікарських форм та вимоги до умов їх зберігання. Окремий розділ присвячений фармацевтичному аналізу, особливий акцент в ньому робиться на аналізі речовин органічної природи.

Навчальний посібник призначений для студентів вищих педагогічних навчальних закладів, які навчаються за спеціальністю 102 Хіміягалузі знань 10 Природничі науки.

УДК 615. 011 (075)
ББК 35.66я73
© О.С. Худоярова, 2018

ВСТУП

Фармацевтична хімія належить до тих напрямків сучасної науки, які розвиваються найбільш стрімкими темпами. Вона лежить на перетині органічної та аналітичної хімії, медицини та біології і тому концентрує в собі досягнення цих наук.

Даний курс з дисципліни «Фармацевтична хімія» розрахований на студентів, чия трудова діяльність в майбутньому буде пов'язана з хімічним контролем лікарських препаратів.

Вочевидь, кожний спеціаліст, зайнятий в такій галузі промисловості, повинен мати чітку уяву про те, як лікарські засоби взаємодіють з організмом людини, за рахунок чого відбувається фармацевтичний ефект. Справжній фахівець також повинен добре орієнтуватись в типах лікарських засобів, знати як провести кількісний та якісний аналіз діючої речовини.

У відповідності до вимог фармацевтичної промисловості даний курс дає уявлення про предмет, проблеми, перспективи та напрямки фармацевтичної хімії. Крім того, розглядаються основні положення та правила контролю за якістю лікарських засобів в процесі їх розробки та виробництва, викладені загальні принципи оцінки якості лікарських форм та вимоги до умов їх зберігання. Окремий розділ присвячений фармацевтичному аналізу, особливий акцент в ньому робиться на аналізі речовин органічної природи.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ

1. Предмет «Фармацевтична хімія». Законодавчі акти. Методи створення нових лікарських препаратів

1.1. Предмет фармацевтичної хімії, її зв'язок з іншими науками

Фармацевтична хімія (від давн.– грецьк. *φάρμακον* – ліки) – наука, що вивчає різноманітне коло питань, пов'язаних з лікарськими речовинами: джерела та методи одержання природних та синтетичних лікарських сполук, їх будову, фізичні та хімічні властивості, їх перетворення, а також взаємозв'язок хімічної структури речовини та її дії на організм людини. Важливою складовою фармацевтичної хімії (ФХ) є дослідження кількісного та якісного аналізу лікарських засобів, визначення їх справжності, а також визначення діючої речовини лікарських засобів та домішок, встановлення методів контролю якості та умов зберігання.

Об'єкти ФХ дуже різноманітні як за хімічною так і за фармакологічною дією, так і за кількістю компонентів у суміші, наявністю домішок, супутніх речовин та ін. До об'єктів ФХ відносять: лікарські речовини, лікарські засоби, фармацевтичні засоби, лікарські форми, лікарські препарати.

Лікарські речовини – індивідуальні біологічно активні речовини (БАР) синтетичного, рослинного або тваринного походження, які призначені для виробництва ЛЗ. Лікарськими речовинами називають біологічно активні речовини, застосування яких для профілактики та лікування захворювань людини дозволено законодавством.

Поняття «біологічна активність» означає взаємодію лікарської речовини з організмом та реакцію організму, яка виникає при цьому (наприклад, заспокійливий ефект, зниження температури, зняття болісного відчуття та ін.)

Фармацевтичний засіб (ФЗ) – речовина (або суміш речовин) природного або синтетичного походження з установленною фармакологічною активністю, яка є об'єктом клінічних досліджень. Назву «лікарський засіб» вона одержує лише після проведення клінічних досліджень з позитивними результатами та затвердження відповідними державними органами.

Лікарський засіб (ЛЗ) – фармакологічний засіб, який дозволений для застосування уповноваженим на це державним органом і який застосовується для лікування, попередження та діагностики захворювань людини або тварини. Лікарський засіб може бути отриманий з рослинної сировини, мінералів, крові, органів, тканин людей або тварин, шляхом органічного синтезу, а також із застосуванням мікробіологічних технологій.

Лікарська форма – зручний для застосування стан ЛЗ, який був йому наданий для одержання необхідної терапевтичної дії.

Лікарський препарат (ЛП) – дозований ЛЗ у вигляді готової до застосування ЛФ. Щоб ЛЗ став лікарським препаратом, йому потрібно надати конкретні фізичні властивості. ЛП являє собою активну субстанцію (діючу речовину) з додаванням різних компонентів та допоміжних речовин

(розчинник, інші ЛЗ, барвники, адсорбенти, смакові речовини та ін.). Він повинен бути зручним для застосування та відповідати терапевтичному лікуванню. Будь-які лікарські препарати, якість їх регламентується Державною Фармакопесю, називають офіційними. На цей час створений великий арсенал (більш ніж 200000) лікарських препаратів як природного, так і синтетичного походження.

До об'єктів ФХ відносять також вихідні речовини, які застосовуються для одержання ЛР, проміжні, побічні продукти, а також допоміжні та деякі інші речовини.

ЛП, що не містить активних компонентів, але має таку саму форму, масу, колір, смак, називається плацебо (від лат. *placebo* – *сподобаясь*). Такий засіб широко застосовується при клінічних дослідженнях нових ЛП (для контролю за терапевтичною дією).

1.2. Історія розвитку фармацевтичної хімії

Створення та розвиток фармацевтичної хімії тісно пов'язані з історією фармації. Фармація зародилася в далекій давнині й мала величезний вплив на формування медицини, хімії та інших наук. Історія фармації є окремою дисципліною, але щоб зрозуміти, як і чому в надрах фармації зародилася фармацевтична хімія, як відбувався процес становлення її в самостійну науку, коротко розглянемо окремі етапи розвитку фармації, починаючи з періоду ятрохімії.

Період ятрохімії (XVI – XVII ст.). Ятрохімія (хімія ліків) прийшла на зміну алхімії в епоху Відродження. Її засновник Парацельс (1493 – 1541 рр.) вважав, що «не добуванню золота, а захисту здоров'я повинна служити хімія». Вчення Парацельса ґрунтувалося на ідеї, що організм людини являє сукупність хімічних речовин і недолік будь-якої з них може викликати захворювання. Тому для зцілення Парацельс застосував хімічні сполуки різних металів (ртуті, свинцю, міді, заліза, сурми, миш'яку та ін.), а також екстракти з рослинної сировини. Парацельс провів дослідження людини багатьох речовин мінерального та рослинного походження. Він удосконалив ряд приладів і апаратів для виконання аналізу. Ось чому Парацельса вважають одним із засновників фармацевтичного аналізу, ятрохімію – періодом зародження фармацевтичної хімії.

Аптеки в XV – XVII ст. були своєрідними центрами по вивченню хімічних речовин. В них отримували та досліджували речовини мінерального, рослинного, тваринного походження. Тут був відкритий цілий ряд нових сполук, вивчені властивості та перетворення різних металів. Це дозволило накопичити цінні хімічні знання, вдосконалити методи хімічного експерименту. За 100 років розвитку ятрохімії наука збагатилася більшою кількістю фактів, ніж алхімія за попередні 1000 років.

Період зародження перших хімічних теорій (XVIII – XVIII ст.)

Бурхливий розвиток промислового виробництва в ці роки спонукав до того, що хімічні дослідження вийшли за межі ятрохімії. Це призвело до створення перших хімічних виробництв і до формування хімічної науки. Друга половина 17 ст. – період зародження першої хімічної теорії – теорії

флогістону. За її допомогою намагалися довести, що процеси горіння і окиснення супроводжуються виділенням особливої речовини – «флогістону». Теорію флогістону створили І.Бехер і Г.Шталь.

Незважаючи на деякі помилкові положення, вона на той час була прогресивною та сприяла розвитку хімічної науки.

У боротьбі з прихильниками флогістонної теорії виникла киснева теорія, яка стала могутнім поштовхом для розвитку хімічної думки. Великий російський вчений М.В. Ломоносов (1711 – 1765 рр.) одним з перших у світі довів неспроможність теорії флогістону. Незважаючи на те, що на той час ще не був відомий кисень, М.В. Ломоносов експериментально показував 1756 р., що в процесі горіння та окиснення відбувається приєднання речовиною частинок повітря.

Аналогічні результати через 18 років у 1774 р. отримав французький вчений А.Лавуазє. Кисень вперше одержав шведський вчений – фармацевт К. Шеєле (1742 – 1786 рр.), він же вперше одержав хлор, гліцерин, ряд органічних кислот та інших речовин. Друга половина XVIII ст. була періодом бурхливого розвитку хімії.

Великий внесок у прогрес хімічної науки внесли фармацевти, які зробили ряд важливих відкриттів, що мають велике практичне значення як для фармації, так і для хімії загалом. Так, французький фармацевт Л. Воклен (1763 – 1829 рр.) відкрив нові елементи – Хром, Берилій. Фармацевт Б. Куртуа (1777 – 1836 рр.) виявив йод в морських водоростях. У 1807 р. французький фармацевт А. Сеген виділив морфін з опію, а його співвітчизники П. Пельтьє і Ж. Б. Кавенту вперше виділив з рослинної сировини стрихнін, бруцин, хінін та інші алкалоїди.

Багато зробив для розвитку фармацевтичного аналізу аптекар К.Ф. Мор (1806 – 1879 рр.). Він перший застосував бюретки, піпетки, аптечні ваги, які і досі носять його ім'я. У другій половині XVIII ст. було видано ґрунтовні праці з лікознавства видатного українського вченого Я. Мамбодика- Максимовича, вихованця Києво-Могилянської академії. Його книга «Врачебное веществословие, или Описание целительных растений» була присвячена лікарським рослинам, містила чудовий ботанічний атлас. Таким чином, фармацевтична хімія, що зародилася в період ятрохімії в XVI ст., отримала свій подальший розвиток у XVII – XVIII ст.

Активне становлення фармацевтичної хімії як науки

Розвиток органічного синтезу нових лікарських препаратів. Значні зміни у розвитку лікознавства відбулися на зламі XVIII – XIX ст. У першій половині XIX ст. починається активне становлення фармацевтичної хімії, яка набуває експериментальної бази й розвивається у співдружності з органічною хімією та фізіологією. У цей період було отримано в чистому вигляді алкалоїди: морфін, стрихнін, хінін, кофеїн та ін. Тоді ж впроваджено у медичну практику деякі синтетичні хімічні речовини, зокрема, ефір (1846 р.) і хлороформ (1847 р.) як засоби для наркозу.

Засновниками експериментальної фармакології були французький вчений Ф. Мажанді та його учень К. Беринар. Перші роботи з експериментальної фармакології були виконані в Росії професором Петербурзької медико-хірургічної академії О.Я Нелюбіним.

У 1847 р. Р. Бухтейм організував у Дерптському університеті першу лабораторію експериментальної фармакології, згодом експериментальні методи дослідження були застосовані в інших наукових і навчальних центрах. Викладач Казанського університету, а згодом професор Московського університету О.А. Соколовський (1822 – 1891 рр.) у 1858 р. опублікував експериментальну працю «Про вплив різних засобів на нервову систему відносно теорії Дюбуа-Реймона – заспокоєння і збудження нервів». В 1861 р. у Київському університеті Св. Володимира В. Дибковський (1830 – 1870 рр.) захистив дисертацію «Фізіологічні дослідження отрут, що специфічно впливають на серце». Значний внесок у розвиток експериментальної фармакології Росії зробили Є. В. Пелікан і І. М. Догель, В. К. Анреп, І. П. Павлов, які дослідив вплив препаратів адонісу, конвалії, строфанту, лобелії, чемериці, препаратів калію, літію, цезію, рубідію тощо на функцію серця та інших органів. Працюючи на посаді керівника кафедри фармакології Військово-медичної академії, а також у фізіологічній лабораторії інституту експериментальної медицини, І. П. Павлов своїми дослідженнями сприяв розвитку фармацевтичної хімії. Багато зробив для вивчення лікарських засобів, які впливають на нервову та серцево-судинну систему, ендокринні органи, М. П. Кравков (1865 – 1924 рр.).

У другій половині ХІХ ст. відбувався подальший розвиток фармакології як експериментальної науки. В цей час у розвинених країнах Європи набуло значних масштабів промислове виробництво лікарських засобів. Хіміки та фармакологи почали інтенсивно працювати в галузі синтезу нових препаратів. Це збагатило фармакологію новими класами лікарських речовин: снодійними, жарознижувальними, дезінфікуючими тощо. Спрямованому синтезу нових лікарських засобів сприяло розкриття хімічної структури алкалоїдів. Особливо великих успіхів фармакологія досягла на той час в Німеччині. Слід відзначити великі заслуги німецького вченого О. Шмідеберга, який вперше поставив завдання вивчити дію різних хімічних речовин на організм людини незалежно від їх лікувального впливу, та підкреслив важливість дослідження особливостей взаємодії тканинними структурами.

У ХХ ст. фармацевтична хімія досягла великих успіхів. Значного розвитку набула фармакотерапія, з'явився її новий розділ – хіміотерапія. Початок хіміотерапії було покладено П. Ерліхом, який у 1909 р. запропонував препарат сальварсан для лікування хворих на сифіліс. Медицина на той час збагатилася синтетичними протималарійними (плазмохін), протимікробними (сульфаніламидами), протитуберкульозними, протипротозойними засобами.

Нову еру в розвитку фармакології відкрили антибіотики, першим з них був пеніцилін. Встановлення хімічної будови антибіотиків дало

можливість добувати їх синтетичним шляхом. В першій половині ХХ ст. у медичну практику було також впроваджено гормональні препарати, гіпофіз щитоподібної залози, статевих залоз, кори надниркових залоз, а також інсулін.

Завдяки розвитку вчення про вітаміни арсенал лікарських засобів збагатився вітамінними препаратами, які застосовують з лігувальною та профілактичною метою. Вчення про медіатори, основу якого заклали англійський фізіолог і фармаколог Г. Дейл і австрійський фізіолог О. Леві, сприяло створенню нових високоактивних фармакологічних засобів. Поступово сформувався такий розділ, як психофармакологія. Успіхам фармакології сприяла співдружність із суміжними дисциплінами – органічною хімією, біохімією, фізичною хімією, біофізикою, фізіологією, мікробіологією.

Важливим завданням сучасної фармацевтичної хімії є вивчення дії фізіологічно активних речовин, особливо їх вибіркового впливу на різні органи й системи. У сучасних фармакологічних дослідженнях широко застосовуються фізіологічні, біохімічні, гістохімічні методи, а також сучасні фізичні методи дослідження: електронна осцилографія, електронна мікроскопія, методи мічених (радіоактивних) атомів, ядерно-магнітного резонансу. Велику увагу надають встановленню залежності між хімічною структурою та дією речовин з потенційними лікувальними властивостями.

Розвиток фармацевтичної хімії в Україні. Осередками розвитку фармакології в Україні в ХІХ – на початку ХХ ст. були кафедри фармакології медичних факультетів університетів Харкова, Києва, Одеси, Львова. Важлива роль у розвитку фармакології належить також науково-дослідним інститутам даного профілю. У 1934 р. було створено науково-дослідну установу, яка згодом стала Київським (з 1992 р. – Українським) науково-дослідним інститутом фармакології і токсикології АМН України.

Центрами координації досліджень в галузі фармакології є Національна академія наук України і Академія медичних наук України.

Характерною рисою наукових досліджень в галузі лікознавства стає намагання використовувати природні ресурси України для забезпечення потреб населення в лікарських засобах. Основні зусилля спрямовано на пошук нових лікарських засобів для боротьби з серцево-судинними захворюваннями, злоякісними пухлинами, радіаційним ураженням організму. Особливої уваги надають розвитку вікової фармакології з урахуванням особливостей дії лікарських засобів на організм хворих дітей та людей похилого віку.

1.3. Створення нових синтетичних лікарських речовин

Кількість чинників, що визначають біологічну активність речовин, настільки велика й різноманітна, що спроба врахувати їх усі є завданням нездійсненним. У той же час, існують різні підходи, що дозволяють побудувати модельні схеми спрямованого пошуку біологічно активних речовин і на цій базі – пошук нових ефективних лікарських препаратів. При цьому необхідно враховувати, що пошук лише високої активності є

недостатнім для досягнення цієї мети; не менш важливими проблемами є низька токсичність пропонованих сполук, оптимальні фармако-кінетичні параметри, напрями їх біотрансформації, можливі побічні ефекти.

Взагалі, необхідно відзначити, що найважливішим завданням синтетика є створення структури, яка була б здатна до взаємодії з тими ділянками біологічної системи, що відповідають за ті чи інші фізіологічні ефекти. Сама ідея про наявність зв'язку між хімічною структурою органічних сполук і їх біологічною активністю була вперше висловлена вченими ще в середині XIX століття. Однак, незважаючи на більш ніж півторастолітню працю багатьох поколінь дослідників, до теперішнього часу вдалося встановити лише окремі певні закономірності.

1.3.1. Основні напрямки пошуку та створення нових синтетичних лікарських речовин. Щорічно хіміки синтезують, виділяють та характеризують від 300 до 400 тисяч нових речовин. До початку нового тисячоліття вченими отримано понад 18 млн. індивідуальних речовин. З них близько 80% складають сполуки Карбону з такими елементами як Гідроген, Оксиген, Нітроген, Сульфур, Фосфор, галогени. Значна частина з цих речовин проходить первинні випробування на виявлення тієї чи іншої біологічної активності. Цей етап пошуку біологічної активності органічної речовини називають скринінгом (відсіюванням). Такий принцип був вперше розроблений при пошуку протисифілітичних засобів серед органічних сполук миш'яку в біологічних лабораторіях на живих клітинах, мікроорганізмах або шматочках живих тканин (*in vitro*), на здорових або спеціально заражених тваринах (*in vivo*): на мишах, щурах, морських свинках, собаках, мавпах. При цьому із сотень і тисяч речовин відбираються декілька найбільш активних препаратів, які потім передаються на поглиблені випробування. Якщо висока активність речовини підтверджується, то вона проходить всі стадії біологічного вивчення, які завершуються клінічними випробуваннями на людях. Після цього препарат починають виробляти в промислових масштабах і застосовувати в лікувальній практиці.

1.3.2. Сучасні вимоги до лікарських препаратів. До лікарських препаратів висувають певні жорсткі вимоги. Перш за все, ЛП повинен мати високу активність, вибірковість та тривалість лікарської дії. Також він повинен бути нешкідливим та не викликати небажаних побічних ефектів. ЛП повинен містити високочисті компоненти та бути достатньо стабільним при зберіганні. Крім того, існують деякі економічні вимоги – ЛР повинна бути доступною, а співвідношення собівартості та можливої ціни – забезпечувати достатньо високий прибуток від реалізації ЛП фармацевтичному ринку. Всі ці фактори визначають термін життя даного препарату серед інших ЛП, які мають подібну дію, та застосовуються в міжнародній медичній практиці.

1.3.3. Стадії біологічного вивчення лікарської речовини. В даний час кожна потенційна лікарська речовина проходить три стадії вивчення: фармацевтичну, фармако- кінетичну та фармако- динамічну.

На першій стадії визначають наявність лікарської речовини, після чого проводиться до клінічне вивчення її інших показників, таких як:

- **гостра токсичність**, тобто, смертельна доза для 50% піддослідних тварин (LD_{50} виражається в мг лікарської речовини на кг живої маси);

- **субхронічна токсичність** в умовах тривалого (декілька місяців) введення лікарської речовини в терапевтичних дозах (які повинні бути нижче за LD_{50} у 20 і більше разів). Дослідження проводять при щоденному введенні ліків протягом певного часу в трьох близької до терапевтичної дозах; передбачуваної терапевтичної; максимальної терапевтичної. При цьому спостерігають можливі побічні ефекти та патологічні зміни всіх систем організму: тератогенність, вплив на репродуктивність (можливість давати потомство), ембріотоксичність (отруєння плоду), вплив на імунну систему, мутагенність (зміна функцій у нащадків), канцерогенність, алергенність та іншу шкідливу побічну дію;

- **клінічні випробування** – встановлення ефективності її лікарської дії та можливих побічних ефектів на хворих людях в умовах клініки. Клінічні випробування є найбільш відповідальним і важливим етапом вивчення нового лікарського препарату. Саме на підставі результатів клінічних випробувань вирішується доля нового лікарського засобу.

На другій стадії – **фармако- кінетичній** – вивчають долю лікарської речовини в організмі: шляхи її введення та всмоктування, розподіл у біологічних рідинах, проникнення через захисні бар'єри, доступ до органу – мішені, шляхи та швидкість біотрансформації, шляхи виведення з організму (з сечею, калом, потом і диханням).

На третій стадії – **фармако- динамічній** – вивчаються проблеми розпізнання лікарської речовини (або її метаболітів) в організмі мішенями та їх подальшої взаємодії. Мішенями можуть бути органи, тканини, клітини, клітинні мембрани, ферменти, нуклеїнові кислоти, регуляторні молекули (гормони, вітаміни, нейромедіатори та ін.), а також біорецептори.

Розглядаються питання структурної та стереоспецифічної компліментарності (взаємної відповідності) взаємодіючих структур, функціональної та хімічної відповідності лікарської речовини або метаболіту (наприклад, фармакофорного угруповання) його рецептору.

Не так давно виникла наука **фармакогенетика** – частина фармакології, яка вивчає залежність лікарських та токсичних ефектів речовини не лише від статі та віку хворих, але також від їх генетичних особливостей, в тому числі, від етнічної приналежності.

1.4. Принцип машинного (розрахункового) скринінгу

Вважається необхідним, щоб усі нові синтезовані речовини проходили первинні випробування. Однак до теперішнього часу

синтезовано біля 20 мільйонів речовин, в той же час, налічують більше 10 тисяч видів біологічної активності та хвороб. Вочевидь, можливість випробувати всі нові сполуки на всі потрібні види активності поки є малореальною.

На допомогу хімікам і біологам приходять комп'ютерна техніка, дозволяє провести визначення потенціалу синтезованих речовин, їх можливої біологічної активності шляхом машинного аналізу. Такий підхід ґрунтується на кластерному аналізі великого масиву вже відомих лікарських речовин згрупованих за їх структурами або за видами біоактивності, яку вони проявляють.

Іншим типом машинного аналізу може служити комп'ютерне моделювання механізму взаємодії лікарської речовини з біорецептором чи її інших емпіричних зв'язків з біомішенями. Як хіміку так і біологу не обов'язково мати речовину в руках, а достатньо лише ввести в комп'ютер відомості про її будову. По закінченні машинного аналізу оператор отримує рекомендації про доцільність чи недоцільність випробувань даної речовини на той чи інший вид активності. Подібне машинне відсіювання (скринінг) економить час, матеріали та сили в процесі пошуку лікарських речовин. Однак, виявлення принципово нових видів активності або нових видів фармакофорних угруповань буде ще довгий час ґрунтуватися на експерименті та інтуїції дослідника.

Методологія комбінаторної хімії

Цей принцип поєднання хімії та біології виник і почав дуже швидко розвиватися в 90-х роках ХХ ст. як частина загальної стратегії відкриття нових лікарських речовин. В основу стратегії покладений метод паралельного синтезу та випробування великої кількості сполук. Була створена техніка мініатюризації синтезів та біологічних випробувань одержаних сполук, що дозволило отримати від сотні до кількох тисяч нових (споріднених) сполук за дуже короткий термін та значно прискорити їх тестування у вигляді сумішей або окремих речовин. У сукупності з автоматизацією, процес синтезу цілих класів (або «бібліотек») речовин потребує значно менших витрат реагентів при суттєвому зростанні продуктивності.

Принципи створення нових лікарських засобів

Сьогодні стратегія та тактика створення сучасних лікарських речовин спирається на наступні принципи:

Копіювання відомих фізіологічно- активних речовин.

Прикладом використання такого прийому може бути синтез антибіотика левоміцетину. Спочатку левоміцетин (хлорамфенікол) був виділений з культурної рідини *Streptomyces venezuelae*, а потім був одержаний синтетично. На даний час цей препарат отримують в промисловості 10-стадійним синтезом із стиролу.

Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин. Цей прийом є інтуїтивним,

умоглядним. За його допомогою, виходячи з аналогії двох близьких за хімічною будовою структур, активність вже відомої речовини переносять на нову сполуку, намагаючись зробити так, щоб біоактивність останньої виявилася більшою.

Типовим прикладом застосування принципу хімічного модифікування може бути модифікація за вказаними стрілками пеніцилінів (Оксацилін, Ампіцилін, Ампіокс) і цефалоспоринів (Цефазолін (Кефзол), Цефатоксім, Цефалексін). Це дозволило отримати низку нових препаратів з покращеними антибактеріальними властивостями. Ще одним яскравим прикладом стала подібна хімічна модифікація сульфаніламідів (Фуросемід, Буфенокс, Клопамід), які, крім, основної антибактеріальної дії мали ще й побічний сечогінний ефект. В результаті був створений новий клас сульфаніламідних діуретиків.

Вказаний прийом широко й успішно використовується в наш час для синтезу похідних практично всіх класів лікарських речовин.

Принцип введення фармакофорного угруповання відомої лікарської речовини в молекулу нової сполуки. Фармакофорним називають такий структурний елемент або фрагмент молекули, який забезпечує фармакологічну активність. Так, на основі азотистого іприту було отримано ряд протиракових препаратів шляхом введення в різні речовини *N,N*-дихлордиетиламінового або азіридинового фрагменту (наприклад, Сарколізин).

Принцип молекулярного моделювання. Такий підхід в поєднанні з рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини та біорецептора, конфігурацію їх хіральних центрів, виміряти відстань між окремими атомами, групами атомів або між зарядами у випадку цвітер-іонних структур лікарського препарату біорецепторної ділянки його захвату. Отримані таким чином данні дозволяють більш цілеспрямовано проводити синтез біоактивних молекул з параметрами, що задані на молекулярному рівні.

Цей метод був успішно застосований у синтезі високоефективних анальгетиків – аналогів морфіну, а також для отримання ряду лікарських речовин, які діють на центральну нервову систему ааналогічно природному нейромедіатору – аміномасляній кислоті.

Створення комбінованих препаратів. Одночасна дія компонентів різних ліків в одному препараті, наприклад, бісептол, який представляє собою комбінацію триметоприму і сульфаметоксазолу – характеризується синергізмом (посиленням дії) при їх поєднанні. Це дозволяє використовувати лікарські речовини в більш низьких дозах тим самим зменшити їх токсичну дію.

Одночасне використання зазначених лікарських речовин забезпечує високу бактерицидну активність відносно грам-позитивних і грам-негативних мікроорганізмів, у тому числі бактерій, стійких до сульфаніламідних препаратів, та застосовується для лікування бактеріальної дизентерії, бронхітів, інфекційних захворювань сечових шляхів. Інший приклад комбінованого препарату – сульфатон, який

одночасно включає сульфамонетоксину в порівнянні з сульфаметоксазолом.

Стратегія проліків. Багато сполук, які мають потужний ефект, при перевірці виявляють низьку активність, що може бути наслідком багатьох факторів, включаючи слабе всмоктування, швидкий метаболізм або виведення, повільне проникнення до місця дії тощо. Ще одним серйозним недоліком часто є висока токсичність. Все це змушує вести пошук структур, які не мали б наведених вище негативних якостей. У подібному випадку корисним може виявитися створення проліків – неактивних сполук, які в результаті біотрансформації в організмі перетворюються в активну форму, проникають до місця дії і надають бажаний фармакологічний результат. Проліки мають такі структурні угруповання, які дозволяють їм легко подолати в організмі захисні бар'єри та точно дістатися до хворого органу. Потрапивши до біомішені, ці сполуки метаболізують, перетворюючись в справжні ліки. Ця стратегія в наш час дуже поширена.

Концепція антиметаболітів базується на створенні синтетичної лікарської речовини, структурно близької до натурального метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини, яку називають антиметаболітом, полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму.

Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів, лікарські речовини такого роду «ошукуючи» контролюючі ферментні системи, вбудовуються в метаболічну схему та змінюють собою справжній метаболіт. Подібний прийом був успішно використаний в синтезі протиракових препаратів, також для гальмування росту та розвитку патогенних вірусів при створенні ацикловіра- вискоефективного антигерпесного препарату.

Цікавий факт був встановлений вченими при вивченні метаболізму широко відомого препарату червоного стрептоциду (пронтозилу), який виявляв високу активність проти гемолітичного стрептококу. З'ясувалося, що в живому організмі він перетворювався на активну лікарську речовину – сульфаніламід, а саме стрептоцид. Подальші випробування показали, що сульфаніламід є структурними аналогами *para*-амінобензенової кислоти і порушують синтез фолієвої кислоти. Фермент, відповідальний за синтез останньої, використовує не саму амінобензенову кислоту, а її імітатор – сульфаніламід. Фолієва кислота необхідна організму для синтезу пуринових основ і подальшого синтезу нуклеїнових кислот. Поява в середовищі похідних сульфанілової кислоти призводить до припинення росту бактеріальних клітин.

1.5. Зв'язок структура – біологічна активність

Біологічна активність речовини визначається її хімічною та просторовою будовою. Однак, рівень такої активності (ефективність дії) може суттєво залежати і від інших факторів. Так, важливим фактором для

багатьох ЛР є добра розчинність у воді, тому що вони переносяться в організмі, головним чином, током крові, що сприяє створенню концентрації, достатньої для виявлення фармакологічної дії. Також лікарські речовини повинні мати добру ліпофільність і володіти здатністю проникати крізь клітинні напівпроникні мембрани, щоб впливати на біохімічні процеси метаболізму. Препарати, які діють на центральну нервову систему, повинні вільно переходити з крові до спино- мозкової рідини та мозку, тобто долати гематоенцефалічний бар'єр, який захищає мозок від проникнення до нього сторонніх речовин, розчинених в крові.

Іншим бар'єром для проникнення лікарської речовини з крові до тканин органу – мішені є стінки капілярів. Для більшості лікарських речовин з невеликою молекулярною масою цей бар'єр є нездоланим. Існує ще один бар'єр – плацентарний, який відокремлює організм матері від плоду. Зазвичай, він є легкопроникним для лікарських речовин, тому вибір препаратів для вагітних жінок відбувається надзвичайно ретельно. В цілому, молекула ліків крім основного фармакофорного угруповання, яке безпосередньо відповідає за терапевтичний ефект, повинна містити також гідрофільні та (або) ліпофільні фрагменти (бути по ним збалансованою), щоб здійснювати її нормальний перенос до відповідної системи організму.

В процесі конструювання лікарського препарату намагаються враховувати наведені вище фактори при введенні відповідних хімічних угруповань в потенційну лікарську речовину. Так, введення в структуру фенольних угруповань, карбоксильних або сульфо- груп, основного або амінійного атома Нітрогену (четвертинна сіль) покращує розчинність у воді органічної молекули лікарської речовини, змінює її основність або кислотність, як правильно, посилює її біоактивність. Наявність n-алкільних ланцюгів, їх подовження, атакож введення галогенів, навпаки, підвищує ліпофільність лікарських речовин (розчинність в жирових тканинах, які можуть виконувати роль лікарського депо) та полегшують їх проходження крізь біомембрани.

Присутність розгалужених алкільних замісників та атомів галогенів ускладнюють метаболізм (зокрема біоокиснення) лікарських речовин. Циклоалкільні угруповання покращують сполучення з біорецептором за рахунок Ван-дер-Вальсових сил. Застосування лікарських речовин з спиртовою або карбоксильною групами (у вигляді їх складних або простих ефірів) змінює полярність молекули молекули лікарської речовини та гальмує біодекарбоксілювання. Біологічні системи при дії на них синтетичних лікарських речовин не відчують різниці між речовинами, в молекулах яких бензенове кільце замінене на піридинове, або фуранове – на пірольне чи тіофенове. Тобто заміна одного плоского кільця на інше суттєво не впливає на корисну біодію. На цей час виявлено ряд фармакофорних груп, введення яких в молекулу потенційної лікарської речовини надає їй необхідної біоактивності. Наприклад, наявність фенольного угруповання може надавати речовині антисептичних.

1.6. Класифікація лікарських засобів

Проблема класифікації ліків є дуже важливою, оскільки дозволяє систематизувати підходи як для застосування відомих, так і створення нових лікарських засобів. Існує три основних типи класифікації лікарських засобів: за хімічною будовою; за джерелами походження; за лікувальною дією.

За хімічною будовою лікарські речовини поділяють на неорганічні(солі,оксиди, комплексні сполуки), органічні синтетичні – похідні аліфатичного, аліциклічного, ароматичного і гетероциклічного рядів (всередині кожного ряду лікарські речовини підрозділяють на групи, ґрунтуючись на наявності тих чи інших функціональних груп та замісників), органічні природні сполуки (алкалоїди, антибіотики, гормони, вітаміни, глікозиди та інші).

За джерелами походження лікарські речовини поділяють на синтетичні(складають близько 70% усіх лікарських речовин), напівсинтетичні (отримують з природних речовин шляхом їх хімічної модифікації (наприклад, антибіотики цефалоспоринового та пеніцилінового рядів) і природні (наприклад, алкалоїди, вітаміни, гормональні речовини та ін.).

За лікувальною дією лікарські речовини поділяють на три великі групи–хіміотерапевтичні, нейрофармакологічні та регуляторні.

До хіміотерапевтичних відносять протиінфекційні лікарські речовини, які діють на паразитичні організми: антивірусні, антимикробні (антибіотики, антисептики), антитуберкульозні, антималярійні, фунгіцидні, протипухлинні, антигельмінтні препарати.

У нейрофармакологічній групі розрізняють лікарські речовини, які діють на центральну нервову систему (наркотичні знеболюючі засоби, снодійні та інші психотропні препарати), і речовини, які діють на периферичну нервову систему (наприклад, місцеві анестетики).

Група регуляторних лікарських речовин включає вітаміни, гормони, метаболіти та антиметаболіти (речовини, які регулюють активність ферментних, гормональних, імунних і генних систем).

Однак, слід зазначити, що існує також значно більша та деталізована класифікація: **«Міжнародна класифікація лікарських засобів»** Всесвітньої організації охорони здоров'я. Наприкінці 60-х років ХХ ст Всесвітня організація з охорони здоров'я запропонувала **«Анатомо-терапевтично- хімічну класифікацію лікарських субстанцій»**. Завершений (доповнений) варіант класифікації був опублікований в 1996 році.

Відповідно до цієї класифікації всі субстанції лікарських препаратів поділяють на групи в залежності від органу або системи,на які вони діють, а також їх терапевтичних і хімічних характеристик. Всі ліки поділені на 14 груп (позначаються буквами латинського алфавіту). Кожна група включає терапевтичні та фармакологічні, а в деяких випадках хімічні підгрупи. Підгрупи мають свої позначення буквами та додаткові цифрові

позначення. Кожна лікарська субстанція та лікарські форми мають свій, індекс, який складається з букв і цифр.

Класифікація АТХ достатньо детальна і чітко «індексує» кожний лікарський препарат. Це великий банк даних про сучасні лікарські препарати та їх розподіл за вказаними групами. Дана класифікація є цінним класифікаційним документом, проте вона є досить складною для користування. В нашій країні широко використовується також **класифікація М.Д.Машковського**, яка передбачає такі основні групи лікарських засобів:

1. Лікарські засоби, що діють переважно на центральну нервову систему.
2. Лікарські засоби, що діють переважно на периферичні нейромедіаторні процеси.
3. Засоби, що діють переважно на чутливі нервові закінчення.
4. Засоби, що діють на серцево- судинну систему.
5. Засоби, що підсилюють видільну функцію нирок.
6. Засоби, що стимулюють і розслаблюють мускулатуру матки.
7. Засоби, що регулюють метаболічні процеси.
8. Антигіпоксанти і антиоксиданти.
9. Імуномодулятори та імунокоректори.
10. Протимікробні, противірусні та протипаразитарні засоби.
11. Препарати для лікування онкологічних захворювань.
12. Рентгеноконтрастні та інші діагностичні препарати.

Ці класи лікарських препаратів поділені на групи (а останні, в свою чергу, в деяких випадках – на підгрупи), виходячи з таких основних ознак: основних фармакологічних властивостей; основних сфер медичного застосування (у випадках, коли лікарські препарати спеціально використовуються для цих цілей); хімічної подібності.

Класифікувати лікарських препарати можна не тільки посилаючись на фармакологічні властивості, а також поділяючи їх на фармако-терапевтичні групи, в залежності від сфери їх медичного застосування. Такого принципу дотримуються в основному автори у клінічній фармакології та фармакотерапії.

У відповідності до цього, одні і ті самі лікарські препарати можуть входити до різних груп, а до одної фармако- терапевтичної групи можуть входити лікарські препарати різних фармакологічних груп. Це пов'язане, по-перше, з тим, що одні й ті самі ліки можна застосовувати для лікування різних захворювань; по-друге, з тим, що лікування одного й того захворювання може відбуватися за допомогою ліків з різними механізмами дії. Прикладами таких сучасних фармако- терапевтичних груп можуть бути:

- А.** Група препаратів для лікування гіпертонічних захворювань.
- Б.** Група препаратів для лікування ішемічної хвороби серця.
- В.** Група препаратів для лікування бронхіальної астми та ін.

Необхідно зазначити, що жодна класифікація на може в повній мірі систематизувати величезну кількість лікарських засобів, що застосовуються в сучасній практиці.

1.7. Загальні принципи найменування лікарських препаратів

Кількість лікарських препаратів постійно зростає. Якщо звернутись до довідника Негвера, то бачимо, що в 1968 році нараховувалось 3967 органічних хімічних сполук (субстанцій), запропонованих до цього часу як лікарські препарати. Через 10 років їх кількість приблизно подвоїлась, а в наш час складає більше 200000 препаратів.

Що стосується кількості найменувань (назв) лікарських препаратів, то вона суттєво перевищує ці цифри. Також, в довіднику Негвера в 1968 році нараховувалось понад 26000 найменувань (синонімів), в 1978 – понад 60000, в 1987 – понад 80000, в наш час кількість назв суттєво збільшилась.

Таке суттєве збільшення числа назв пов'язано не лише зі створенням нових лікарських препаратів і присвоєнням їм оригінальних (початкових) найменувань, а також зі збільшенням кількості фармацевтичних фірм, які виробляють одні й ті самі препарати, але під різними торговими (фірмовими) назвами. Це стосується не лише препаратів, які тільки створюються, але й деяких давно відомих, що користуються великим попитом. Наприклад, такий давно відомий препарат як ацетилсаліцилова кислота (аспірин) має понад 400 синонімів; така ж кількість назв у парацетамолу; близько 150 синонімів має стрептоцид, близько 130 – аскорбінова кислота і т.д.

Природньо, що запам'ятати величезну кількість синонімів лікарських препаратів неможливо. Між тим, лікарю і фармацевту (та навіть і хворому) необхідно враховувати, що майже кожний сучасний лікарський препарат може потрапляти до мережі аптек під різними ”торговими“ назвами.

Єдиної системи (загального принципу) складання назв лікарських препаратів до нашого часу не існує, лише найменування лікарських засобів природнього походження прийнято пов'язувати з їх походженням.

Визначена емпіричним шляхом, отримали назви за тими ефектами, які вони викликали. Так, ацетанлід (викликає жарознижуючий ефект) отримав назву антифебрин – від *anti* і *febris* – жар, лихоманка. За таким же принципом отримав назву антипірін. Етиловий ефір *пара*-амінобензенової кислоти, який викликає місцеву знеболюючу дію, отримав назву анестезин від *an* – заперечення та *esthesia* – чутливість, дотик. В наш час продовжують давати назви препаратам за лікарським ефектом, який вони викликають:

Адверзутен – від *adverse* – проти та *tensio* – тиск(крові); *Анальгін* – від *an* – заперечення та *algos* – біль.

В деяких випадках в назвах препаратів поєднуються елементи лікарської дії та хімічної структури або джерела їх добування:

Уросульфан – сульфамід з переважним впливом на флору сечових шляхів. *Вінбластин* – алкалоїд з *Vinca* з антибластовою активністю.

Більшість назв сучасних лікарських препаратів прямого зв'язку з лікарською дією не мають. Як правило, при складанні назв індивідуальних препаратів надають перевагу поєднанню елементів (складів) хімічної назви діючої сполуки, а комбінованих – назв компонентів.

Іноді до назв включають фрагменти, які вказують на фармакологічну групу препарату (такі як «нейро», «лепто», «спазмо», «уро», «дерм» та ін.). Так назва «аміназин» походить від назви «хлордиметиламінопропілфенотіазин». Звідси походить і назва «хлорпромазин».

В деяких випадках лікарські препарати зберігають оригінальну хімічну назву. Це відноситься, головним чином, до кислот, лугів, солей важких металів та ін. Наприклад, ацетилсаліцилова кислота – аспірин. Як правило, ферменти, гормони, вітаміни зберігають загальноприйняті біохімічні назви. В деяких випадках до прийнятої назви препарату додають повну назву фірми або її скорочене позначення.

На допомогу лікарю і фармацевту покликана прийти розроблена всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) система міжнародних непатентованих найменувань – МНН. Вперше виконавчий комітет ВООЗ опублікував «Основні принципи складання міжнародних непатентованих найменувань для фармацевтичних речовин» в 1955 році. З того часу ця система постійно удосконалюється. Основне завдання МНН полягало в створенні для фармакологічно активних (лікарських) субстанцій таких найменувань, які б не залежали від патентів, не були б будь-якою патентною власністю та могли вільно використовуватись як єдині назви в різних країнах (а з часом і в усьому світі). Таким чином, відпала б необхідність в різноманітності фірмових назв (знаків) для одних тих самих субстанцій. Одночасне розміщення на маркуванні (будь-який то індивідуальний лікарський препарат або комбінована лікарська форма) фірмового (торгового) і міжнародного непатентованого найменування (МНН) діючого компоненту (або компонентів) дозволило б розпізнавати, які саме діючі речовини містить даний препарат.

Пропозиції щодо рекомендованих МНН найменувань представляються розробниками лікарських засобів до ВООЗ у встановленому порядку (на спеціальних бланках). В деяких країнах вони попередньо розглядаються національними номенклатурними комісіями. ВООЗ проводить експертизу цих пропозицій, після схвалення проект найменувань публікується в пресі, за відсутності заперечень вони розглядаються консультативною радою по міжнародній фармакопеї та фармацевтичним препаратам, затверджуються в якості МНН.

Основні принципи складання МНН передбачають, що такі назви надаються лише фармакологічно активним субстанціям. МНН повинні мати написання та вимову, які легко розрізняються, не бути дуже довгими, не містити анатомічних, фізіологічних і терапевтичних понять. Разом з тим, найменування речовин, які відносяться до групи фармакологічно близьких препаратів, повинні вказувати на цей зв'язок. Рекомендується, зокрема, використовувати для цього загальні частини

слів. Наприклад, в назві речовини групи діазепаму включати суфікс«-азепам», антибіотиків групи цефалоспоринів – «-цеф», β- адреноблокаторів групи пропранолола – «-олол» та ін.

Всесвітньою організацією з охорони здоров'я присвоєно та публіковано велику кількість МНН. В наш час МНН надається практично кожному новому лікарському препарату. МНН присвоєно великій кількості вітчизняних лікарських препаратів. Міжнародні непатентовані назви прийняті в сучасній медичній літературі.

Система МНН суттєво полегшила користування сучасними лікарськими препаратами. Лікарі та фармацевти отримали можливість вільно орієнтуватися в "потоці" торгових назв; визначати відповідність препарату потребам хворого; робити заміну однаково діючих препаратів (у випадку розбіжності в їх торгових назвах).

Фармакопейна (контрольно-аналітична) служба отримала можливість висувати чіткі вимоги до співпадіння якісних показників однакових по МНН речовин у випадку розбіжностей в їх торгових назвах. Наслідком цих дій стало також посилення контролю за виконанням розробниками та виробниками лікарських препаратів вимог GLP – Good Laboratory Practice та GMP – Good Manufacturine Practice.

1.8. Основні захворювання людини та провідні групи лікарських речовин на сучасному фармацевтичному ринку

Сучасна практична медицина нараховує близько 10000 захворювань людини (теоретично можливо декілька десятків тисяч). Вважають, що з відомих захворювань близько 3000 тисяч є спадковими, тобто такими, які мають генетичну природу. Найбільш серйозними та найпоширенішими в наш час є захворювання серцево-судинної системи, злоякісні пухлини, виразкові захворювання шлунково-кишкового тракту, інфекційні захворювання, а також захворювання нервової системи.

Посилаючись на дані по інфекційним захворюванням ВОЗ, у 2010 році в світі зареєстровано 216 млн. випадків захворювання на малярію та 665 тис. смертей від цього захворювання. На туберкульоз хворіють близько 3,4 млн. людей. Кожного року від дизентерії (діареї), яку викликає вірус *Rotovirusgastroenteritis*, хворіє близько 4000000 людей (з них 1 млн. – це діти).

Вірус СНІДу (синдрому набутого імунodefіциту людини) був виявлений трохи більше 30 років тому. Кількість інфікованих вірусом імунodefіциту людини на сьогоднішній день складає близько 40 млн. Згідно даних ООН кожний день цим вірусом інфікується 7400 людей. У світі немає жодної країни, де б не було зафіксовано випадків заражень цією хворобою. Загибло від вірусу СНІДу понад 22 млн людей. Середня тривалість життя інфікованих вірусом СНІДу складає 10 років. Проте, згідно з останньою доповіддю Об'єднаної програми ООН по СНІДу, 56 країнам за останні роки вдалося знизити темпи зростання нових осередків зараження ВІД на 20%.

Для промислово розвинених країн характерними інфекційними захворюваннями є ОРЗ, пневмонія та грип (приблизно 4000 випадків на рік). Поступово зростає кількість «молекулярних» захворювань, які пов'язані, наприклад, з недостатньою кількістю будь-якого ферменту в організмі хворого або з аномальною послідовністю амінокислотних залишків в ферменті. Наприклад, відсутність феніл-4-оксигенази в печінці приводить до того, що природна амінокислота фенілаланін не перетворюється за нормальним шляхом її метаболізму в тирозин, а окиснюється в фенілпіровиноградну кислоту (ФПК), викликає розумове відставання у дітей (олігофренію).

За кількістю препаратів, які виробляються хіміко-фармацевтичною промисловістю, перше місце займають лікарські препарати для лікування серцево-судинних захворювань. Друге місце належить антибактеріальним препаратам. До провідної групи входять також знеболюючі та протипухлинні лікарські препарати. Загальна сума продажу лікарських препаратів у світі постійно зростає швидкими темпами. Так, якщо в 1995 р. вона складала 160 млрд, то у 2012 році ця сума перевищила 975 млрд. Сумарно в усьому світі найбільше закупаються лікарські препарати наступних фармако-терапевтичних груп:

1. Регулятори рівня холестерину і тригліцеридів.
2. Противиразкові засоби.
3. Антипсихотики.
4. Антидепресанти і стабілізатори настрою.
5. Людські інсуліни та аналоги.

Аналітична компанія IMS Health надала огляд розвитку світового фармацевтичного ринку за 12 місяців з лютого 2012 р. по лютий 2013 р. Лідерами у цій галузі є США Німеччина та Японія. Швидку динаміку зростання фармацевтичного ринку демонструють країни Латинської Америки, особливо Аргентина, Венесуела і Бразилія. Слід зазначити також швидкий розвиток фармацевтичної галузі Китаю.

1.9. Основні законодавчі та нормативні акти щодо виробництва та обігу ЛЗ. Органи державного контролю

Головною особливістю ліків, що відрізняє їх від будь-якого іншого виду продукції, у тому числі і харчової, є те, що вони призначені для прийому хворою людиною, організм якої знаходиться, як правило, у стані відхилення від норми з різко ослабленими захисними функціями. У зв'язку з цією особливістю, до якості ліків пред'являються надзвичайно серйозні і суворі вимоги, їх терапевтична ефективність, чистота, стабільність, стерильність, точність дозування і т.д. Якість ліків залежить від ряду факторів: якості вихідних і допоміжних речовин, умов виробництва і технології, якості устаткування і пакувальних матеріалів, особистої гігієни фармацевта, тощо. Ліки повинні відповідати вимогам, сформульованим і закріпленим у нормативних документах. Комплекс вимог, що стосується якості вихідних і допоміжних речовин і матеріалів, технології ліків і якості власне ліків як готового продукту, визначений як державне нормування

виробництва. Право ліків на фармацевтичну роботу, складовою частиною якої є виробництво, ліків відповідно до законодавства, мають лише особи з вищою і середньою спеціальною фармацевтичною освітою. Це найважливіша державна вимога узаконює положення, при якому якість ліків забезпечується компетентними в області лікування людьми. Виготовлення і поширення ліків іншими особами переслідуються за законом.

Відповідальність, у тому числі й карна, передбачена також у відношенні фармацевтичного персоналу у випадку грубого порушення встановлених вимог при виробництві ліків, що потягло за собою отруєння чи смерть хворого або інші тяжкі наслідки. В зв'язку з цим, дуже актуальним є вивчення методів контролю якості, їх вдосконалення та контроль за їх дотриманням.

У квітні 1996 р. набув чинності Закон України «Про лікарські засоби», відповідно до якого:

У 1996р. було створено Центр побічної дії ЛЗ у складі фармакологічного комітету МОЗ України;

У 1999 р. – відділ фармакологічного нагляду у складі Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України;

У 2002р. Україна стала 68-им членом міжнародної програми ВООЗ з моніторингу побічних дій (ПД) ЛЗ.

Для оцінки технічного рівня виробництва та якості лікарських засобів ВООЗ була створена «Система посвідчення якості фармацевтичних препаратів у міжнародній торгівлі». Для участі в цій системі необхідна наявність у країні трьох умов:

1. Державна реєстрація лікарських засобів.
2. Систематична державна інспекція фармацевтичних виробництв.
3. Відповідність діючих виробництв вимогам правил GMP («Good Manufacturing Practice») (правил правильного виробництва).

GMP- good manufacturing practice – правила виробництва лікарських засобів – один з найважливіших документів у світовій практиці, що визначає вимоги до виробництв а та контролю якості лікарських засобів.

Правила GMP спрямовані на забезпечення високого рівня якості та безпеки лікарських засобів і гарантування, того, що лікарський засіб виготовлено у відповідності зі своєю формулою (складом), не містить сторонніх включень, марковано та упаковано належним чином, що лікарський засіб зберігає свої властивості протягом усього терміну придатності. Правила GMP встановлюють вимоги до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, виробництва продукції та проведення аналізів за контрактами, рекламацій, порядку відкликання продукції і організації самоінспекцій.

GLP- good laboratory practice – правила проведення якісних лабораторних досліджень, які передбачають ретельне вивчення нового препарату на різних тваринах;

GCP- good clinical practice – правила проведення якісних клінічних досліджень, що гарантують надійність та достовірність отриманих даних і забезпечують захист прав людини.

Робота по запровадженню стандартів GMP на підприємствах була розпочата в 2002 році і проводиться за програмою поетапного впровадження правил GMP.

Впровадження правил GMP на підприємстві та вдосконалення системи

забезпечення якості підприємства відбувається за таким основними напрямками:

- 1) навчання принципам і основам GMP персоналу підприємства;
- 2) удосконалення системи документування;
- 3) реконструкція виробничих приміщень та приміщень аналітичної й мікробіологічної служб;
- 4) проведення валідаційних заходів;
- 5) проведення внутрішніх аудитів (самоінспекцій);
- 6) робота з рекламаціями та невідповідностями.

Основні вимоги GMP, GLP, GCP включені до законодавства більшості країн. В Україні на цьому шляху було досягнуто певних успіхів, зокрема, було розроблено та введено в дію ряд нормативних документів фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я, гармонізованих з європейськими та міжнародними документами, а саме:

– Державна Фармакопея України (ДФУ) і 3 додатки до неї, гармонізовані з Європейською Фармакопеєю.

– Сучасна міжнародна структура реєстраційного досьє – формат загального технічного документа (Common Technical Document – CTD), а також на перехідний період – структура досьє старого європейського формату, зазначеного в Директиві 75/318/ЕЕС.

Шість настанов з якості щодо фармацевтичної розробки специфікацій, випробувань стабільності, інформації про виробництво, валідацію процесів і допоміжні речовини в реєстраційному досьє.

▪ Настанова з належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – GLP), гармонізована з Директивою 2004/10/ЕС.

▪ Дві клінічні настанови: настанова з належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP) і настанова з дослідження біодоступності та біоеквівалентності.

▪ Настанови з GMP і GCP, а також настанова щодо технологічної документації.

▪ Одинадцять стандартів ДСТУ ISO, що регламентують роботу у чистих приміщеннях та процедури стерилізації.

Було розроблено та затверджено ряд нормативних документів сектору

медичної продукції галузі охорони здоров'я гармонізованих з європейськими та міжнародними документами; а саме:

- Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 11.06.2008 р. № 536;
- Технічний регламент щодо активних медичних виробів, які імплантують, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 09.07.2008 р. № 621;
- Технічний регламент щодо медичних виробів для лабораторної діагностики *in vitro*, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 16.07.2008 р. № 641.

На даний момент розпочато процедуру вступу Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я до PIC/S, ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» прийнято спостерігачем до Європейської Фармакопеї тощо.

Відповідно до Закону України «Про Концепцію Загальнодержавної програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу», постанови Кабінету Міністрів України від 28.10.2004 р. № 1419 та розпорядження Кабінету Міністрів України від 10.09.2008 р. № 1247-р в ліцензійні умови введено обов'язковість виконання вимог настанов GMP та GCP, гармонізованих з відповідними настановами. ЄС Вимоги GMP ЄС постійно актуалізуються, тому є необхідність щодо постійного внесення змін до ліцензійних умов провадження діяльності фармацевтичних підприємств.

Проте вибірковий підхід до розробки та введення гармонізованих нормативних документів, на жаль, створює прецеденти застосування подвійних стандартів при реєстрації та виробництві лікарських засобів. Наприклад, в Україні реєструються лікарські препарати з країн СНД, які розроблені та стандартизовані відповідно до Державної Фармакопеї СРСР XI видання, багато вимог якої не відповідають сучасним вимогам Державної Фармакопеї України. Законодавчі положення та нормативні документи колишнього, СРСР які стосувалися фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я дуже відрізнялися від тих, що були прийняті в ЄС, хоча в колишньому СРСР існували такі елементи сертифікації лікарських засобів, як реєстрація, ліцензування виробництва та оптової торгівлі, державний контроль якості тощо. Державна Фармакопея СРСР не була гармонізована з Європейською Фармакопеєю, ліцензійні умови не включали вимог дотримання правил GMP та GDP, були відсутні належні правила розробки, стандартизації та дослідження лікарських препаратів, діючих та допоміжних речовин, які співпадали би з відповідними правилами ЄС.

Виробництво лікарських засобів в Україні дозволено здійснювати за технологічною документацією, розробленою на підставі двох різних стандартів, один з яких не відповідає GMP. В Державній Фармакопеї України введені сучасні вимоги до інгаляційних лікарських засобів–продукції, критичної для життя і здоров'я хворих на бронхіальну астму та хронічний обструктивний бронхіт, а настанову, що регламентує розробку

цих препаратів та експертизу реєстраційного досьє вводити в дію навіть не заплановано.

В Україні не розроблено і не введено в дію жодної гармонізованої настанови щодо біологічних та біотехнологічних препаратів. Реєстрація, стандартизація, виробництво та контроль якості цих препаратів фактично опинилися поза сучасними нормами, незважаючи на особливу необхідність цієї продукції для здоров'я людини.

Тобто, у фармацевтичному секторі України на сьогоднішній день не передбачена цілісна система нормативно- правових актів та нормативних документів, що могла б регламентувати діяльність фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я в цілому та охоплювати окремі питання, що потребують уваги. При існуючому стані системи стандартизації фармацевтичної продукції вирішити цю проблему неможливо з різних причин.

По- перше, не функціонує належним чином система стандартизації Міністерства охорони здоров'я, тому що вона не забезпечена відповідними основоположними стандартами та коштами. Було введено тільки один основоположний стандарт Міністерства охорони здоров'я СТ МОЗУ42-1.0: 2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення», після чого роботу по створенню системи стандартизації було призупинено.

По- друге, стандартизація фармацевтичної продукції вимагає міжгалузевих зв'язків та має поєднати зусилля фахівців з різних організацій, що мають різну відомчу підпорядкованість. Наприклад, такі розробники стандартів, як ДП «Український фармацевтичний інститут якості» та ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» підпорядковані Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я, Національний фармацевтичний університет – безпосередньо Міністерству охорони здоров'я, Інститут фармакології та токсикології – Національній академії медичних наук України.

По-третє, прийняття нової редакції Закону України «Про лікарські засоби», гармонізованого з положеннями директив ЄС та Закону України «Про медичні вироби», потребує залучення до роботи народних депутатів та відповідних комітетів Вкрховної Ради України.

Слід також зазначити, що система реєстрації виробів медичного призначення не гармонізована з відповідними директивами ЄС. Це збільшує термін реєстрації, призводить до недоцільних доклінічних і клінічних випробувань медичної продукції, яка не призначена для безпосереднього контакту з пацієнтом (наприклад туб для мазей, балонів для спреїв, клапанів, розпилювачів, захисних ковпачків тощо), що потребує від заявника чималих фінансових витрат.

З огляду на зазначене, розв'язання існуючої проблеми потребує програмного методу, а також координації діяльності центральних органів виконавчої влади та організацій, що мають різну відомчу підпорядкованість.

1.10. Державна фармакопея України (ДФУ)

ДФУ – це правовий документ, що містить загальні вимоги до ліків, фармацевтичні статті (ФС), а також методики контролю якості (Закон України «Про лікарські засоби», ст.2). ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги, що висуваються до ліків, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ЛП, незалежно від їх форми власності.

ДФУ гармонізована з Європейською Фармакопеєю, що відповідає курсу України на інтеграцію до ЄС та її статусу спостерігача у Європейській фармакопеї (з 1998 р.). Тому загальні статті та монографії ДФУ складаються з двох взаємозалежних частин – європейської, ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, і національної, що враховує специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Національна частина не суперечить європейській, а містить додаткові вимоги, які не випускаються за умовами належної виробничої практики встановленими у ЄС. До національної частини включені також додаткові інформаційні матеріали та альтернативні методики. ДФУ містить такі розділи: «Загальні зауваження», «Методи аналізу», «Реактиви», «Загальні тексти», «Загальні статті та лікарські форми», «Загальні монографії», «Монографії», «Гомеопатичні лікарські засоби» тощо. Для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеєю, яка щорічно доповнюється, проводиться доповнення ДФУ. Доповнення 1 до ДФУ 1-го видання (ДФУ 1.1) введено в дію з 1 квітня 2004 р.; ДФУ 1.2 – з 1 лютого 2008 р.; ДФУ 1.3 – з 1 січня 2010 р. Робота над доповненнями до ДФУ триває.

Якість лікарських препаратів перебуває в прямій залежності від якості вихідних сировинних матеріалів, способу й умов їх виготовлення. Тому, здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів. Таким чином, нормування якості лікарських засобів – це процес встановлення і застосування стандартів.

Стандарт – це нормативний документ, розроблений і затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування у визначеній галузі. Стандарти ґрунтуються на узагальнених досягненнях науки, техніки, практичного досвіду та спрямовані на досягнення оптимальної користі для суспільства. Залежно від того, яка організація по стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні та національні.

За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ОСТ), і стандарти підприємств (ТУ). Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевою нормативно технічною документацією (НТД) і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. Порядок їх розробки регламентується ОСТ42У-1-92 «Порядок розробки,

узгодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську сировину». Стандарти періодично повинні переглядатися з урахуванням сучасних досягнень науки і техніки. НТД, що визначають вимоги до якості лікарських засобів, підрозділяються на наступні категорії: Державна фармакопея (ДФ), фармакопейна стаття (ФС), тимчасова фармакопейна стаття (ТФС). Фармакопейна стаття (ФС) – нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання, методів контролю якості лікарського засобу. Спочатку на кожен новий лікарський засіб затверджується тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) на певний термін (найчастіше на 3 роки). Якщо після закінчення цього терміну лікарський засіб, нормований даною ТФС, виправдав себе у медичній практиці і його виробництво стає стабільним, то на нього розробляється постійно діюча ФС. При її підготовці до ТФС вносяться необхідні уточнення, виправлення та доповнення. При необхідності термін ТФС може бути подовжений. Діючі ФС періодично переглядаються.

2. Фармацевтичний аналіз

Фармацевтичний аналіз – наука про хімічні характеристики та вимірювання біологічно активних речовин на всіх етапах виробництва: від контролю сировини до оцінки якості отриманого лікарського засобу, вивчення його стабільності, встановлення строку придатності та стандартизації готової лікарської форми. Всі хімічні речовини, які застосовуються в якості лікарських засобів повинні відповідати вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) за зовнішнім виглядом, розчинністю у воді, хімічним складом, чистотою, а також за такими показниками якості як: величина рН, питомий показник поглинання світла, температура плавлення та ін. Кількісний вміст діючої речовини або суміші речовин повинен знаходитися в межах, зазначених у розділі «Кількісне визначення».

2.1. Особливості фармацевтичного аналізу

Фармацевтичний аналіз є основою фармацевтичної хімії і має свої особливості, які відрізняють його від інших видів аналізу. Вони полягають в тому, що аналізу піддаються речовини різної хімічної природи: неорганічні, елементоорганічні, радіоактивні, органічні сполуки від простих аліфатичних до складних природних БАР. Надзвичайно широким є діапазон концентрацій аналізованих речовин. Об'єктами фармацевтичного аналізу є не тільки індивідуальні лікарські речовини, але й суміші, що містять різне число компонентів. Щорічне поповнення арсеналу лікарських засобів викликає необхідність розробки нових методів їх аналізу. Засоби фармацевтичного аналізу систематично вдосконалюються у зв'язку з безперервним підвищенням вимог як до якості лікарських засобів, так і до кількісного вмісту в них БАР. До фармацевтичного аналізу висувають високі вимоги.

2.1.1. Вимоги до фармацевтичного аналізу. Загальні вимоги, які висувають до випробувань у фармацевтичному аналізі – чутливість, специфічність і відтворюваність реакцій, що застосовується, а також придатність її застосування для встановлення допустимих меж вмісту домішок. Для випробувань чистоти обирають реакції з такою чутливістю, яка дозволяє визначити допустимі межі домішок в даному лікарському препараті.

При виконанні випробувань необхідно суворо дотримуватися загальних вказівок, передбачених Фармакопеєю.

2.1.2. Критерії фармацевтичного аналізу. На різних етапах фармацевтичного аналізу (в залежності від поставлених завдань) мають значення такі критерії, як вибірковість, чутливість, точність, час, витрачений на виконання аналізу, витрачена кількість аналізованої ЛР або ЛФ.

Вибірковість – важлива при проведенні аналізу сумішей, дозволяє визначити вміст основного компонента у присутності продуктів розкладання або інших домішок.

Точність і чутливість – залежать від об'єкту та цілі дослідження. Для цього використовують методики, які дозволяють встановити мінімальний вміст домішок.

Фактор часу – важливий для експрес-аналізу в аптеці. Час, витрачений на проведення аналізу повинен бути мінімальним, при збереженні точності отриманого результату. Межа виявлення – визначає найменший вміст за якого даною методикою можна з заданою вірогідністю визначити присутність компонента, що аналізується.

Відтворюваність – характеризує розрізненість результатів порівняно з середнім значенням.

Правильність – відображає різницю між дійсним і знайденим вмістом речовини.

При кількісному визначенні ЛР використовують методи, що відрізняється вибірковістю і високою точністю. На чутливість якісних реакцій впливають такі фактори, як об'єми розчинів реагуючих компонентів, їх концентрації, рН середовища, температура, тривалість досліду.

Похибка вимірювання – це відхилення результату вимірювання від дійсного значення вимірюваної фізичної величини. Похибка вимірювання є кількісною характеристикою точності вимірювання.

При виконанні кількісного визначення будь-яким хімічним або фізико-хімічним методом можуть бути допущені наступні похибки:

груба похибка – це результат прорахунку спостерігача при виконанні будь-якої з операцій визначення або неправильно виконаних розрахунків. Результати з грубими похибками відкидаються як недостовірні.

Систематична похибка спотворює результати вимірювань зазвичай в один бік (позитивний чи негативний) на деяке постійне значення. Причиною систематичних помилок в аналізі можуть бути, наприклад,

гігроскопічність препарату, недосконалість вимірювальних приладів, недосвідченість аналітика і т.д. Систематичні помилки можна частково усунути внесенням поправок, калібруванням приладу тощо. Однак, завжди необхідно домагатися того, щоб систематична помилка була не більшою за похибку приладу і не перевищувала випадкової похибки.

Випадкова похибка відображає відтворюваність результатів аналізу. Середнє арифметичне значення випадкових похибок наближується до нуля при виконанні великого числа дослідів в одних і тих самих умовах. Тому для розрахунків необхідно використовувати не результати окремих вимірювань, а середнє значення з декількох паралельних визначень.

Абсолютна похибка – це різниця між отриманим результатом і дійсним значенням вимірюваної величини. Ця похибка виражається в тих же одиницях, що і величина яку визначають.

Відносна похибка – це похибка вимірювання, виражена як відношення абсолютної похибки до дійсного або виміряного значення величини. Вимірюють відносну похибку зазвичай у відсотках.

2.2. Методи досліджень у фармацевтичному аналізі

Методи дослідження ЛР підрозділяються на фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні. Для сучасного фармацевтичного аналізу характерні стрімкі темпи розвитку. Пріоритет у цьому процесі мають фізичні та фізико-хімічні методи аналізу, які називають інструментальними методами. Вимірюють густину, в'язкість, прозорість, показник заломлення, кут обертання площини поляризації оптично активних речовин, електропровідність та ін. До досягнень останнього часу можна віднести впровадження в практику фармацевтичного аналізу всіх видів хроматографії, фотометричних методів. Все більше використовуються такі сучасні фізико-хімічні методи як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), електронний парамагнітний резонанс (ЕПР) та ін.

В сучасному фармацевтичному аналізі почали широко використовувати неводні розчинники (безводну оцтову кислоту, диметилформамід, діоксан та ін.), що дозволяє змінити основність та кислотність речовин, які аналізуються. Одержав розвиток мікрометод, зокрема крапельний метод аналізу, зручний для застосування при аптечному контролі якості ліків.

В залежності від поставлених завдань, фармацевтичний аналіз включає різні форми контролю за якістю лікарських засобів: фармакопейний аналіз; постадійний контроль виробництва; аналіз лікарських форм індивідуального виготовлення; експрес-аналіз в умовах аптеки біофармацевтичний аналіз. Складовою фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз, який являє собою сукупність способів досліджень лікарських препаратів і лікарських форм, викладених у Державній фармакопеї або іншій нормативно-технічній документації (НТД). На підставі результатів, отриманих при виконанні фармакопейного аналізу, робиться висновок про відповідність лікарського засобу вимогам Державної фармакопеї або іншої НТД.

В разі відхилення від цих вимог ліки не допускаються до застосування. Аналіз будь-якої ЛР або сировини необхідно починати з зовнішнього огляду, звертаючи при цьому увагу на колір, запах, форму кристалів, цілісність упаковки, колір скла. Після зовнішнього огляду беруть середню пробу для аналізу відповідно до вимог ДФУ.

Висновок про якість ЛЗ можна зробити тільки при аналізі проби (вибірки). Відбирають пробу тільки з непошкоджених, запакованих та закупорених відповідно до норм технічної документації упаковок. Після контролю за зовнішнім виглядом відбирають пробу у кількості, що необхідна для 4-х повних фізико-хімічних аналізів. Для контролюючих організацій кількість проб зростає до 6-ти.

Сипкі та в'язкі ЛЗ відбирають пробовідбірником з інертного матеріалу. Рідкі ЛЗ перед відбором ретельно перемішують.

Виконання фармакопейного аналізу дозволяє встановити справжність ЛЗ, його чистоту, визначити кількісний вміст фармакологічно-активної речовини або інгредієнту. Ці етапи не можна розглядати ізольовано. Наприклад, температура плавлення, розчинність, рН водного розчину є критеріями як справжності, так і чистоти ЛЗ.

2.2.1. Фізичні методи фармацевтичного аналізу. Ця група методів ґрунтується на перевірці фізичних властивостей або вимірюванні фізичних констант ЛЗ.

Справжність ЛЗ підтверджують:

1. агрегатний стан;
2. забарвлення, запах;
3. форма кристалів або вид аморфної речовини;
4. розчинність;
5. температура плавлення або кипіння;
6. температурний інтервал перегонки;
7. густина;
8. в'язкість;
9. рН водного розчину;
10. показник заломлення розчину;
11. кут обертання для оптично активних речовин;
12. леткість, рухливість, горючість (рідин) та ін.

Забарвлення твердого ЛЗ – характерна властивість, яка дозволяє здійснити його попередню ідентифікацію. Більш об'єктивним є встановлення різних *фізичних констант*.

Температура плавлення та твердіння – це температура, за якої речовина знаходиться в рівновазі з твердою фазою при насиченій фазі пари. За цієї температури тверда кристалічна речовина здійснює перехід у рідкий стан і навпаки. При температурі плавлення речовина може знаходитися як в рідкому, так і в твердому стані. При підведенні додаткового тепла речовина перейде в рідкий стан, а температура не буде змінюватися, поки вся речовина в розглянутій системі не розплавиться.

При відведенні зайвого тепла (охлажденні) речовина буде переходити в твердий стан (застигати), до тих пір поки вона не затвердіє повністю, температура не зміниться. Температура плавлення (твердіння) є важливою фізичною константою речовин. Температура твердіння збігається з температурою плавлення тільки для чистих речовин. Наявність будь-яких домішок буде змінювати це й показник. Прикладом визначення температури плавлення є капілярний метод і метод мішаних проб.

Температура кипіння – інтервал між початковою та кінцевою температурою кипіння при тиску 760 мм рт. ст. (101,3 кПа). Температура, при якій в приймач потрапили перші 5 крапель рідини, називається *початковою температурою кипіння*, а температура, за якої в приймач перейшло 95% рідини – *кінцевою температурою кипіння*. Ці температури встановлюють для обмеженої кількості рідких, ЛЗ використовуючи прилади, узгоджені з фармакопесю. Для визначення спирту (у настоянках) за температурою кипіння використовують методики та прилади, які дозволені ДФУ.

Густину визначають за допомогою пікнометра або ареометра, за методиками, які описані в фармакопеї, суворо дотримуючись температурного режиму.

В'язкість – фізична константа, яка підтверджує справжність таких лікарських форм як креми і мазі. Розрізняють динамічну, кінематичну та відносну в'язкість. Для визначення кінематичної в'язкості використовують різні модифікації віскозиметрів типу Оствальда і Уббелодє. Для визначення динамічної в'язкості використовують ротаційні віскозиметри мікроареометри.

Розчинність розглядається як орієнтовна характеристика ЛЗ, за якою встановлюють справжність і чистоту лікарського засобу. Для цього використовують методи фазової розчинності, які ґрунтуються на правилі фаз Гіббса. Цей метод є також і кількісним, він потребує використання спеціальної апаратури, знання природи та структури сумішей.

Таблиця 1. Умовні терміни для характеристики розчинності ЛР

Умовний термін	Мінімальний об'єм Розчинника на 1,0 г ЛЗ, мл	Максимальний об'єм розчинника на 1,0 г ЛЗ, мл
Дуже легко розчинний	-	1
Легко розчинний	1	10
Розчинний	10	30
Помірно розчинний	30	100
Мало розчинний	100	1000
Дуже мало розчинний	1000	10000
Практично нерозчинний	-	>10000

Препарат вважається розчиненим, якщо при спостереженні розчину у світлі, що проходить крізь нього, не видно частинок речовини.

Зміна розчинності ЛР під час її зберігання може бути пов'язана з утворенням домішок.

2.2.2. Хімічні методи фармацевтичного аналізу. Хімічні методи встановлення справжності ЛЗ полягають в ідентифікації за допомогою хімічних реакцій по визначенню: аніонів, катіонів, функціональних груп. У фармацевтичній літературі, як правило, підкреслюють різний підхід до аналізу неорганічних та органічних. Для неорганічних речовин визначають катіони та аніони; органічні речовини аналізують за функціональними групами, наявними в них (ЛР може містити декілька функціональних груп і давати характерні для них реакції).

Для проведення фармакопейного аналізу використовують:

- загальні реакції, типові для цілого класу або групи сполук;
- специфічні реакції, типові для даної ЛР, що дозволяють визначити її серед сполук даного класу, групи.

Специфічність реакцій характеризується можливістю визначення одних іонів у присутності інших. На жаль, специфічних реакцій небагато. Частіше в аналізі ЛР зустрічаються реакції, які називають *селективними* – коли реактив утворює різні за зовнішніми ознаками продукти реакції з кількома іонами або функціональними групами, інколи навіть за однакових умов. Визначення можна здійснювати за допомогою реакцій осадження, нейтралізації, термічного розкладу, окисно-відновних реакцій, зміни забарвлення полум'я та ін.

У фармацевтичному аналізі можливість визначення окремих іонів та функціональних груп характеризується наступними показниками:

1. межею визначення – мінімальною кількістю речовини, що аналізується (в мг або мкг), яка може бути виявлена реактивом в 1 мл розчину за даних умов;
2. граничним розведенням – мінімальною концентрацією розчину, в якому може бути виявлений 1 г даної речовини.

Важливо відзначити, що при виконанні аналізу необхідно неухильно дотримуватись методик ДФУ та іншої НТД, тому що на чутливість реакцій впливають наступні фактори: концентрація розчину, рН розчину, температура, тривалість реакцій, наявність супутніх компонентів, послідовність додавання розчинів і т.д.

Ідентифікація неорганічних аніонів і катіонів

Описані в ДФУ загальні реакції на справжність можна розділити на три групи (в залежності від природи груп, що відкривають): визначення катіонів, аніонів та органічних функцій (див. таблицю 2).

Як видно з таблиці, основне число реакцій на справжність складають реакції відкриття катіонів та аніонів. Деякі аніони (ацетат, тартрат та цитрат) відкриваються не тільки за допомогою іонних реакцій, але також і специфічними реакціями, не пов'язаними з їх іонною будовою. Як видно з

Таблиці 2, загальні реакції на справжність дозволяють відкрити 10 катіонів, 17 аніонів.

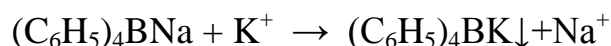
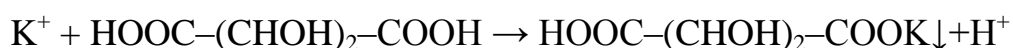
Таблиця 2. Об'єкти загальних реакцій на справжність за ДФУ

№	Катіон	№	Аніон
1	Амоній	1	Арсенат
2	Вісмут (III)	2	Арсеніт
3	Ферум (III)	3	Ацетат
4	Ферум (II)	4	Бензоат
5	Калій	5	Бромід
6	Кальцій	6	Іодид
7	Магній	7	Гідрокарбонат
8	Натрій	8	Карбонат
9	Ртуть (II)	9	Нітрат
10	Цинк	10	Нітрит
		11	Саліцилат
		12	Сульфат
		13	Сульфід
		14	Тартрат
		15	Фосфат
		16	Хлорид
		17	Цитрат

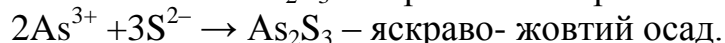
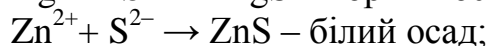
Наведемо конкретні приклади реакцій ідентифікації:

Великою групою методів ідентифікації є методи, що ґрунтуються на утворенні осаду.

Реакції для ідентифікації іонів Na^+ і K^+ : реакція з винною кислотою:



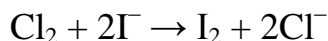
Справжність препаратів ртуті та деяких інших катіонів встановлюють за забарвленням сульфідів.



Хлориди, броміди, йодиди визначають за реакцією з нітратом срібла:

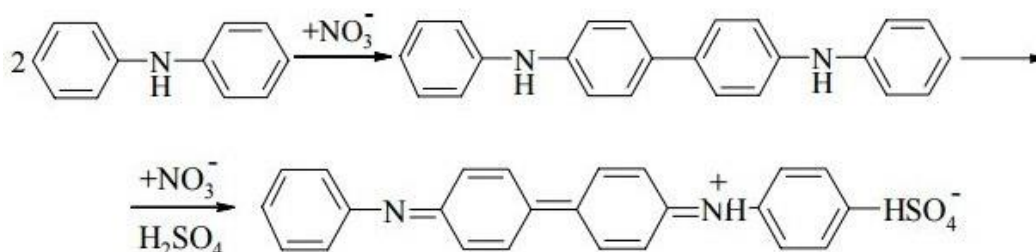


Окислювальні властивості галогенів використовують для ідентифікації бромідів, йодидів та виявлення вільного хлору:

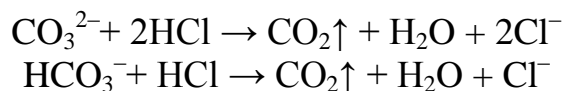


далі йод ідентифікують йодкрахмальною реакцією.

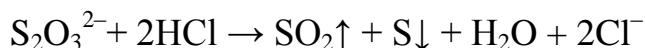
Реакція окиснення дифеніламіну лежить в основі визначення нітратів і нітритів:



Використовуються також реакції розкладу аніонів: Карбонати та гідрокарбонати під дією мінеральних кислот утворюють вуглекислий газ:



Тіосульфати під дією розбавленої HCl дають дрібнодисперсний жовтий осад Сульфуру:



До методів ідентифікації аніонів і катіонів неорганічних сполук також можна віднести реакції, в результаті яких відбувається зміна забарвлення полум'я, утворюються зольні залишки при прожарюванні або нагріванні тощо.

Ідентифікація елементоорганічних сполук

Особливістю цього методу є те, що спочатку потрібно зруйнувати органічну частину молекули, а атоми Сульфуру, Фосфору, галогенів, Арсену, Вісмуту тощо, утворять відповідні іони, які надалі ідентифікують вищезазначеними методами. Цього, зазвичай, досягають озелененням або дією концентрованих мінеральних кислот на досліджуваний препарат, далі використовують звичайні аналітичні методи.

Ідентифікація лікарських засобів, які містять органічні сполуки

Ці реакції поділяють на три групи:

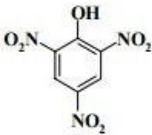
- Загальні хімічні реакції органічних сполук.
- Реакції утворення солей і комплексних сполук.
- Реакції ідентифікації органічних основ і їх солей.

З реакціями перших двох типів студенти детально ознайомились під час вивчення курсу органічної хімії. До них можна віднести реакції по

визначенню гідроксильних, карбоксильних, аміногруп тощо, а також утворення комплексних сполук.

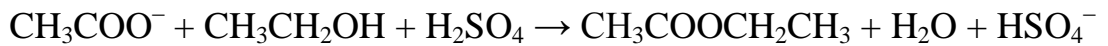
Солі органічних основ (до них належать нітрогеновмісні, ароматичні, гетероциклічні сполуки, а також препарати деяких вітамінів, гормонів, антибіотиків) потребують ідентифікації з використанням, так званих осаджуючих реактивів, які утворюють з вищезазначеними органічними сполуками нерозчинні у воді інтенсивно забарвлені комплекси. Насолі теперішній час таких препаратів відомо близько 200. Найбільш розповсюджені з них наведені у Таблиці 3.

Таблиця 3. Осаджуючі реактиви

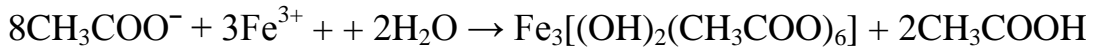
Назва осаджуючого реактиву	Хімічний склад	Колір осаду, який утворився при реакції з органічною сполукою
Розчин йоду в йодиді калію (реактив Вагнера-Бушара)	$K[I_3]$	бурий
Розчин йодиду Вісмуту в йодиді калію (реактив Драгендорфа)	$K[BiI_4]$	жовтогарячий або червоний
Розчин йодиду Гідраргіруму в йодиді калію (реактив Майєра)	$K_2[HgI_4]$	білий або світло-жовтий
Розчин йодиду Кадмію в йодиді калію (реактив Марше)	$K_2[CdI_4]$	білий
Дихлорид Гідраргіруму (сулема)	$HgCl_2$	білий
Фосфорномолібденова кислота (реактив Зонненштейна)	$H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$	бурий або світло-жовтий
Сіліційвольфрамова кислота (реактив Бертрана)	$SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 2 H_2O$	білий
Пікринова кислота (2,4,6-тринітрофенол)		жовтий

Наведемо також характерні реакції для визначення органічних аніонів: Для відкриття ацетатів – солей оцтової кислоти– використовують два методи.

Перший метод полягає в дії сульфатної кислоти і етилового спирту на солі оцтової кислоти. При цьому утворюється етилацетат, який має характерний запах.



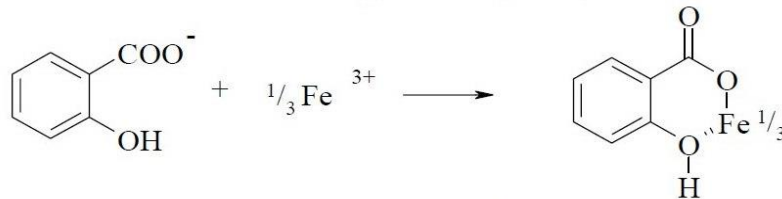
Другий метод дозволяє відкрити тільки розчинні у воді солі оцтової кислоти, наприклад, калію ацетат. Він полягає в дії розчину заліза (III) хлориду на розчин ацетату. При цьому утворюється основний комплексний іон червоно-бурого кольору, що має наступний склад:



Бензоат- іон так само, як і ацетат, відкривають реакцією з хлоридом феруму (III). При цьому утворюється основний бензоат феруму(III) рожево-жовтого кольору, нерозчинний у воді, але розчинний в ефірі:



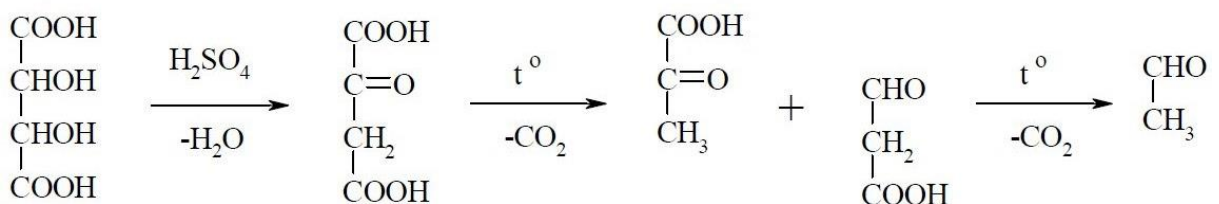
Саліцилати, на відміну, від бензоатів, утворюють з іоном Fe^{3+} набагато більш міцні комплекси хелатного типу, стійкі в розведній оцтовій кислоті:

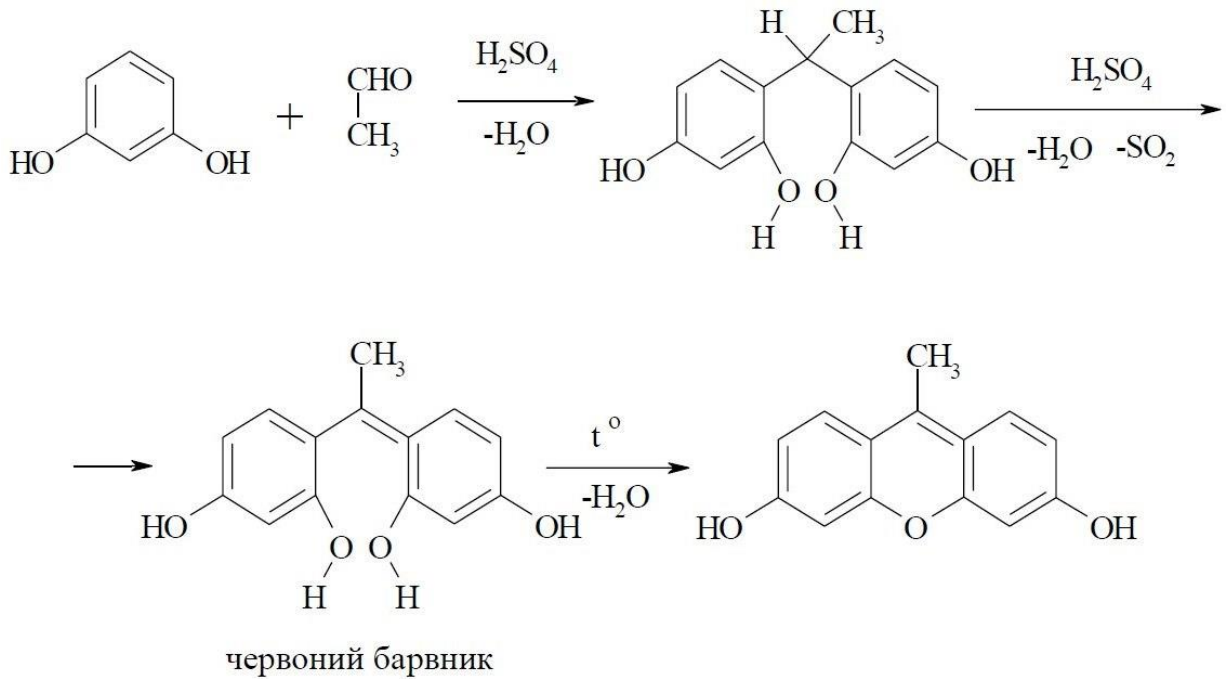


Склад хелатних комплексів може бути різним в залежності від мольного співвідношення саліцилат-іонів і іонів Fe^{3+} . У наведеному вище рівнянні реакції дана формула трисаліцилату феруму (III), що має синьо-фіолетове забарвлення. При введенні надлишку хлориду феруму (III) можуть утворитися також дисаліцилатні і моносаліцилатні комплекси (фіолетове і червоно-фіолетове забарвлення відповідно).

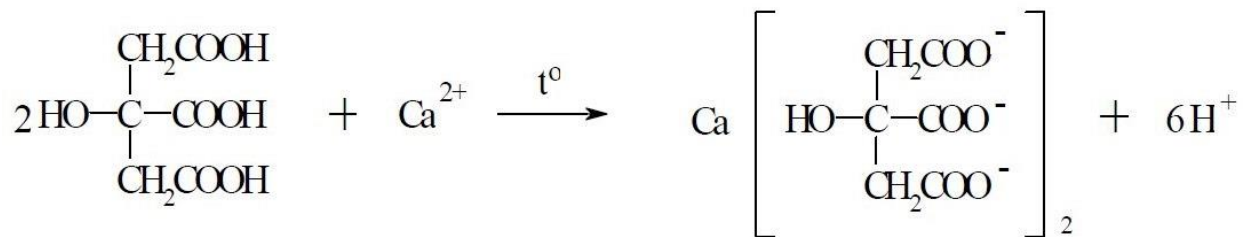
Тартратами називають солі винної кислоти.

У медицині знаходять застосування солі винної кислоти як з органічними (адреналіну гідротартрат, ерготаміну гідротартрат та ін), так і з неорганічними основами. Наведемо два методи ідентифікації тартратів. Винна кислота або її монозаміщена натрієва сіль використовуються для відкриття іона Калію. Ця ж реакція лежить в основі визначення тартратів. В основі другого методу лежить реакція з резорцином в концентрованій сульфатній кислоті. При цьому утворюються барвники червоного кольору:

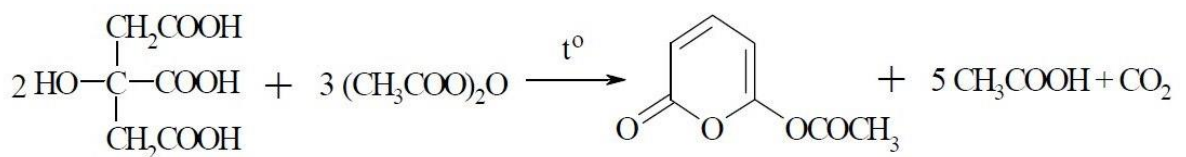




Визначення цитратів (солей лимонної кислоти) ґрунтується на реакції з хлоридом кальцію, яка цікава тим, що розчинність цитрату кальцію зменшується при збільшенні температури розчину. Тривалість нагрівання тут не має значення. Довівши суміш до кипіння, можна спостерігати утворення білого осаду (зазвичай помутніння розчину), який знову розчиняється при охолодженні:

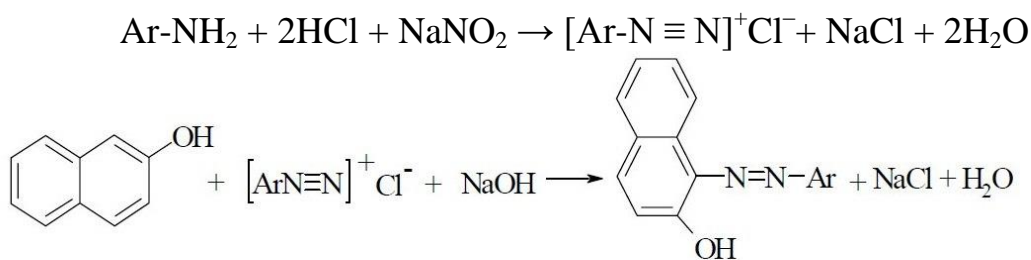


Другий метод відкриття цитрату більш специфічний і дає позитивні результати з усіма цитратами, як неорганічними, так і органічними. Він полягає в реакції з оцтовим ангідридом при нагріванні. Метод ґрунтується на складній взаємодії, в якій оцтовий ангідрид виконує роль водовіднімаючого та ацилюючого засобу. На першій стадії внаслідок дегідратації лимонної кислоти утворюється аконітова кислота ($\text{HOOCCH}=\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$), при циклізації та декарбоксілюванні останньої утворюються забарвлені сполуки піранового ряду:



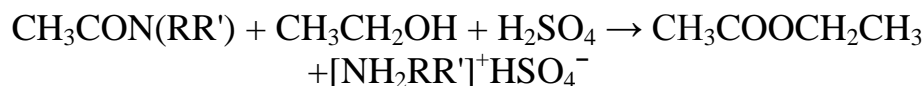
Відкриття органічних функціональних груп

В основі методу відкриття первинних ароматичних амінів лежать реакції діазотування ароматичного аміну з наступним азосполученням солі діазонію з β -нафтолом у лужному середовищі. При цьому утворюються азобарвники червоно-оранжевого кольору:



Азобарвник

Відкриття амідів і естерів оцтової кислоти. Методика ідентифікації ацетатів дозволяє відкрити солі оцтової кислоти, також її амід та естери. Вона ґрунтується на взаємодії цих сполук з спиртами в присутності сульфатної кислоти. Оскільки амід та естери, як правило, нерозчинні у воді, використовувати водні розчини цих сполук не можна. Тому для відкриття цих функціональних груп попередній гідроліз не проводять. Амід оцтової кислоти реагує зі спиртами за наявності сульфатної кислоти практично незворотно, тому що амін, який вивільняється, зв'язується сульфатною кислотою в сіль:



2.3. Фактори, які впливають на якість лікарського засобу

Основними джерелами специфічних і технологічних домішок лікарських засобів є апаратура, вихідна сировина, розчинники та інші речовини, які використовують при виготовленні препаратів.

Технологічний фактор – ступень чистоти вихідної сировини, дотримання температурного режиму, рекомендованого тиску, рН середовища, чистота розчинників.

Порушення всіх цих чинників може викликати побічні реакції, утворення продуктів розкладу, утворення таутомерних форм та ізомерів. Поліморфізм – утворення різних кристалічних модифікацій.

Біля 65%-ів лікарських засобів (барбітурати, стероїди, антибіотики, алкалоїди) можуть утворювати від 1 до 5 різних модифікацій, які відрізняються не тільки фізико-хімічними властивостями, але й фармакологічною дією, мають різні величини вільної поверхневої енергії, що в свою чергу, призводить до різної стійкості щодо впливу кисню повітря, а також світла, вологи. Ці процеси можуть відбуватися при зберіганні, подрібненні та сушці.

ЛЗ, які отримують з рослинної і тваринної сировини, можуть містити супутні домішки природних сполук (алкалоїди, ферменти, білки, гормони).

Вони схожі за хімічною будовою та за фізико-хімічними властивостями з основним продуктом екстрагування. В цьому полягає складність очищення ЛЗ.

«Перехресне забруднення» – виникає при виробництві в одній робочій зоні декількох лікарських засобів. У робочій зоні приміщень ці речовини можуть міститися у вигляді аерозолів у повітрі. З 1976 року існують правила ВООЗ по організації і контролю виробництва, які запобігають «перехресному забрудненню».

2.3.1. Зберігання та транспортування лікарських засобів. Важливе значення для якості ліків має не тільки технологічний процес, але й умови зберігання та транспортування. На доброякісність препаратів впливає ряд факторів. Наприклад, зайва вологість, яка може призвести до гідролізу. В результаті гідролізу утворюються основні солі, продукти омилення і інші речовини, що відрізняються за характером фармакологічної дії. При зберіганні препаратів – кристалогідратів (наприклад, натрію арсенат, міді сульфат і ін) необхідно, навпаки, дотримуватися умови, що виключають втрату кристалізаційної води. При зберіганні та транспортуванні препаратів необхідно враховувати також вплив світла, дію кисню повітря. Під впливом цих факторів може відбуватися розклад таких речовин як хлорне вапно, нітрат аргентуму, йодиди, броміди тощо. Велике значення має якість тари, що використовується для зберігання лікарських препаратів, також матеріал, з якого вона виготовлена. Останній також може бути джерелом домішок.

Таким чином, домішки, що містяться в лікарських речовинах, можна розділити на дві групи: домішки технологічні, тобто внесені вихідною сировиною або ті, що утворилися в процесі виробництва, і домішки, набуті в процесі зберігання або транспортування, під впливом різних факторів (тепла, вологи, світла, кисню повітря і .) т.д. Вміст всіх домішок має суворо контролюватися, щоб виключити присутність токсичних сполук або наявність індиферентних речовин в лікарських засобах в таких кількостях, які заважають їх використанню для фармацевтичних цілей. Лікарська речовина повинна мати достатній ступінь чистоти, а отже, відповідати вимогам ДФУ.

Лікарський засіб є чистим, якщо:

- його подальше очищення не змінює його фармакологічної активності та хімічної стабільності;
- не змінюючи фізичні властивості, біологічна доступність.

Методи випробування на чистоту. Оцінка ступеня чистоти лікарського препарату – один з важливих етапів фармацевтичного аналізу. Всі лікарські препарати незалежно від способу отримання випробовують на чистоту. При цьому встановлюють вміст домішок. Всі види домішок можна розділити на дві групи:

- домішки, що впливають на фармакологічну дію лікарського препарату;

- домішки, що вказують на ступінь очищення речовини.

Останні не впливають на фармакологічний ефект, але присутність їх у великих кількостях знижує концентрацію і відповідно зменшує активність препарату. Тому ДФУ встановлює певні межі цих домішок у лікарських препаратах. Таким чином, основний критерій доброякісності лікарського препарату – наявність допустимих меж фізіологічно неактивних домішок і відсутність токсичних домішок. Поняття відсутність умовне, воно пов'язане з чутливістю способу випробування.

Вимоги до випробувань: чутливість, специфічність, відтворюваність.

Для прискорення випробувань на чистоту, їх уніфікації, досягнення однакової точності у фармакопеї використовують систему еталонів. Еталон-зразок препарату, який містить визначену кількість домішок.

При здійсненні випробувань на чистоту необхідно строго притримуватись вказівок передбачених у фармакопеї. Приготування еталонних розчинів також передбачено і описано у ДФУ.

При випробуванні препарату на чистоту проводять наступні випробування:

- випробування на домішки неорганічних іонів (хлориди, солі амонію, сульфати, солі Ca, Na, Fe, Zn, важких металів);

- випробування на домішки миш'яку (реакції Зангера-Блека, Буго-Тілле, метод Марша);

- визначення летких речовин і води (методами висушування, дистиляції, акваметрії (Фішера), методом колонкової хроматографії);

- встановлення рН середовища (потенціометричний метод);

- визначення прозорості та каламутності (візуально);

- визначення забарвленості (візуально);

- визначення адсорбційної здатності і дисперсності;

- визначення золи;

- встановлюють кислотне число та число омилення.

До специфічних методів випробування на чистоту відносять:

- встановлення температур плавлення і кипіння, розчинності, питомого обертання, питомого показника поглинання розчинів;

- приготування еталонного розчину домішки. В подальшому, до еталонного і випробуваного розчинів додають розчин ЛЗ і по зміні забарвлення або опалесценції судять про вміст домішок;

- визначення домішки паперовою хроматографією;

- метод вибіркової взаємодії домішки з контрольним реактивом;

- метод екстракції

2.4. Кількісне визначення лікарських засобів

Кількісне визначення проводять після ідентифікації і встановлення допустимої кількості домішок.

Методи кількісної оцінки поділяють на:

- хімічні;

- фізичні;
- фізико-хімічні;
- біологічні.

2.4.1. Хімічні методи. У кількісному визначення ЛЗ хімічні методи виявилися самими надійними і ефективними, вони дають можливість виконати аналіз швидко та з високою вірогідністю. У випадку сумніву в результатах аналізу останнє слово залишається за хімічними методами. Кількісні методи хімічного аналізу підрозділяють на гравіметричний, титрометричний, газометричний та кількісний елементний аналіз.

Гравіметричний (ваговий). Гравіметричний метод ґрунтується на зважуванні досліджуваної речовини у вигляді малорозчинних сполук або відгонки органічних розчинників (після екстракції). Метод точний, але тривалий за часом, бо передбачає такі операції, як фільтрування, промивання, висушування (або прожарювання) до постійної маси. Даним методом можливо визначити сульфати, солі хініну, бензилпеніциліну, прогестерону, алкалоїдів, деякі вітаміни.

Титрометричний (об'ємний). Найбільше застосування отримав титрометричний метод. Основна операція методу – титрування – полягає в поступовому додаванні до розчину речовини, що аналізують, титрованого розчину до точки еквівалентності. За вимірним обсягом титрованого розчину розраховують кількісний вміст речовини. До цього методу відносяться осаджувальне титрування, кислотно-основне титрування, окисно-відновне титрування, комплексометричний метод (для неорганічних та елемент органічних сполук), нітритометрія (для визначення сульфаніламідних препаратів). В сучасному аналізі важливе місце посідає титрування в неводних розчинах. Такий вид титрування має перевагу перед водним титруванням тому, що дозволяє визначити концентрацію слабких кислот і основ, часто мало розчинних у воді.

Газометричний метод має обмежене застосування у фармацевтичному аналізі. Об'єктами газометричного аналізу є лише дві газоподібні речовини: кисень і циклопропан.

Кількісний елементний аналіз використовують для визначення органічних і елемент органічних сполук які містять N, S, As, Hg тощо.

Визначення хімічних констант. Для оцінки чистоти масел, жирів, воску, деяких естерів використовують такі хімічні константи як кислотне число, число омилення, ефірне число, йодне число.

Кислотне число – маса гідроксиду калію (мг), яка необхідна для нейтралізації вільних кислот, що містяться в 1 г досліджуваної речовини.

Число омилення – маса гідроксиду калію (мг), яка необхідна для нейтралізації вільних кислот та кислот, що утворюються при повному гідролізі естерів, що містяться в 1 г досліджуваної речовини.

Ефірне число – маса гідроксиду калію (мг), яка необхідна для нейтралізації кислот, що утворюються при гідролізі складних ефірів, що містяться в 1 г досліджуваної речовини (тобто різниця між числом омилення і кислотним числом).

Йодне число – маса йоду (г), яка реагує з 100 г досліджуваної речовини.

2.4.2. Фізичні і фізико-хімічні методи кількісного аналізу. Фізико-хімічні методи набувають все більшого значення для цілей об'єктивної ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин. Недеструктивний аналіз (без руйнування об'єкта аналізу), що одержав поширення в різних галузях, останнім часом все більше застосовується у фармацевтичному аналізі. Для його виконання застосовують такі фізико-хімічні методи, як ЯМР-, УФ- та ІЧ-спектроскопія, високо ефективною є газо-рідинна хроматографія тощо. Більшість таких методів широко застосовуються для встановлення хімічної структури органічних сполук.

Фізико-хімічні методи аналізу мають ряд переваг перед класичними хімічними методами. Вони ґрунтуються на використанні як фізичних, так і хімічних властивостей речовин і в більшості випадків відрізняються швидкістю виконання, вибірковістю, високою чутливістю, можливістю уніфікації та автоматизації

У фармацевтичному аналізі найбільш широко використовують фізико-хімічні методи, які можуть бути класифіковані на наступні групи:

Оптичні методи:

- рефрактометрія (використовується для випробування рідин);
- поляриметрія (використовується для оптично-активних речовин);
- хімічна мікроскопія;
- рентгенофлуоресцентний аналіз;
- інфрачервона спектроскопія.

Абсорбційні методи (поглинання випромінювання):

- атомно-абсорбційна спектрофотометрія;
- рентгенівська абсорбційна спектроскопія;
- ультрафіолетова спектрофотометрія;
- методи диференційного аналізу;
- фотоколориметричний метод.

Методи випромінювання:

- емісійна та полум'яна спектрометрія;
- люмінесцентні методи;
- флуоресцентні (в УФ-випромінненні);
- флуориметрія (за допомогою ртутно-кварцевих ламп);
- рентгенівська флуоресценція;
- хемілюмінесценція;
- радіометричний аналіз.

Методи з використанням магнітного поля:

- ядерно-магнітний резонанс (ЯМР) – спектроскопія;
- мас-спектроскопія.

Електрохімічні методи:

- потенціометрія;
- амперметричне титрування;
- іонометрія;
- полярографія;

- кондуктометрія;
- метод діелектричних вимірювань.

Методи розділення:

- хроматографія;
- електрофорез;
- екстракція.

Термічні методи:

- термографія (визначає термічну стабільність до руйнування ЛЗ);
- термогравіметрія (визначає температуру за якої відбувається зменшення маси ЛЗ);
- термографічний аналіз.

2.4.3. Біологічні методи аналізу. Біологічну оцінку якості лікарських препаратів зазвичай проводять за силою фармакологічного ефекту або за токсичністю. Застосовують біологічні методи у тих випадках, коли за допомогою фізичних, хімічних або фізико-хімічних методів не можна зробити висновок про чистоту чи токсичність лікарського препарату, або коли метод отримання препарату не гарантує сталої активності (наприклад, антибіотики). Проводять біо-аналіз на тваринах, окремих органах (ізольованих частинах шкіри), окремих групах тканин (елементи крові), на штамах мікроорганізмів.

Активність препарату визначають в одиницях дії (ОД). При цьому проводять такі випробування:

- на токсичність;
- пірогенність (здатність підвищувати температуру тіла);
- на вміст гістамінних речовин;
- на мікробіологічну чистоту;
- на стерильність.

2.4.4. Стабільність лікарських засобів. Стабільність (стійкість) лікарського засобу і його якість тісно пов'язані між собою. Критерієм стабільності є збереження якості ЛЗ. Зниження кількості біологічно-активної речовини підтверджує нестабільність лікарського засобу. Цей процес характеризується константою швидкості розкладу.

Як правило, зменшення кількості біологічно-активної речовини більше ніж на 10% не повинно відбуватися протягом 3 – 4 років для готових лікарських форм і 3 місяців для препаратів виготовлених в умовах аптеки.

Строк придатності –період часу,протягом якого ЛЗ повинен повністю зберігати терапевтичну активність, нешкідливість, відповідати умовам фармакопеї. Строк придатності і стабільність тісно пов'язані між собою. Строки придатності регламентуються і публікуються в спеціальному фармакопейному регламенті. На стабільність ЛЗ також впливають упаковка і мови зберігання готової форми. Упаковка повинна бути максимально інертною до взаємодії з ЛЗ, але в той же самий час надійно запобігати зовнішнім факторам які сприяють розкладу.

Контрольні запитання та завдання

1. Дайте визначення основних об'єктів фармацевтичної хімії. Лікарська речовина, лікарський засіб, фармацевтичний засіб, лікарська форма, лікарський препарат – визначити що між цими поняттями спільного та різного.
2. Які вимоги висуваються до сучасних лікарських засобів?
3. Назвіть стадії вивчення ЛЗ.
4. В чому полягає метод розрахункового скринінгу?
5. Визначте основні принципи створення нових лікарських засобів.
6. Як класифікують лікарські засоби за Машковським?
7. Що таке система найменувань МНН?
8. Дайте визначення міжнародним вимогам стандартів якості.
9. Яку структуру має Державна фармакопея України (ДФУ)?
10. Дайте визначення фармацевтичного аналізу і назвіть його особливості. Охарактеризуйте критерії фармацевтичного аналізу.
11. Чим розрізняються методи сучасного фармацевтичного аналізу?
12. Наведіть реакції, які характеризують методи ідентифікації неорганічних аніонів і катіонів.
13. Наведіть реакції, які характеризують методи ідентифікації елемент органічних і неорганічних речовин.
14. Які критерії визначення чистоти ЛЗ?
15. Які методи використовують для визначення кількісного складу ЛЗ?
16. Як визначають строк придатності ЛЗ?

**Методичні вказівки та інструкція до виконання
лабораторної роботи №1
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

ПРАВИЛА РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

1. На початку кожного семестру студенти перед тим, як стати до виконання лабораторних завдань, повинні ознайомитися з правилами роботи для працюючих у лабораторії фармацевтичної хімії, інструкціями з техніки безпеки та охорони праці, планом протипожежних заходів.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Усі операції з діетиловим ефіром та іншими легкозаймистими речовинами необхідно виконувати з особливою обережністю подалі від

відкритого вогню, розпечених поверхонь, електричних та електростатичних іскор.

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

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

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

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

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

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

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

Фармацевтичний аналіз

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

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

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

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

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

Лабораторна робота №1

Тема: Лікарські засоби неорганічної природи.

Мета: вивчити способи отримання, будову, фізичні та хімічні властивості лікарських речовин неорганічної природи; взаємозв'язок між їх хімічною будовою та дією на організм; методи контролю та перетворення, які відбуваються під час їх зберігання; специфічні особливості фармацевтичного аналізу.

Знати:

- Нормативно-технічну документацію, що регламентує якість лікарських засобів;
- Правила роботи і техніку безпеки в лабораторії під час аналізу лікарських препаратів;
- Обов'язкові етапи аналізу лікарських засобів (лікарських субстанцій і форм);
- Згідно вимог нормативних документів з метою здійснення контролю якості;
- Показники якості лікарських засобів (лікарських субстанцій і форм) згідно діючих стандартів якості та інших нормативних документів;
- Хімічну будову лікарських засобів неорганічної природи;
- Методи одержання медичних препаратів неорганічної природи;
- Фізичні та хімічні властивості речовин, що входять до складу лікарських засобів неорганічної природи;
- Методи та методики хімічного аналізу лікарських засобів;
- Методи кількісного аналізу речовин, що входять до складу лікарських засобів неорганічної природи;
- Методи якісного визначення лікарських речовин неорганічної природи;
- Реакції ідентифікації на катіони елементів I, II, III, IV, V, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах;
- Реакції ідентифікації на аніони елементів IV, V, VI, VII, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах.

Вміти:

- Інтерпретувати класифікацію неорганічних речовин та їх хімічні властивості;
- Обґрунтовувати етапи аналізу лікарських засобів з метою здійснення контролю за їх якістю для подальшого безпечного і ефективного медичного застосування готових фармацевтичних препаратів протягом усього строку їх придатності;
- Визначати основні хімічні, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу неорганічних речовин;

- Проводити якісний та кількісний аналіз неорганічних речовин з використанням хімічних, фізичних і фізико-хімічних методів аналізу визначати чистоту хімічних продуктів (реактивів);
- Виконувати реакції ідентифікації на катіони елементів I, II, III, IV, V, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах;
- Виконувати реакції ідентифікації на аніони елементів IV, V, VI, VII, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах;
- Виконувати випробування на граничний вміст домішок йонів: амонію, арсену, кальцію, магнію, хлорид, флуорид в лікарських речовинах для їх подальшого застосування в аналізі лікарських засобів на чистоту;
- Готувати розчини з хімічних реактивів з заданою концентрацією (ppm);
- Тракувати вплив домішок в лікарських речовинах на їх фармакологічні властивості;
- Виконувати якісні реакції на йони: амонію, арсену, кальцію, магнію, хлорид, флуорид;
- Виконувати випробування на припустимий вміст домішок йонів: феруму, фосфатів, калію, сульфатів, алюмінію, цинку, важких металів у лікарських речовинах.

Самостійна робота на занятті

1. Виконання тестових завдань (перевірка домашньої самопідготовки).
2. Виконання лабораторної роботи.
3. Обговорення та математична обробка експериментальних результатів.
4. Обговорення висновків та оформлення протоколу (залік лабораторної роботи).

3.1. Лікарські засоби – похідні сполук галогенів з Гідрогеном

У медичній практиці застосовуються похідні елементів головної підгрупи VII групи Періодичної системи (галогенів), побічної підгрупи VII групи (сполуки Мангану) і головної підгрупи VI групи (халькогенів).

Зі сполук цієї групи в медицині застосовується кислота хлористоводнева – HCl. Вона є складовою частиною шлункового соку людини, де її концентрація становить близько 0,3 %.

Кислота хлористоводнева концентрована (ДФУ)

(Acidum hydrochloridum concentratum)

Кислота хлористоводнева розведена (Eur. Ph.)

(Acidum hydrochloridum dilutum)

Кислота хлоридна HCl

Властивості. Обидві речовини—безбарвні прозорі рідини,зі своєріднимзапахом, кислим смаком: змішуються з водою та спиртом у всіх співвідношеннях з утворенням розчинів сильно кислій реакції.

Маючи однакові властивості, розрізняються лише за вмістом хлороводню й відповідно за густиною.

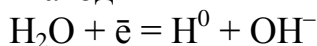
Кислота хлористоводнева концентрована повинна містити хлороводню в межах 35,0-39,0 %, відносна густина становить близько 1,18.

Кислота хлористоводнева розведена містить хлороводню в межах 9,5-10,5%

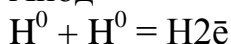
Добування. Промисловий спосіб:прямий синтез з водню та хлору,які утворюються при електролізі розчину натрію хлориду: $\text{NaCl} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$.

Під дією електричного струму на катоді та аноді відбуваються такі процеси:

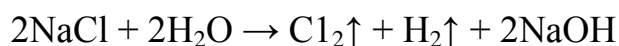
Катод



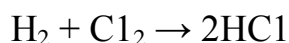
Анод



Сумарно процес електролізу можна подати рівнянням:



Обидва газу (водень та хлор) спалюють у контактних печах:

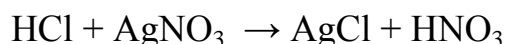


Отриманий хлороводень (HCl) пропускають крізь поглинальні башти з водою, в результаті чого утворюється кислота (димляча).

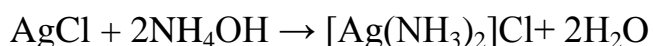
Ідентифікація:

1. Водний розчин субстанції повинен мати сильно кислу реакцію (за кольором індикатора).

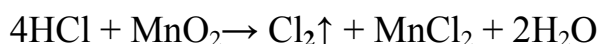
2. Субстанція дає характерну реакцію на хлорид-йони:



Білий осад аргентум хлориду розчиняється в розчині амоніаку:

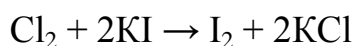


3. При нагріванні лікарського засобу з манган (IV) діоксидом виділяється вільний хлор, який виявляють за запахом:



Випробування на чистоту

Вільний хлор визначають за реакцією з калій йодидом у присутності розчину крохмалю:

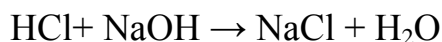


Протягом 2 хв. блакитне забарвлення розчину має зникати при додаванні 0,2 мл 0,01 М розчину натрій тіосульфату.

Сульфати. Субстанцію упарюють насухо з натрій гідрокарбонатом, після чого проводять випробування на сульфати.

Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – метиловий червоний $s=1$:



2. Кількісний вміст хлороводню можна визначити також за густиною.

Зберігання. У склянках з притертими пробками при температурі нижче 30°C .

Застосування. Кислоту хлористоводневу розведenu використовують внутрішньо в краплях або у вигляді мікстури (частіше з пепсином) при недостатній кислотності шлункового соку.

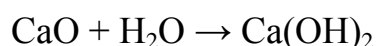
3.2. Лікарські засоби солей гіпохлоридної та хлористоводневої кислот

Оксигеновмісні сполуки галогенів, зокрема гіпохлориди, є сильними окисниками, на чому й ґрунтується їх застосування в медицині. Дотепер своє значення зберегло хлорне вапно.

Хлорне (білильне) вапно (*Calcaria chlorata*)

Хлорне вапно є сумішшю вапна та кальцієвої солі гіпохлоридної та хлористоводневої кислот.

Отримання:

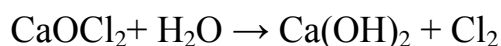


Хлорне вапно завжди містить у своєму складі кальцій гідроксид.

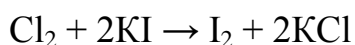
Властивості. Білий або ледь сіруватий порошок із запахом хлору, частковорозчинний у воді.

Ідентифікація:

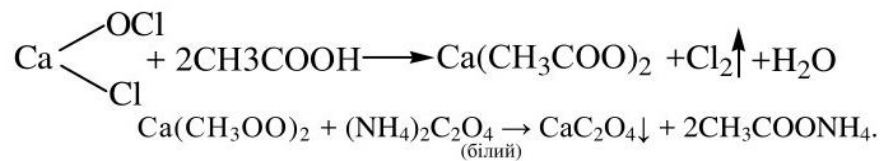
1. Розчин лікарської речовини 1:10 наносять на червоний лакмусовий папірець, з'являється синє забарвлення ($\text{pH} > 7$). яке незабаром зникає внаслідок руйнування індикатора хлором:



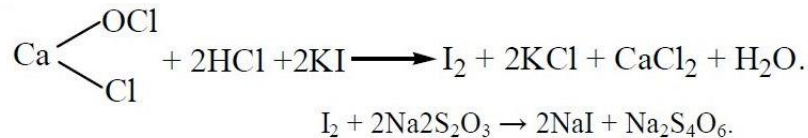
При додаванні розчину калій йодиду з'являється жовте забарвлення:



1. Йони кальцію визначають з розчином амоній оксалату після попереднього видалення хлору, що досягається кип'ятінням лікарської речовини з кислотою оцтовою:



Кількісне визначення. Йодометрія, титрування за замісником, індикатор – крохмаль, $s=1/2$:



Активного хлору має бути не менше 32 %.

Зберігання. У щільно закупореній тарі в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

Застосування. Дезінфікуючий засіб.

3.3. Галогеніди лужних металів

Натрій і калій галогеніди є типовими представниками солей неорганічних кислот. У медичній практиці знаходять застосування натрій і калій хлориди, броміди та йодиди.

Натрій хлорид (*Natrii chloridum*) NaCl (ДФУ)

Калій хлорид (*Kalii chloridum*) KCl (ДФУ)

Отримання. Натрій та калій хлориди одержують шляхом очищення природних мінералів.

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

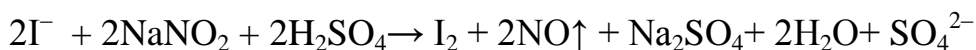
Ідентифікація:

Субстанції мають характерні реакції на йони натрію, калію та хлориди.

Випробування на чистоту

Броміди визначають спектрофотометрично після окиснення хлораміном у присутності фенолового червоного і натрій тіосульфату (у випадку присутності йодидів). Оптична густина одержаного розчину не повинна перевищувати оптичну густина еталону.

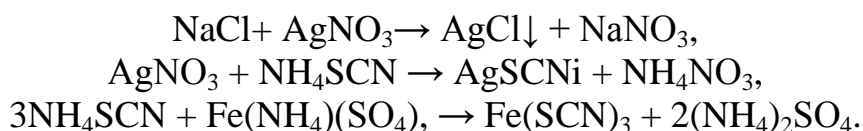
Йодиди визначають з розчином натрій нітриту в кислому середовищі у присутності крохмалю; не повинне з'являтися блакитне забарвлення:



Оскільки йони натрію та калію є антагоністами, то в солях натрію визначають домішки *калію*, а в солях калію – домішки *натрію* методом атомно-емісійної спектрометрії.

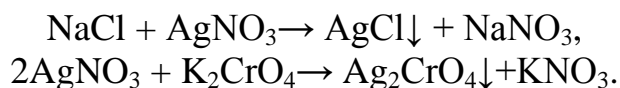
Кількісне визначення:

1. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор – ферум (III) амоній сульфат, перерахунок проводять на суху речовину:

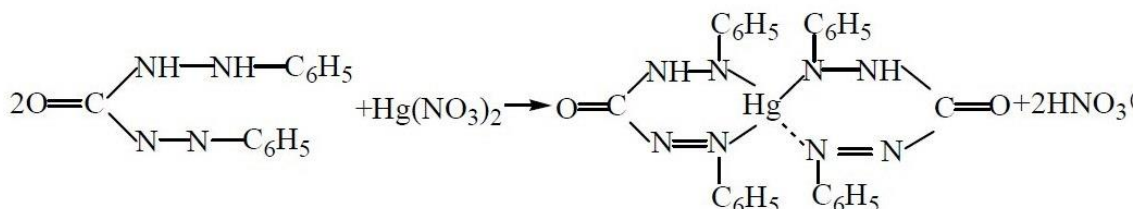
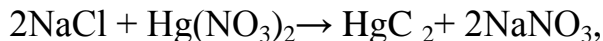


2. Натрій хлорид можна визначати прямою аргентометрією з потенціометричним визначенням точки еквівалентності, перерахунок проводять на суху речовину; $s = 1$ (ДФУ).

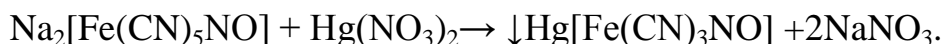
3. Аргентометрія за методом Мора. Пряме титрування, індикатор – калію хромат; $s=1$:



4. Меркуриметрія, пряме титрування, індикатор – дифенілкарбазон або дифенілкарбазид; $s = 2$:



Точку еквівалентності також можна встановлювати за допомогою натрій нітропрусиду:



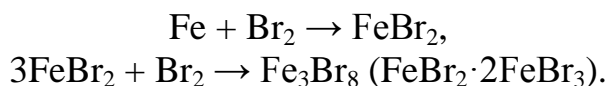
Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Основна функція натрій хлориду – забезпечення постійного осмотичного тиску крові. Калій хлорид застосовується при гіпокаліємії (внаслідок прийому діуретиків), антиаритмічний засіб.

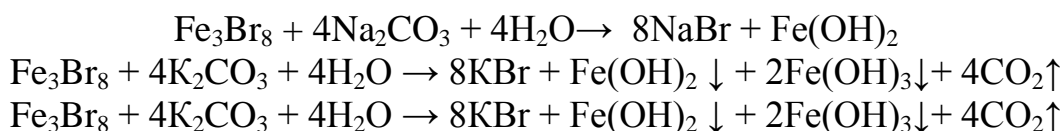
Натрій бромід (Natrii bromidum) NaBr (ДФУ)

Калій бромід (Kalii bromidum) KBr (ДФУ)

Отримання:



Ферум (II, III) бромід нагрівають з розчином соди або поташу:



Властивості.

Натрій бромід –гранульований порошок білого кольору або дрібні,прозорі чиматові кристали. Слабо гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

Калій бромід –кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.Легкорозчинний у воді і гліцерині, малорозчинний у 96 %спирті.

Ідентифікація:

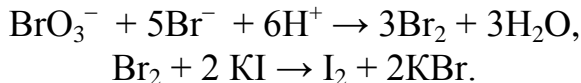
Субстанції дають характерні реакції на іони натрію, калію та броміди.

Нефармакопейна реакція на бромід-іон: кристалічна субстанція з розчином купрум (II) сульфату у присутності концентрованої H_2SO_4 ; утворюється чорний осад, який руйнується при додаванні води:



Випробування на чистоту:

Бромати. При додаванні до водного розчину субстанції калій йодиду,кислоти сульфатної та крохмалю не повинне з'являтися синє забарвлення:



Хлориди визначають кількісно аргентометричним методом за Фольгардом,

зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор – ферум (III) амоній сульфат, паралельно проводять контрольний дослід; $s = 1$. Субстанцію попередньо окислюють розчином гідроген пероксиду концентрованим у присутності кислоти нітратної розведеної при нагріванні на водяній бані до знебарвлення розчину: $2\text{Br}^- + \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Br}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$.

Йодиди – при додаванні розчину ферум (III) хлориду, повинен залишатися безбарвним.

Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда,зворотнетитрування в присутності дибутилфталату, індикатор – ферум (III) амоній сульфат, перерахунок проводять на суху речовину;

$$s = 1 \text{ (ДФУ)}$$

Вміст натрій броміду обчислюють за формулою:

$$a - 2,902b$$

де a – вміст NaBr і Cl^- , одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на NaBr ;

b – вміст Cl^- , одержаний у випробуванні "Хлориди", у відсотках;

2,902 – коефіцієнт, який дорівнює відношенню молекулярної маси натрій броміду до атомарної маси хлору.

Вміст калій броміду обчислюють за формулою:

$$a - 3,357b,$$

де a – вміст KBr і Cl^- , одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на KBr ;

b – вміст Cl^- , одержаний у випробуванні, у відсотках;

3,357 – коефіцієнт, який дорівнює відношенню молекулярної маси калій броміду до атомарної маси хлору.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Заспокійливі засоби.

Натрій йодид (Natrii iodidum) NaI (ДФУ)

Калій йодид (Kalii iodidum) KI (ДФУ)

Добування. Аналогічно натрій та калій бромідам, залізні ошурки обробляють йодом.

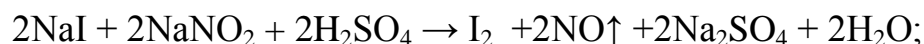
Властивості. Білі кристалічні порошки без запаху. Натрій йодид гігроскопічний. На повітрі сиріють і розкладаються з виділенням йоду. Розчинні у воді, спирті та гліцерині.

Ідентифікація:

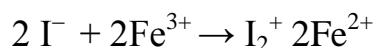
1. Субстанції дають характерні реакції на іони натрію, калію та йодиди.

2. Нефармакопейні реакції:

а) окиснення натрій йодиду натрій нітритом; йод, що виділяється, забарвлює хлороформний шар у фіолетовий колір:



б) реакція з ферум (III) хлоридом у присутності хлороформу:

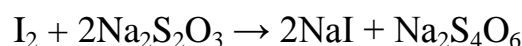


Випробування на чистоту:

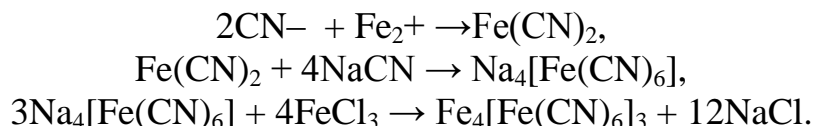
Йодати. При додаванні до водного розчину субстанції кислоти сульфатної та крохмалю не повинне з'являтися сине забарвлення:



Тіосульфати – після додавання крохмалю та розчину йоду має з'являтися синезабарвлення. У разі наявності домішок відбувається реакція:



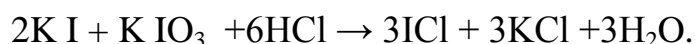
Ціаніди визначають за реакцією утворення берлінської блакиті:



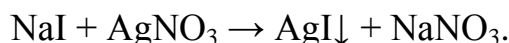
Нітрати. Після відновлення сумішшю цинку і заліза у лужному середовищі утворюється амоніак, який не повинен забарвлювати вологий червоний лакмусовий папір у синій колір.

Кількісне визначення:

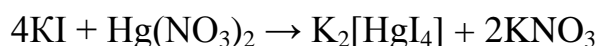
1. Йодатометрія, пряме титрування. Титрують розчином калій йодату в присутності кислоти хлористоводневої до переходу червоного забарвлення в жовте. Додають хлороформ і титрують до знебарвлення хлороформного шару, перерахунок ведуть на суху речовину, $s = 2$ (ДФУ):



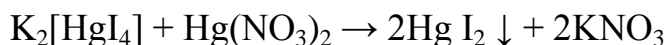
Аргентометрія за методом Фаянса, пряме титрування, індикатор – натрій етаноат:



Меркуриметрія без індикатора, пряме титрування: ($s = 4$):

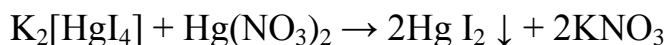


У точці еквівалентності зайва крапля меркурій (II) нітрату реагує з калій тетраїодомеркуратом (II) з утворенням червоного осаду меркурій (II) йодиду, що не зникає після перемішування:



Зберігання. У захищеному від світла місці.

У точці еквівалентності зайва крапля меркурій (II) нітрату реагує з калій тетраїодомеркуратом (II) з утворенням червоного осаду меркурій (II) йодиду, що не зникає після перемішування:



Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. При нестачі йоду в організмі (ендемичному зобі) та деяких запальних захворюваннях.

3.4. Лікарські засоби йоду

Йод (від грецького "йодос" – фіолетовий) – єдиний з усіх галогенів, включений до фармакопей як лікарський засіб, який використовується для виготовлення різноманітних препаратів, зокрема, розчину йоду спиртового 5%-ного, розчину йоду спиртового 10 %-ного, йодинолу, розчину Люголя.

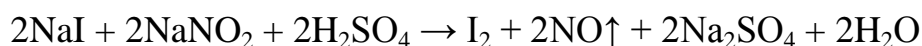
Йод (Iodum) I₂ (ДФУ)

Отримання. Джерела добування йоду – бурові води та морські водорості (0,5%).

Процес отримання йоду з нафтових бурових вод складається з кількох стадій:

1. Очищення бурових вод від домішок нафти та нафтових кислот.

2. Окиснення йодид-іонів до вільного йоду натрій нітритом у присутності кислоти сульфатної:

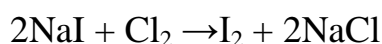


3. Йод адсорбують активованим вугіллям.

4. Процес десорбції йоду розчинами натрій гідроксиду або натрій сульфіту:



5. Окиснення йодидів до вільного йоду активним хлором:



6. Очищення йоду сублімацією.

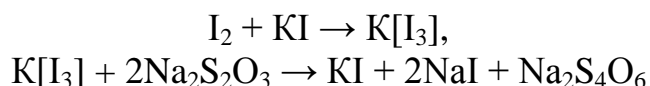
Властивості. Крихкі пластинки або дрібні кристали сірувато-фіолетового кольору з металевим блиском. Леткий при кімнатній температурі, при нагріванні сублімується з утворенням фіолетової пари. Дуже мало розчинний у воді, дуже легко розчиняється у водних розчинах йодидів, розчинний у 96 % спирті, ефірі та хлороформі, малорозчинний у гліцерині. Розчини у хлороформі мають фіолетовий колір.

Ідентифікація:

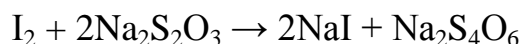
1. Нагривають кристалічну субстанцію у пробірці; виділяється фіолетова пара й утворюється синьо-чорний кристалічний сублімат.

2. Водний розчин лікарської речовини забарвлюється в синій колір від додавання розчину крохмалю. При нагріванні розчин знебарвлюється, при охолодженні знову з'являється забарвлення.

Кількісне визначення. Розчин йоду в розчині калію йодиду титрують розчином натрій тіосульфату, індикатор – крохмаль; $s = 1$:



Спрощено реакція виглядає так:



Розрахунок титру проводять на атомарну масу йоду.

Зберігання. У скляних банках з притертими пробками, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Застосування. Антисептичний засіб.

**Розчин йоду спиртовий 5 %-ний
(Solutio Iodj spirituosa 5 %)**

Склад: йоду – 5,0 г;
калій йодиду – 2,0 г;
спирту 96 % – 41,0 г;
води очищеної до 100 мл.

Властивості. Прозора рідина червоно-бурого кольору і характерним запахом.

Ідентифікація:

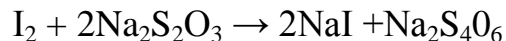
1. При додаванні до лікарської речовини розчину крохмалю утворюється синьо-блакитне забарвлення.

2. До лікарського засобу додають хлороформ (екстрагують йод) до знебарвлення водного шару, який ділять на дві частини:

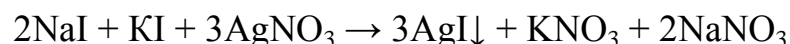
- в одній визначають іон калію за реакцією з кислотою винною.
- в другій - йодид-іон за реакцією (b).

3. Реакція утворення йодоформу – жовтий осад з характерним запахом:
 $C_2H_5OH + 4I_2 + 6NaOH \rightarrow CHI_3 + 5NaI + HCOONa + 5H_2O$.

Кількісне визначення. Вміст йоду визначають титруванням натрій тіосульфатом до знебарвлення розчину:



Суму калій йодиду та натрій йодиду визначають за методом Фаянса у відтитрованому розчині:



Вміст калій йодиду має становити 2 %.

Зберігання. У склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

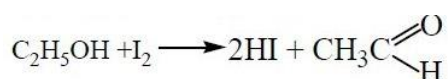
Застосування. Антисептичний засіб.

**Розчин йоду спиртовий 10 %-ний
(Solutio Iodi spirituosa 10%)**

Склад: йоду 100г;
спирту 96 % – до 1 л.

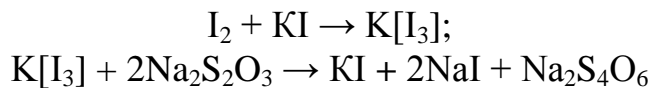
Ідентифікація. При додаванні до лікарської речовини розчину крохмалю утворюється синьо-блакитне забарвлення.

Випробування на чистоту. АНД вимагає визначення домішки кислотийодоводневої, яка може утворюватися при зберіганні:



Домішку визначають алкаліметричним титруванням.

Кількісне визначення. До розчину додають розчин калій йодиду і титрують розчином натрій тіосульфату до знебарвлення; $s = 1/2$:



Йоду має бути 9,5-10,5 %.

Зберігання. Термін зберігання – 1 місяць.

Застосування. Антисептичний засіб.

3.5. Лікарські засоби, які містять Манган

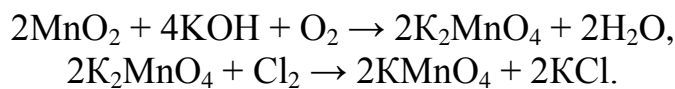
Із речовин похідних елементів побічної підгрупи VII групи (підгрупи мангану)

Періодичної системи в медичній практиці застосовується калій перманганат.

Калій перманганат (Kalii permanganas) (ДФУ)



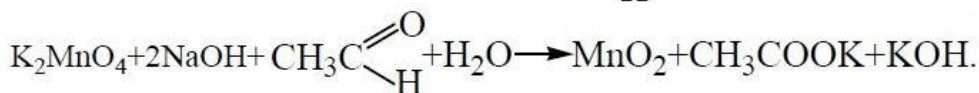
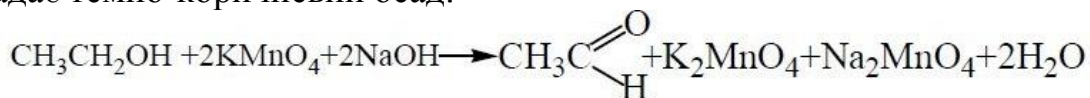
Отримання:



Властивості. Гранульований порошок темно-фіолетового або коричнево-чорного кольору або кристали темно-фіолетового чи майже чорного кольору, звичайно з металевим блиском. Розчинний у холодній воді, легкорозчинний у киплячій воді. Розкладається при взаємодії з певними органічними речовинами. При взаємодії з деякими органічними або з речовинами, що легко окислюються, може статися вибух.

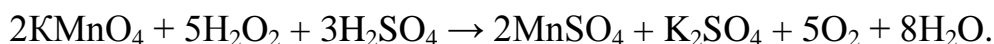
Ідентифікація:

1. При додаванні до водного розчину спирту і натрій гідроксиду утворюється зелене забарвлення – при подальшому кип'ятінні суміші випадає темно-коричневий осад:

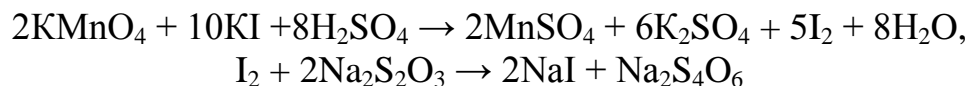


2. Суміш, отриману в першому випробуванні, фільтрують. Одержаний фільтрат дає реакцію (b) на калій.

3. Нефармакопейна реакція. При додаванні до лікарської речовини перекису водню та розведеної сульфатної кислоти розчин знебарвлюється:



Кількісне визначення. Йодометрія, титрування за замісником, індикатор – крохмаль; $s = 1/5$:



Зберігання. В закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний засіб.

3.6. Лікарські засоби гідроген пероксиду і його похідних

У природі гідроген пероксид у дуже малих кількостях міститься в атмосферних опадах, а також утворюється в результаті різноманітних окисно-відновних процесів і є звичайним інтермедіатом обміну речовин живих істот, зокрема людини. В медичній практиці використовують гідроген пероксиду розчин, гідроперит і магній пероксид.

Водню пероксиду розчин (3 %) (ДФУ)

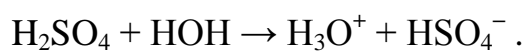
(Hydrogenii peroxydum 3 per centum)

Водню пероксиду розчин (30 %)

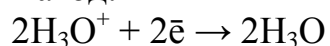
(Hydrogenii peroxydum 30 per centum)



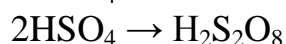
Отримання. Електроліз розчинів кислоти сульфатної:



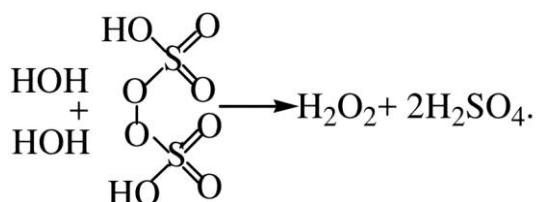
Катод:



Анод:



При нагріванні розчину у вакуумі (50 гПа або 38 мм рт. ст.) до 70-75 ° С кислота над сульфатна розкладається з утворенням гідроген пероксиду:



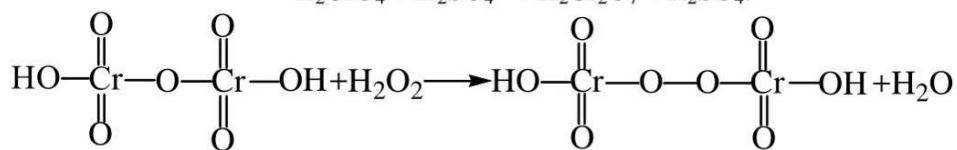
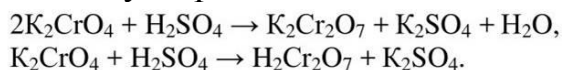
Фармакопейний препарат містить 2,5-3,5 % гідроген пероксиду.

Властивості. Безбарвна, прозора рідина слабо кислій реакції. Розкладається на світлі, при нагріванні, взаємодії з окисниками, лугами, важкими металами з утворенням кисню. Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

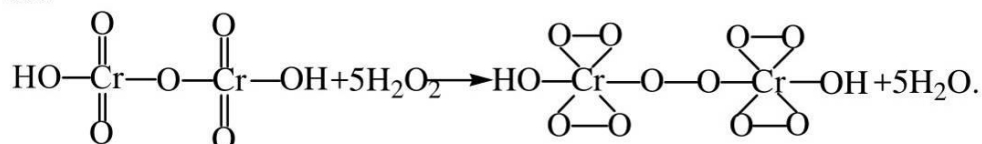
Ідентифікація:

1. У кислому середовищі знебарвлює розчин калій перманганату.

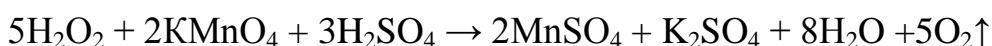
2. Реакція утворення над хромових кислот при взаємодії з калій хроматом у кислому середовищі в присутності діетилового етеру. Етер додається для вилучення переокисних сполук хрому, оскільки в кислому середовищі вони розкладаються з утворенням Cr^{3+} зеленого кольору:



або



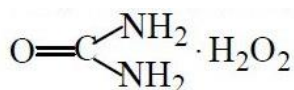
Кількісне визначення. Перманганатометрія без індикатора, пряме титрування; $s = 2,5$:



Зберігання. У захищеному від світла місці; якщо субстанція не містить стабілізатора, її зберігають при температурі нижче 15°C .

Застосування. Антисептичний засіб, має також кровоспинну дію.

Гідроперит (Hydroperitum)

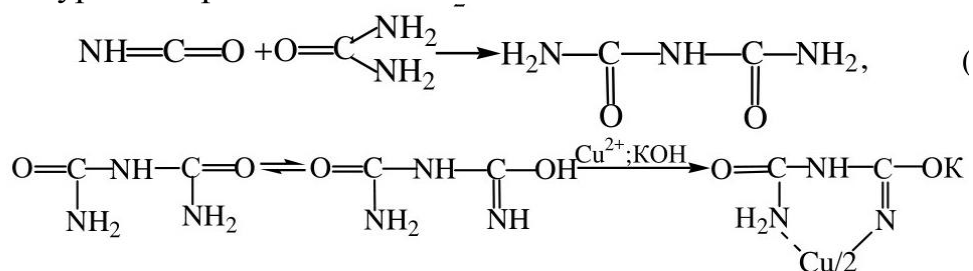


Як стабілізатор додають 0,08 %-ний розчин цитринової кислоти.

Випускається гідроперит у таблетках (1 таблетка відповідає 15 мл 3 % розчину гідроген пероксиду).

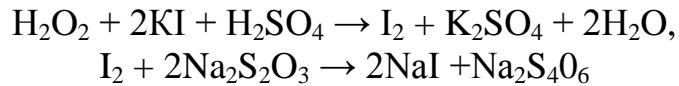
Властивості. Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті.

Ідентифікація: Сечовину в розчині гідропериту відкривають за допомогою біуретової реакції:



2. Наявність гідрогену пероксиду підтверджують реакцією утворення надхромових кислот.

Кількісне визначення. Йодометрія, титрування за замісником; $s = 1/2$:



Вміст гідрогену пероксиду – 35 %.

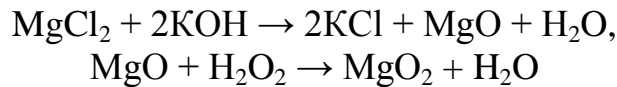
Зберігання. У сухому, захищеному від світла місті за температури не вище +20 ° С.

Застосування. Антисептичний засіб.

Магній пероксид (Magnesii peroxidum)

(MgO₂ + MgO)

Отримання:



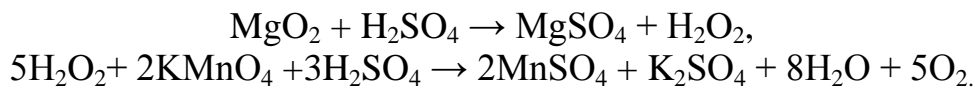
Властивості. Білий порошок без запаху, практично нерозчинний у воді, розчинний у мінеральних кислотах та киплячій оцтовій кислоті з утворенням гідроген пероксиду.

Ідентифікація:

1. Реакція на іони магнію після розчинення в кислоті хлористоводневій.

2. Реакція утворення над хромових кислот.

Кількісне визначення. Перманганатометрія без індикатора, пряме титрування; (s = 2,5):



У лікарському засобі має бути не менш ніж 25,9 % магній пероксиду.

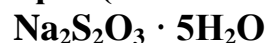
Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Магній пероксид застосовують перорально при захворюваннях шлунка й кишечника.

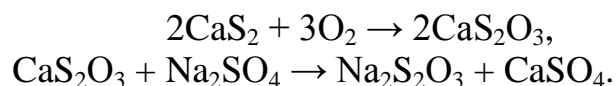
3.7. Лікарські засоби, які містять Сульфур

Сульфур – елемент, відомий людині з найдавніших часів. У медичній практиці застосовуються як елементарна сірка, так і різноманітні сполуки сульфуру, серед них натрій тіосульфат і натрій сульфат.

Натрій тіосульфат (Natrii thiosulfas) (ДФУ)



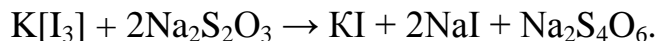
Отримання. Окисненням полісульфідів:



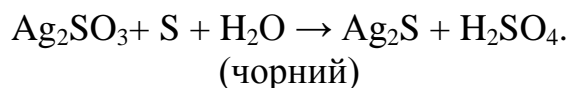
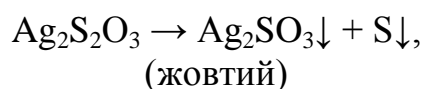
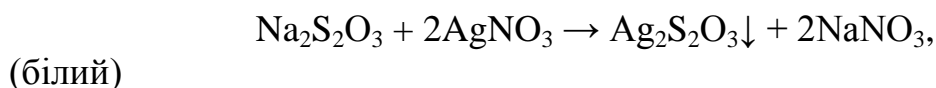
Властивості. Кристали безбарвні, прозорі. В сухому повітрі вивітрюється, у вологому – злегка розпливається. Дуже легко розчиняється у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація:

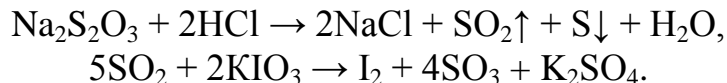
1. Субстанція знебарвлює розчин калію йодиду йодованим:



2. При додаванні до лікарської речовини надлишку аргентум нітрату утворюється білий осад, який швидко забарвлюється у жовтуватий, потім у чорний колір:



3. При додаванні до субстанції кислоти хлористоводневої утворюється осад сірки і виділяється газ, який забарвлює йод крохмальний папір у синій колір:



4. Субстанція дає характерні реакції на катіон натрію.

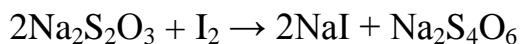
Випробування на чистоту

Сульфіди визначають з натрій нітропрусидом:



Не повинне з'являтися фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Йодометрія, пряме титрування, індикатор – крохмаль; $s = 2$:

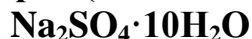


Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Детоксуючий, десенсибілізуючий
якісектицидний засіб.

засіб. Іноді

Натрій сульфат декагідрат (*Natrii sulfas decahydricus*) (ДФУ)



Отримання. Для медичних цілей натрій сульфат одержують з натрій карбонатудією кислоти сульфатної:



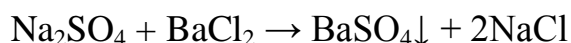
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація: Субстанція дає характерні реакції на сульфати та натрій.

Кількісне визначення:

1. Субстанцію титрують розчином плюмбум(II) нітрату в присутності кислоти хлористоводневої та метанолу потенціометрично. Перерахунок ведуть на суху речовину, $s = 1$ (ДФУ):

2. Гравіметрія. До водного розчину субстанції додають розчин барій хлориду, отриманий осад барій сульфату висушують до сталої маси і зважують:



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Проносний засіб.

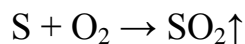
Сірка для зовнішнього застосування

Отримання. Добувають шляхом ретельного розмелу очищеної сірки (*Sulfurdeputation*) на колоїдному млині. В результаті утворюється аморфний порошок блідо-жовтого кольору.

Властивості. Найдрібніший блідо-жовтий порошок без запаху. Нерозчинний у воді, розчинний в суміші натрію гідроксиду та етилового спирту, а також у жирних оліях при нагріванні. Розчинний при кип'ятінні у спиртовому розчині натрій гідроксиду.

Ідентифікація:

1. Горить синім полум'ям:



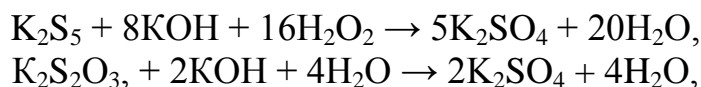
Розчин лікарської речовини в гарячому піридині в присутності натрій гідрокарбонату при кип'ятінні забарвлюється в блакитний або зелений колір.

Кількісне визначення. Зворотна алкаліметрія в присутності окисника, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід.

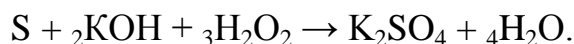
Лікарський засіб розчиняють у спиртовому титрованому розчині калій гідроксиду:



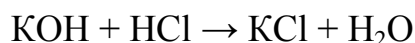
Спирт відганяють, до залишку додають воду і пергідроль:



Сумарно:



Надлишок калію гідроксиду відтитрують кислотою:



Зберігання. У закупореній тарі в сухому місці.

Застосування. Зовнішньо при лікуванні шкірних захворювань – псоріазу, сверблячки, себореї та ін. Як протигельмінтний засіб при ентеробіозі.

Серед елементів III, IV та V груп є макро елементи, такі як Карбон, Нітроген, Фосфор, що складають основу живих організмів, і мікроелементи, такі як Бор, Алюміній, Арсен, Бісмут, що входять до складу ферментів.

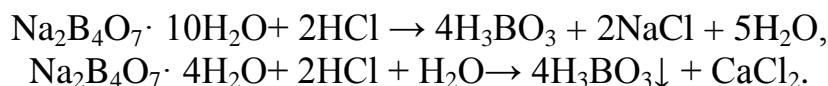
3.8. Лікарські речовини, які містять Бор

Бор – досить розповсюджений у природі елемент. Зараз відомо близько 90 мінералів, до складу яких він входить. Бор є одним із мікроелементів, необхідних для нормального функціонування живих організмів.

У медицині застосовуються кислота борна і натрій тетраборат (бура), які мають дезінфікуючі властивості.

Кислота борна (Acidum boricum) (ДФУ)

Добування. Кислоту борну одержують розкладанням бури або борокальциту гарячим розчином кислоти хлористоводневої:



Властивості. Кристалічний порошок чи кристали білого кольору або безбарвні, блискучі, жирні на дотик пластинки. Розчинна у воді, 96 % спирті, легкорозчинна у киплячій воді і гліцерині (85 %). При тривалому нагріванні (до 100 ° C) втрачає частину води, переходячи в метаборну кислоту HBO₂, потім утворюється скловидна сплавлена маса, яка при подальшому нагріванні спучується і, втративши всю воду, утворює борний ангідрид B₂O₃.

Ідентифікація:

2. Водний розчин субстанції має кислу реакцію.

3. Куркумовий папір забарвлюється в рожевий або бурувато-червоний колір:

Після змочування розчином амоніаку забарвлення переходить у зеленувато чорне.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в присутності маніту (ДФУ) або в присутності інших багатоатомних спиртів, індикатор – фенолфталеїн; $s=1$:

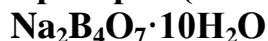
При титруванні розчином натрій гідроксиду водних розчинів кислоти борної без додавання багатоатомних спиртів утворюється натрій метаборат (NaBO_2), який сильно гідролізується. Внаслідок цього середовище стає лужним швидше, ніж настає точка еквівалентності.

Зберігання. У закупореній тарі.

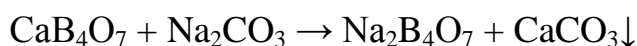
Застосування.

Антисептичний засіб, зовнішньо у вигляді водних розчинів (2-4%) для полоскання рота, горла, промивання очей, а також у вигляді мазі (5-10 %) та в присипках при захворюваннях шкіри.

Натрій тетраборат (Borax) (ДФУ)



Добування. На розчин борокальциту діють гарячим розчином соди:



Кальцій карбонат відфільтровують і з холодного розчину викристалізують натрій тетраборат.

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

Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія манітових розчинів, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$ (ДФУ):

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Зовнішньо як антисептик. Іноді перорально при лікуванні хворих на епілепсію (особливо дітей).

3.9. Лікарські засоби, які містять Алюміній

Алюміній (від лат. *alumen* – галун) – один з найрозповсюдженіших елементів земної кори, де його вміст становить 8,8 %; має амфотерний характер.

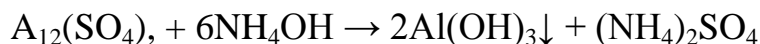
У медичній практиці застосовується алюміній гідроксид.

Алюміній гідроксид (Aluminii hydroxydum)

Algeldratum



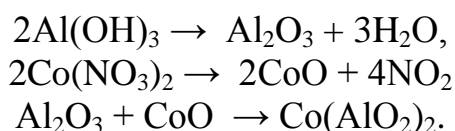
Одержання:



Властивості. Білий пухкий аморфний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний при нагріванні в розведених кислотах та розчинах лугів з утворенням прозорого або слабомутного розчину.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає характерні реакції на алюміній.
2. При прожарюванні речовини з розчином кобальту нітрату утворюється кобальт алюмінат («тенарова синь»):



Кількісне визначення:

1. Гравіметрія після прожарювання субстанції у перерахунку на Al_2O_3 :
$$2\text{Al(OH)}_3 \rightarrow \text{Al}_2\text{O}_3 + 3\text{H}_2\text{O}.$$
2. Комплексонометрія, зворотне титрування в присутності розчинів амоній ацетату і кислоти оцтової розведеної. Надлишок титрованого розчину натрію едетату відтитровують розчином цинк сульфату, індикатор – дитизон, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Як адсорбуючий, обволікаючий та антацидний засіб; зовнішньо – для присипок.

Є однією зі складових частин препарату "Альмагель".

3.10. Неорганічні лікарські засоби, які містять Карбон

Серед неорганічних сполук карбону в медичній практиці застосовуються активоване вугілля і натрій гідрокарбонат.

Вугілля активоване (Carbo activatus)

Отримання. Отримують піролізом деревини листяних порід без доступу повітря. Для збільшення адсорбційної здатності вугілля обробляють перегрітою парою при 800°C . При цьому видаляються смолисті речовини. Потім проводять обробку вугілля розчинами цинку хлориду, магнію хлориду, натрію гідроксиду або кислоти фосфорної з подальшим нагріванням до $300\text{--}400^\circ\text{C}$. При цьому додані речовини розкладаються і відганяються, розпушуючи вугілля і збільшуючи поверхню пор. Далі вугілля ретельно промивають водою для очищення від домішок і висушують. У лікарському засобі є мікропори – видимі в мікроскоп $d = 10\text{--}1$ до $10\text{--}3$ см; ультра пори – невидимі в мікроскоп $d = 9,2 \cdot 10\text{--}7$ см. Ультра

пори відіграють головну роль в адсорбційних процесах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить понад 1000 м².

Випробування на чистоту. Оскільки лікарський засіб застосовується у великих дозах, АНД приділяє велику увагу чистоті вугілля активованого. Регламентується вміст домішок хлоридів, сульфатів, важких металів, Феруму, Арсену. Не повинно бути сульфідів, ціанідів.

Визначають адсорбційну здатність вугілля активованого з метиленовим синім та ступінь подрібнення.

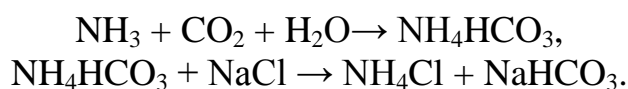
Зберігання. У закупореній тарі, в сухому місці.

Застосування. При диспепсії, харчових інтоксикаціях. отруєнні алкалоїдами, солями важких металів.

Натрій гідрокарбонат (Natrii hydrogenocarbonas) (ДФУ)



Добування. Методом Сольве (амоніачним):

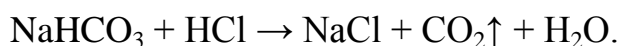


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація: 1. При додаванні до водного розчину субстанції розчину фенолфталеїну – з'являється блідо-рожеве забарвлення. При нагріванні одержаного розчину виділяються бульбашки газу і розчин забарвлюється у червоний колір:

2. Субстанція дає реакції на карбонати, гідрокарбонати і натрій.

Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор - метиловий оранжевий, $s = 1$:



Зберігання. У закупореній тарі.

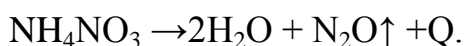
Застосування. Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку.

3.10. Лікарські речовини, які містять Нітроген

Зі сполук нітрогену в медицині застосовують: азоту закис, натрій нітрит та розчин амоніаку 10 %-ний.

Азоту закис (Нітроген (I) оксид) (Nitrogenium oxydulatum)

Добування:



Отриманий нітроген (I) оксид скраплюють при 15-23 МПа (150-225 атм.).

Властивості. Безбарвний газ, важчий за повітря, з характерним запахом, солодкуватий на смак. Не займається, підтримує горіння. Один об'єм азоту за кисню при 15-20 ° С розчиняється приблизно у двох об'ємах води.

Ідентифікація:

1. Тліюча скіпка при внесенні в посуд із нітроген (I) оксидом займається яскравим полум'ям.

2. При змішуванні нітроген (I) оксиду з рівним об'ємом нітроген (II) оксиду не повинен з'являтися червоний дим (відмінність від кисню).

Випробування на чистоту. Відповідно до вимог АНД в лікарському засобі не допускається наявність домішок: карбон (II) та (IV) оксидів, арсену, фосфіну, гідроген сульфід, галогенів, відновників та окисників, основ та кислот.

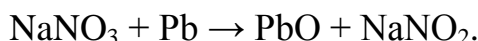
Зберігання. Нітроген (I) оксид зберігають у балонах об'ємом 10 літрів, пофарбованих у сірий колір.

Застосування. Як інгаляційний засіб для наркозу в суміші з киснем (нітроген (I) оксиду – 80 %, кисню – 20 %).

Натрій нітрит (Natrii nitris)



Добування:



Властивості. Білий з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гігроскопічний. Водний розчин має слабо лужну реакцію. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті.

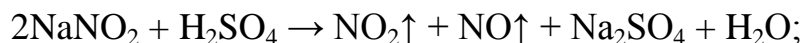
Ідентифікація:

1. Субстанція дає характерні реакції на натрій.

2. Реакції на нітрит-йон:

а) з дифеніламіном у присутності кислоти сульфатної концентрованої:

б) з кислотами утворюються жовто-бурі пари:



в) з антипірином у кислому середовищі утворюється нітрузоантипирин смарагдово-зеленого кольору:

Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання.

У щільно закупорених склянках з темного скла в захищеному від світла місці.

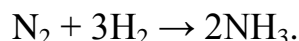
Застосування.

Спазмолітичний засіб, антидот при отруєнні ціанідами.

**Амоніаку розчин концентрований
(Ammoniae solutio concentrata) (ДФУ)**

NH₄OH

Отримання. Амоніак отримують взаємодією азоту з воднем при підвищених температурі й тиску за присутності каталізатора:

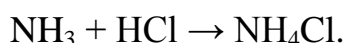


Отриманий амоніак розчиняють у воді.

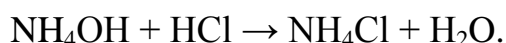
Властивості. Прозора безбарвна рідина з дуже лужною реакцією середовища. Змішується з водою і 96 %-ним спиртом.

Ідентифікація:

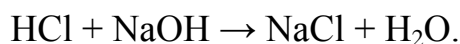
1. Відносна густина має бути від 0,892 до 0,910.
2. Субстанція має сильно лужну реакцію.
3. Субстанція дає характерну реакцію на солі амонію.
4. При піднесенні до лікарського засобу скляної палички, змоченої розчином кислоти хлористоводневої, утворюється білий дим:



Кількісне визначення. Зворотна ацидиметрія титрування, індикатор –метиловий червоний, $s = 1$:



Надлишок кислоти хлористоводневої відтитровують розчином натрій гідроксиду:



Зберігання. У закупореній тарі при температурі не вище 20 ° С.

Застосування. 10 % розчин амоніаку застосовують як засіб швидкої допомоги для збудження дихання і виведення хворого зі стану непритомності.

3.11. Лікарські засоби, які містять Арсен та Бісмут

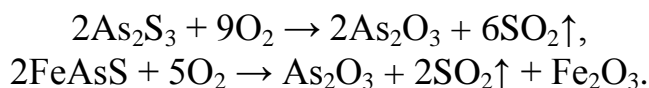
Фармацевтичними лікарськими засобами є арсен (III) оксид (миш'яковистий ангідрид As₂O₃), який називають "білим миш'яком", та бісмут нітрат основний.

Миш'яковистий ангідрид

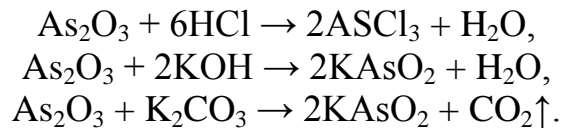
Арсен (III) оксид



Отримання. Спалюванням сульфідних руд у струмені повітря:

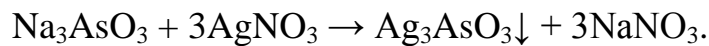


Властивості. Важкі білі скло- чи фарфороподібні шматки, часто шаруватої будови, з раковистим зламом, або важкий білий порошок. Дуже повільно розчиняється у воді (68-80 частинах), легкорозчинний у розчинах кислот, гідроксидів та карбонатів лужних металів, гліцерині:



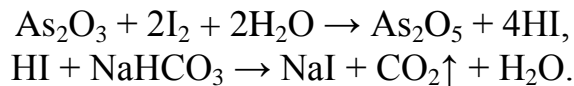
Ідентифікація:

1. Субстанція дає характерні реакції на Арсен (III).
2. До розчину лікарської речовини додають розчин аргентум нітрату – утворюється жовтий осад, розчинний у розчинах кислоти нітратної та амоній гідроксиду:

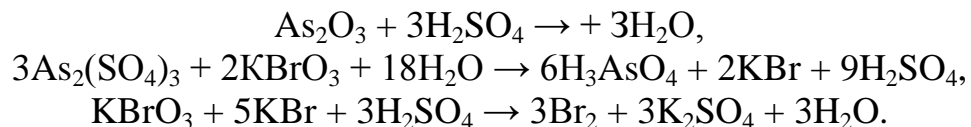


Кількісне визначення:

1. Йодометрія (Ph. Eur.), індикатор – крохмаль, $s = 1/2$. Титрують у присутності натрій гідрокарбонату для запобігання оборотності реакції:



2. Броматометрія, пряме титрування з контрольним дослідом, індикатор – метиловий червоний; $s = 3/2$. У точці еквівалентності відбувається знебарвлення індикатора:



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Використовується зовнішньо в стоматології, дерматології та внутрішньо при недокрів'ї, неврастенії.

**Вісмут нітрат основний
(Bismuthi subnitras)**

Хімічний склад вісмут нітрату основного несталий. Це суміш:

Властивості. Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок; практично нерозчинний у воді, спирті, розчинний у розчинах кислот хлористоводневої та нітратної.

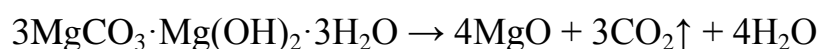
3.12. Лікарські речовини, які містять Магній

Магній належить до елементів, найбільш широко розповсюджених у природі. Його вміст у земній корі сягає 2 %. Маючи високу хімічну активність, у природі зустрічається тільки у вигляді сполук: магнезит MgCO_3 , доломіт $\text{MgCO}_3 \cdot \text{CaCO}_3$, тальк $3\text{MgO} \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ та ін.

За фізіологічною дією іони магнію – антагоністи іонів кальцію; наркоз та параліч, викликані іонами магнію, знімаються іонами кальцію, і, навпаки, токсична дія солей кальцію знімається введенням солей магнію.

Магній оксид легкий (Magnesii oxydum leve) (ДФУ) **Магній оксид важкий (Magnesii oxydum ponderosum)** **MgO**

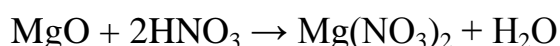
Отримання. Прожарюванням магнію карбонату основного за температури 900-1000°C:



Властивості. Дрібні аморфні порошки білого кольору. Практично нерозчинні у воді, у якій виявляють лужну реакцію за фенолфталеїном. Розчиняються в розведених кислотах, у більшості випадків зі слабким виділенням бульбашок газу. На повітрі, поступово поглинаючи карбон (IV) оксид, переходить у магній карбонат. Насипний об'єм, 15,0 г магній оксиду легкого займає об'єм близько 150 мл. 15,0 г магній оксиду важкого займає об'єм близько 30 мл.

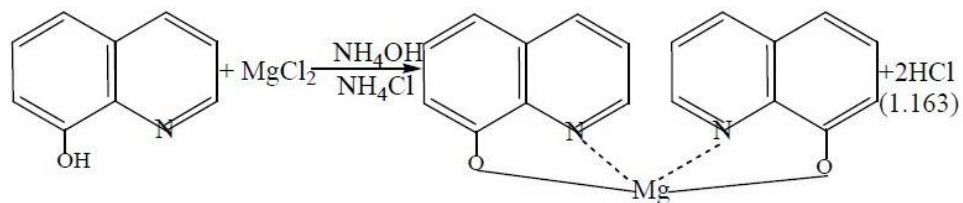
Ідентифікація:

1. Проводиться після розчинення субстанції в кислоті нітратній розведений, надлишок якої нейтралізують натрій гідроксидом:



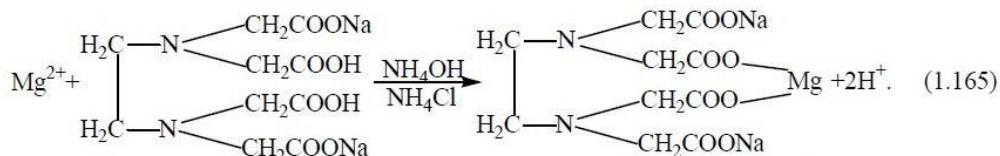
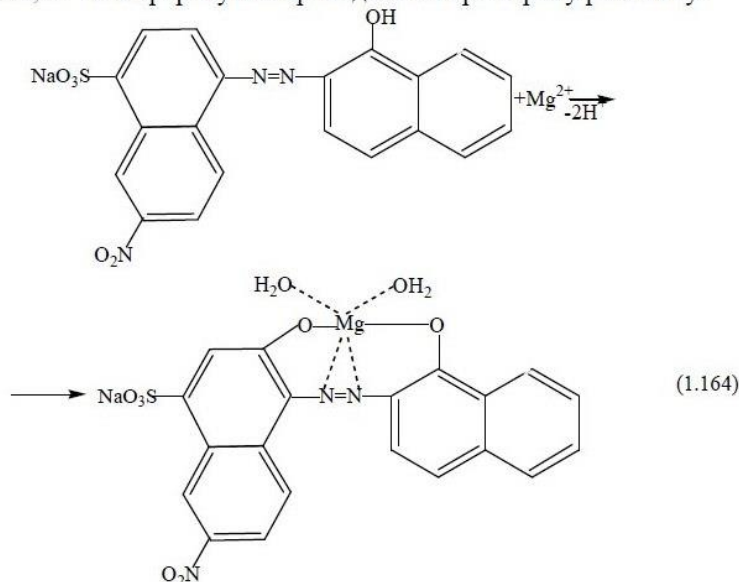
Одержаний розчин дає характерну реакцію на магній.

2. Для ідентифікації іону магнію можна використовувати реакцію визначення домішок магнію (ДФУ). Із 8-оксихіноліном у середовищі амоніачного буфера утворюється жовто-зелений кристалічний осад:

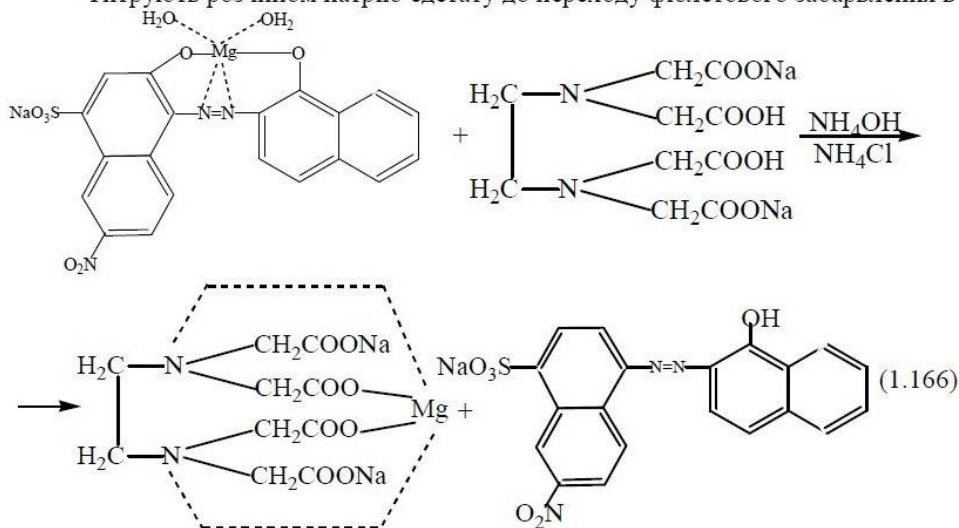


Кількісне визначення:

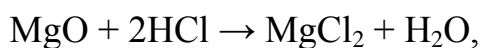
1. Комплексонометрія, пряме титрування у присутності амоніачного буферного розчину після розчинення у кислоті хлористоводневій, індикатор – протравний чорний; $s = 1$. Перерахунок проводять на прожарену речовину:

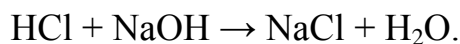


Титрують розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення в синє:

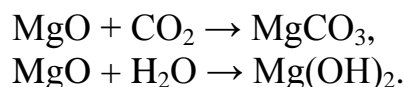


3. Ацидиметрія, зворотне титрування. Наважку магнію оксиду розчиняють унадлишку розчину кислоти хлористоводневої, який потім відтитровують розчином натрій гідроксиду в присутності метилового оранжевого, $s = 1/2$:





Зберігання. У добре закупореній тарі, оскільки магній оксид взаємодіє з карбон(IV) оксидом та вологою, які містяться в повітрі, утворюючи магній карбонат та магній гідроксид:

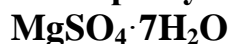


Застосування. Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку (при гастритах, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки). Нейтралізуючи кислоту хлористоводневу шлункового соку, перетворюється в магній хлорид, який має проносний ефект. Застосовується також при отруєнні кислотами.

Магній оксид є однією зі складових частин препарату "Альмагель" та антидоту при отруєнні арсеном.

Магній сульфат гептагідрат

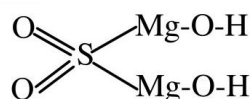
(Magnesii sulfas heptahydricus) (ДФУ)



Добування. Розчиненням магнезиту в гарячій кислоті сульфатній розведених:



Розчин фільтрують та концентрують при випарюванні до кристалізації. Сульфатна кислота береться в надлишку для попередження гідролізу магній сульфату з утворенням основної солі:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або блискучі безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація: Субстанція дає реакції на сульфати та магній.

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування, перерахунок проводять на суху речовину, $s = 1$.

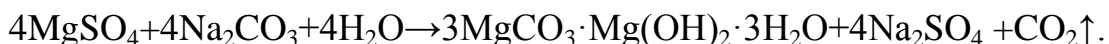
Зберігання. У добре закупореній тарі (щоб запобігти вивітрюванню).

Застосування. Заспокійливий, спазмолітичний, проносний засіб. Дія залежить від способу введення й дози.

При отруєнні магній сульфатом як антидот використовують солі кальцію.

Магній карбонат легкий (Magnesii subcarbonas levis) (ДФУ)
Магній карбонат важкий (Magnesii subcarbonas ponderosus) (ДФУ)

Добування:



Властивості. Порошки білого кольору. Практично нерозчинні у воді. Розчиняються в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу.

Ідентифікація:

Насипний об'єм. 15,0 г субстанції магній карбонату легкого має займати об'єм близько 180 мл.

15,0 г субстанції магній карбонату важкого має займати об'єм близько 30 мл. Субстанції дають реакції на магній та карбонати.

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення в кислоті хлористоводневій, $s = 1$. Розрахунок ведуть на магній оксид (40-45 %).

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. В'яжучий та антацидний засіб.

3.13. Лікарські речовини, які містять Кальцій

Сполуки Кальцію входять до складу кісток та зубів; містяться в нервовій тканині, у м'язах, крові; впливають на зсідання крові.

У природі сполуки Кальцію зустрічаються у вигляді:

карбонатів CaCO_3 (вапняк, крейда, мармур),

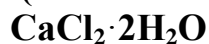
сульфатів (гіпс – $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ангідрит – CaSO_4),

фторидів (флюорит – CaF_2),

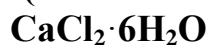
фосфатів (апатит, фосфорит $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$,

апатити – $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{CaF}_2$, $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{CaCl}_2$).

Кальцій хлорид дигідрат (Calcii chloridum dihydricum) (ДФУ)



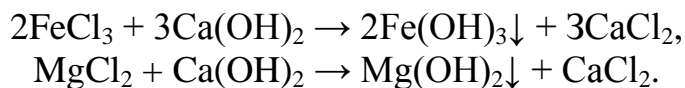
Кальцій хлорид гексагідрат (Calcii chloridum hexahydricum) (ДФУ)



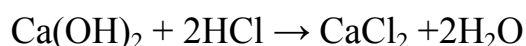
Добування. Розчиненням крейди в кислоті хлористоводневій з подальшимочищенням та концентруванням:



У природних мінералах містяться домішки йонів магнію та феруму, які при обробці кислотою хлористоводневою переходять у MgCl_2 та FeCl_2 . Отриманий розчин насичують хлором (FeCl_2 окиснюють до FeCl_3), а потім додають надлишок кальцій гідроксиду:



Розчин збагачується кальцій хлоридом, а домішки випадають в осад, який відфільтровують. Надлишок кальцій гідроксиду переводять у кальцій хлорид кислотою хлористоводневою:

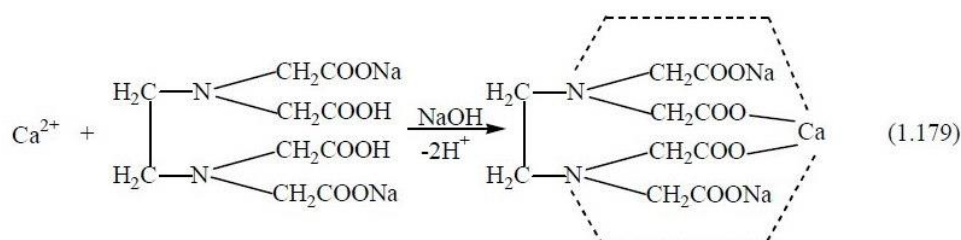


Властивості. Кальцій хлорид дигідрат–кристалічний порошок білого кольору. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

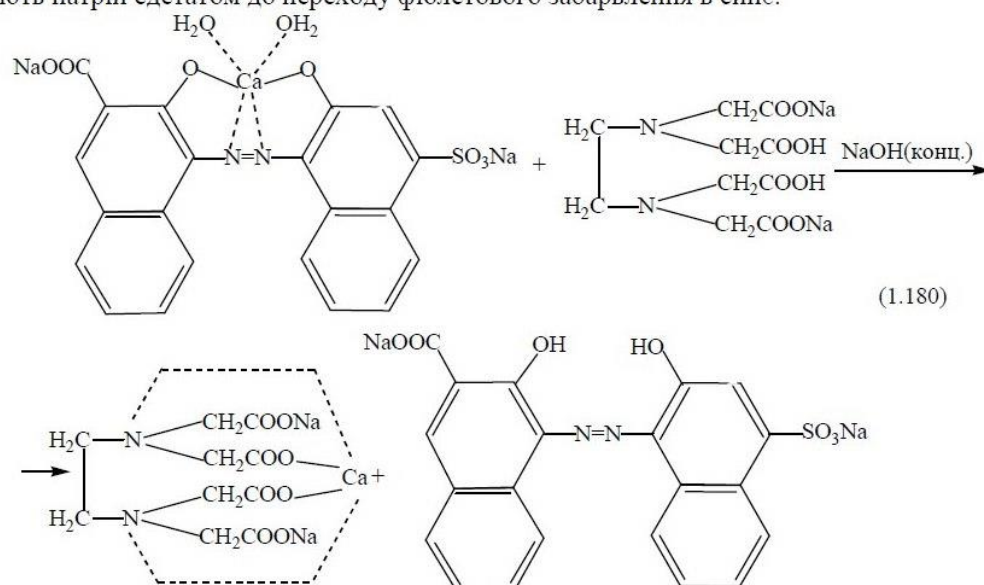
Кальцій хлорид гексагідрат – кристалічна маса білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті. Розплав замерзає за температури близько 29°C .

Ідентифікація: Субстанції дають реакції на кальцій та хлориди.

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування в присутності натрій гідроксиду, індикатор - кальконкарбонова кислота:



Титрують натрій едетатом до переходу фіолетового забарвлення в синє:



Зберігання. У щільно закупореній тарі з парафінованими пробками в сухому місці. Оскільки кальцій хлорид надзвичайно гігроскопічний і під дією вологи розпливається, рекомендується спочатку готувати 50 %-ний розчин і використовувати його для приготування лікарських форм.

Застосування. При посиленому виведенні кальцію з організму, при алергічних захворюваннях разом із протигістамінними речовинами, як засіб, що зменшує проникність судин, як кровоспинний засіб, як антидот при отруєнні солями магнію.

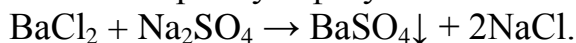
3.14. Лікарські речовини, які містять Барій

Із солей Барію в медицині застосовують лише барій сульфат, що не розчиняється ні у воді, ні в кислотах, ні в лугах, тому не отруйний, на відміну від розчинних солей Барію, що мають високу токсичність.

У природі Барій зустрічається у вигляді мінералів: BaSO_4 – барит; BaCO_3 – вітерит.

Барій сульфат (Barii sulfas) (ДФУ) BaSO_4

Добування. Осадженням водного розчину барій хлориду водним розчином натрій сульфату або кислоти сульфатної:

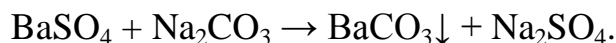


Щоб барій сульфат був високодисперсним, розчини повинні бути дуже розбавленими. При цьому необхідно додавати будь-який слизистий відвар, який відіграє роль захисного колоїду (наприклад, лляний слиз).

Властивості. Порошок дрібний, важкий, білого кольору, вільний від великих часток. Практично нерозчинний у воді і органічних розчинниках. Дуже мало розчинний у кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів.

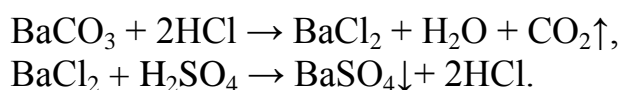
Ідентифікація:

1. Проводять після кип'ятіння лікарської речовини з натрій карбонатом:



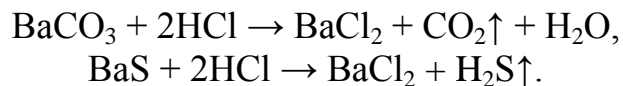
Одержаний розчин фільтрують. Фільтрат дає реакцію на сульфати.

2. Осад барій карбонату на фільтрі розчиняють у кислоті хлористоводневій і дофільтрату додають кислоту сульфатну – виділяється білий осад барій сульфату (йон барію):



Випробування на чистоту. Оскільки барій сульфат застосовується

внутрішньою великих дозах (50-100 г на прийом), фармакопея висуває високі вимоги до чистоти лікарського засобу. Він не повинен містити домішок розчинних у воді та кислотах солей барію, наприклад, барій хлориду, барій карбонату та барій сульфід. Барій хлорид розчинний у воді й дуже токсичний; барій карбонат та барій сульфід у кислому середовищі шлунка утворюють барій хлорид:



Кількісне визначення. Не проводять.

Зберігання. У щільно закритих подвійних паперових пакетах (внутрішній пакет повинен бути з пергаментного паперу), окремо від карбонатів, щоб запобігти утворенню навіть невеликих кількостей барію карбонату.

Застосування. Рентгеноконтрастний засіб при X-променевої скопії шлунка та кишкового тракту.

3.15. Лікарські речовини, які містять Цинк

Цинк зустрічається у природі у вигляді мінералів: цинкової обманки ZnS ; цинкового шпату ZnCO_3 ; каламіну $\text{Zn}_4(\text{Si}_2\text{O}_7)(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Цинк міститься в рослинних і тваринних організмах.

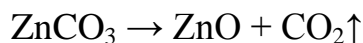
Застосування сполук Цинку в медицині базується на тому, що цинк утворює з білками альбумінати. Розчинні альбумінати мають в'язучу і припікаючу дію, а нерозчинні, утворюючи плівку на поверхні рани, сприяють її загоюванню.

Встановлено, що Цинк є синергетиком вітамінів, тобто сприяє прояву їх дії.

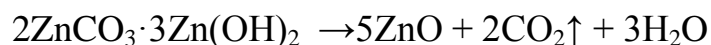
Цинк оксид (*Zinci oxydum*) (ДФУ) ZnO

Добування:

1. Прожарюванням цинкового шпату:



2. Прожарюванням при 250 °С свіжоосажденного основного цинк карбонату, який добувають із цинк сульфату за реакцією:

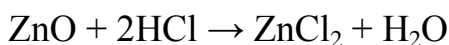


Властивості. М'який аморфний порошок білого або злегка жовтувато-

білогокольору, вільний від піщаних часток. Практично нерозчинний у воді і 96 % спирті. Розчиняється в розведених мінеральних кислотах.

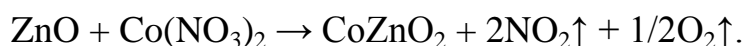
Ідентифікація:

1. Субстанція жовтіє при сильному нагріванні; жовте забарвлення зникає при охолодженні.
2. Субстанцію розчиняють у кислоті хлористоводневій розведеній:

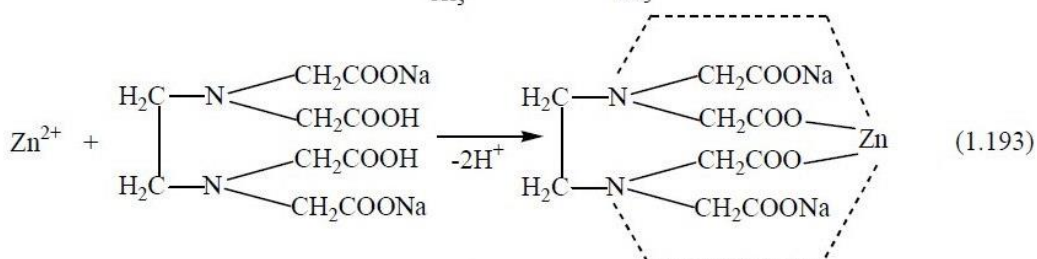
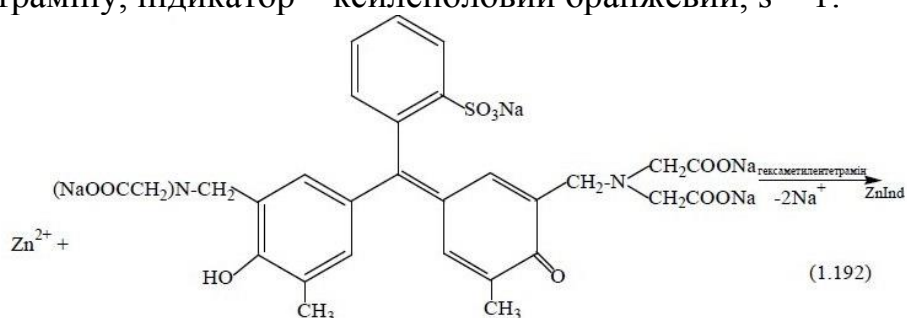


Одержаний розчин розбавляють водою і проводять реакції на цинк.

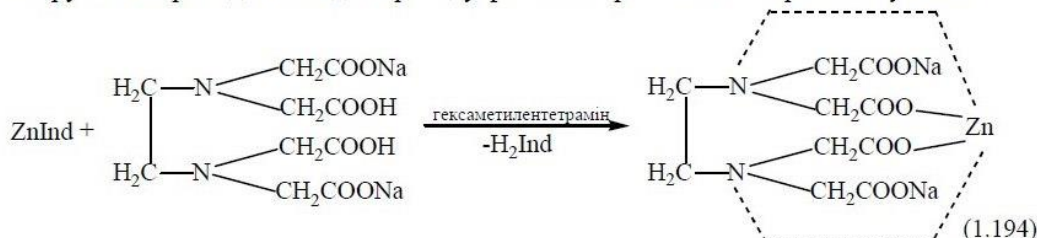
3. Нефармакопейна реакція – при прожарюванні цинк оксиду з кобальт (II) нітратом утворюється характерне зелене забарвлення (зелень Рінмана):



Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення субстанції в кислоті оцтовій розведеній у присутності гексаметилентетраміну, індикатор – ксиленоловий оранжевий, $s = 1$:



Титрують натрій едетатом до переходу фіолетово-рожевого забарвлення у жовте:



Зберігання. У закупореній тарі.

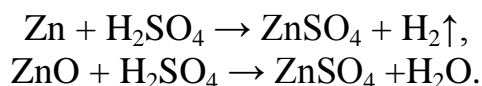
Застосування. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст, як в'яжучий, підсушуючий та дезінфікуючий засіб при шкірних захворюваннях.

Є відомості, що лікарські засоби цинку ефективні при лікуванні

гніздового облісіння у дітей. У цьому випадку призначають цинк оксид внутрішньо по 0,02-0,05 г 2-3 рази на добу (після їжі) та 2 % цинкову мазь зовнішньо.

Цинк сульфат гептагідрат (Zinci sulfas heptahydricus) (ДФУ) **ZnSO₄·7H₂O**

Добування. Дією кислоти сульфатної розведеної на металічний цинк або цинку оксид:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Вивірюються на повітрі. Дуже легко розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті. Водний розчин має кислу реакцію середовища.

Ідентифікація: Субстанція дає реакції на цинк і сульфати.

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення субстанції в кислоті оцтової розведеної у присутності гексаметилентетраміну, індикатор – ксиленоловий оранжевий, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний та в'яжучий засіб при кон'юнктивітах (очні краплі 0,1; 0,25; 0,5 %), хронічному катаральному ларингіті, для спринцювань при уретритах та вагінітах (0,1-0,5 %).

У деяких випадках при отруєнні цинк сульфат призначають внутрішньо як блювотне (0,1-0,3 г на прийом).

3.16. Лікарські речовини, які містять Меркурій

Рідкий метал ртуть та її сполуки відомі з глибокої давнини. Ще за 3000 років до нашої ери її застосовували в Китаї для лікування прокази.

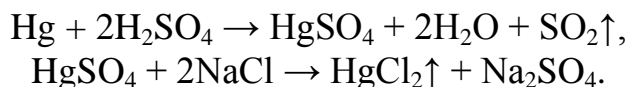
Ртуть відносно мало розповсюджена у природі. Іноді ртуть зустрічається в самородному вигляді, вкраплена в гірські породи. Найбільш поширений у природі мінерал меркурію – кіновар HgS яскраво-червоного кольору.

Ртуті хлорид (сулема) **(Hydrargyri dichloridum)** **HgCl₂**

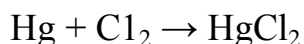
Добування:

1. Металічну ртуть розчиняють при нагріванні в сульфатній кислоті у

присутності невеликої кількості кислоти нітратної. Розчин випарюють до сухого залишку, залишок меркурій (II) сульфату змішують з натрій хлоридом та невеликою кількістю манган пероксиду і знову нагрівають. Меркурій (II) хлорид сублімується, а натрій сульфат залишається:

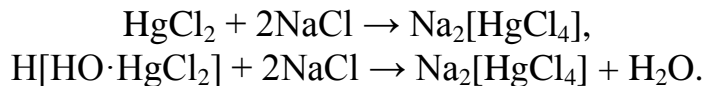


2. При нагріванні за температури 335-340 ° С суміші парів ртуті та хлору:



Для очищення отриманої сулеми від цієї домішки монохлориду її сублімують, а потім кристалізують зі спирту або води, в яких меркурій монохлорид нерозчинний.

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або білі чи безбарвні кристали, або важка кристалічна маса. Розчинний у воді, ефірі і гліцерині, легкорозчинний у 96 % спирті. Плавиться при нагріванні та випаровується при прожарюванні (випробування проводять під тягою). Водні розчини мають кислу реакцію внаслідок утворення комплексної кислоти $\text{H}[\text{HO}\cdot\text{HgCl}_2]$. При додаванні натрійхлориду кисла реакція зникає внаслідок утворення нейтральної солі:

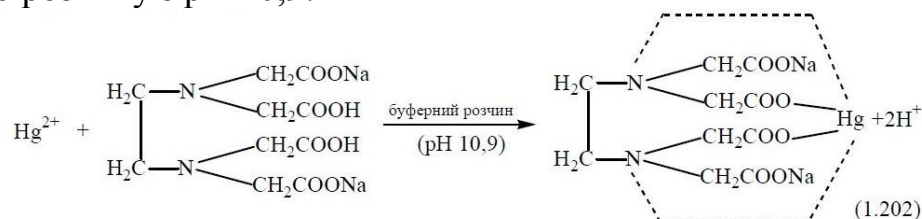


Ідентифікація: Субстанція дає реакції на меркурій і хлориди.

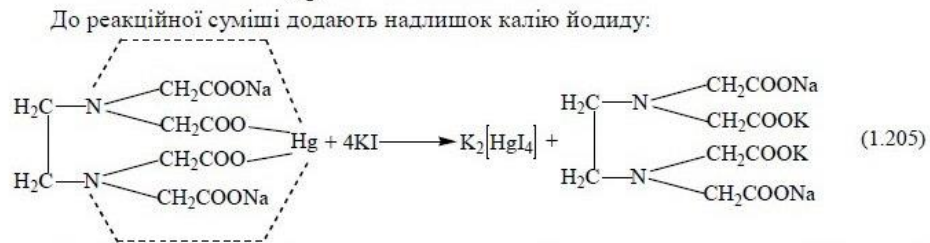
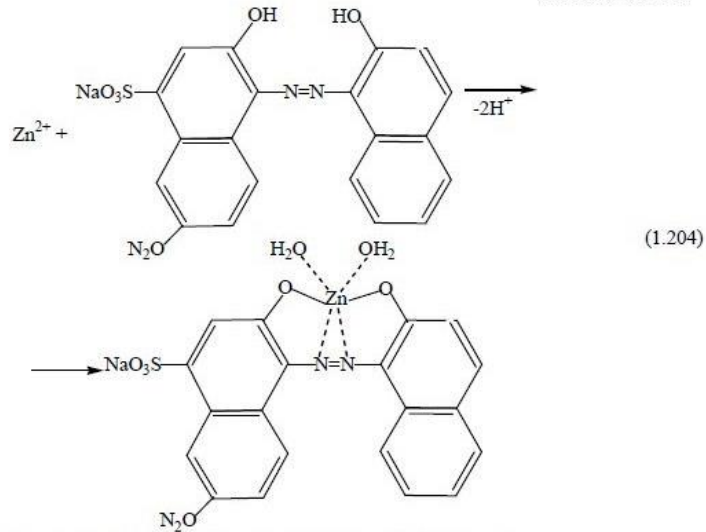
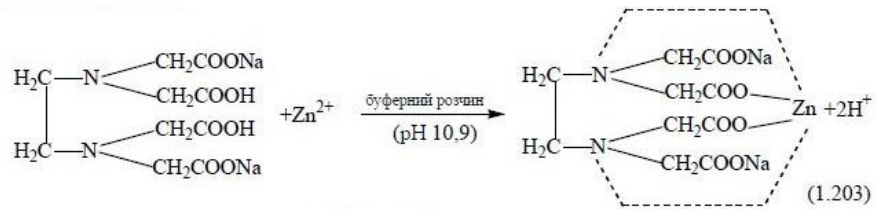
Випробування на чистоту. Визначають наявність домішок меркурій(I) хлориду за розчинністю в ефірі (розчин не повинен каламутніти).

Кількісне визначення:

1. Комплексонометрія, титрування за замісником, індикатор – протравний чорний, $s = 1$. Перерахунок проводять на суху речовину (ДФУ): до субстанції додають надлишок розчину натрій едетату в присутності буферного розчину з рН 10,9:



У результаті реакції з натрій едетатом зв'язуються не тільки катіони меркурію, але й можливі домішки інших катіонів. Надлишок натрій едетату відтитровують розчином цинк сульфату до утворення пурпурного забарвлення:

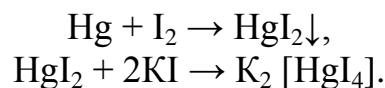


Натрій едетат (у кількості, еквівалентній кількості катіона меркурію), який утворився в результаті реакції з калій йодидом, титрують розчином цинк сульфату у присутності індикаторної суміші протравного чорного.

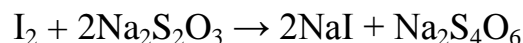
Для розрахунку кількісного вмісту використовують об'єм цинк сульфату останнього титрування.

2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$. Лікарський засіб відновлюють формальдегідом у лужному середовищі:

Отриману ртуть окиснюють надлишком розчину йоду в присутності калій йодиду:



Надлишок йоду відтитрують розчином натрій тіосульфату:



Зберігання. У закупореній тарі, захищеному від світла місці.

Застосування. Антисептичний засіб, має високу токсичність. При роботі з ним необхідно бути обережним.

Не слід допускати попадання лікарського засобу та його розчинів на

слизові оболонки і шкіру: розчини можуть викликати отруєння.

Застосовують меркурій(II) хлорид у розчинах (1:1000-2:1000) для дезінфекції білизни, одягу, для миття стін, предметів догляду за хворими. Застосовують також при лікуванні захворювань шкіри. Таблетки та розчини сулеми забарвлюють еозином.

Ртуті оксид жовтий (Меркурій (II) оксид жовтий)
(Hydrargyri oxydum flavum)
HgO

Добування. Взаємодією розчинів меркурій(II)хлориду та натрій гідроксиду:

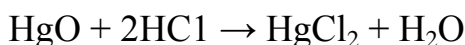


Для одержання лікарського засобу, який не містить сторонніх домішок, розчин меркурій (II) хлориду додають до розчину натрію гідроксиду, а не навпаки, щоб запобігти утворенню основної солі.

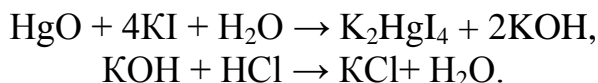
Меркурій (II) оксид залежно від способу добування може бути жовтого або червоного кольору. Колір залежить від ступеня дисперсності отриманого оксиду: дрібнодисперсний меркурій (II) оксид – жовтого кольору, крупнодисперсний – червоного. Червоний меркурій (II) оксид у медицині не застосовується.

Властивості. Жовтий або оранжево-жовтий, важкий, дрібнодисперсний, аморфний порошок без запаху. На світлі поступово темніє. Практично нерозчинний у воді, спирті, легкорозчинний у розведених хлористоводневій, нітратній та оцтовій кислотах.

Ідентифікація. Після розчинення в кислоті хлористоводневій розведеної субстанція дає реакції на меркурій:



Кількісне визначення. Ацидиметрія за замісником, пряме титрування. Наважку розчиняють у надлишку розчину калію йодиду. Калію гідроксид, який утворюється, відтитровують розчином кислоти хлористоводневої в присутності індикатора – метилового червоного, $s = 1/2$:



Зберігання. З пересторогою. У закупореній тарі з темного скла, оскільки на світлі може утворюватися меркурій (I) оксид, що спричиняє потемніння лікарської речовини.

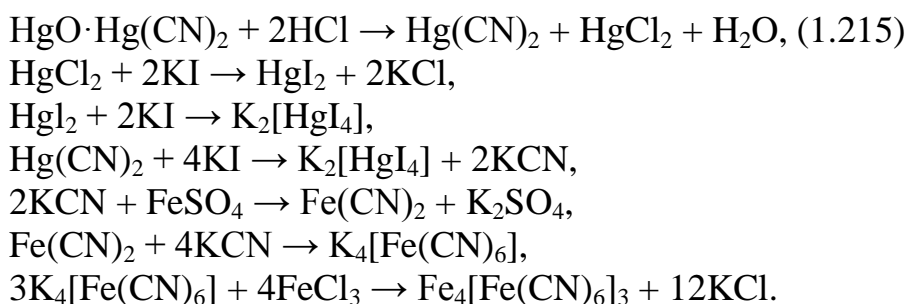
Застосування. Зовнішній антисептичний засіб при шкірних

захворюваннях, для приготування очних мазей.

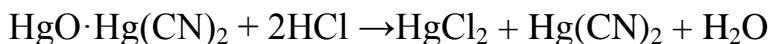
Ртуті оксиціанід (Меркурій (II) оксиціанід)
(Hydrargyri oxycyanidum)
HgO·Hg(CN)₂

Властивості. Білий або ледь жовтуватий порошок. Важко розчиняється у воді. Водні розчини мають лужну реакцію.

Ідентифікація: До розчину речовини при нагріванні додають калій йодид, ферум (II) сульфат, потім ферум (III) хлорид. При підкисленні кислотою хлористоводневою з'являється червоний осад (HgI₂). При додаванні калію йодиду червоний осад зникає, а з'являється синій осад берлінської блакиті:

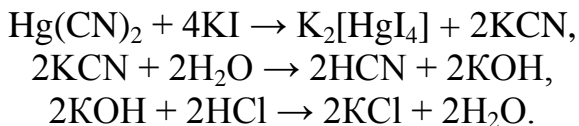


Кількісне визначення. Вміст меркурій(II)оксиду визначають методом ацидиметрії, пряме титрування, індикатор - метиловий оранжевий, $s = 1/2$:



Лікарський засіб повинен містити не менше ніж 45,7 % HgO.

До відтитрованої рідини додають калій йодид і ацидиметрією за замісником визначають меркурій (II) ціанід, $s = 1/2$:



У лікарському засобі має бути 53,3 % Hg(CN)₂.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. Зовнішній антисептичний засіб.

Елементи I групи Періодичної системи розділяють на дві підгрупи: головну (підгрупа лужних металів) та побічну (підгрупа Купруму). До складу побічної підгрупи входять 3 елементи, подібні до елементів головної підгрупи тим, що в деяких своїх сполуках вони одновалентні. Однак для Купруму стійкішими є сполуки зі ступенем окиснення 2⁺.

Іншою особливістю елементів побічної підгрупи є здатність до комплексоутворення й окиснювальні властивості їх солей, причому Cu^{2+} частіше відновлюється до Cu^+ , а Ag^+ – до металічного срібла.

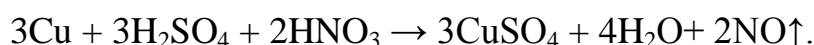
3.17. Лікарські засоби Купруму й Аргентуму

Внаслідок токсичності сполуки елементів побічної підгрупи I групи не так широко використовуються в медицині, як сполуки елементів головної підгрупи.

У медичній практиці застосовують: купрум (II) сульфат пентагідрат, аргентум нітрат, коларгол, протаргол.

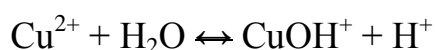
Міді сульфат пентагідрат (Купруму (II) сульфатпентагідрат) (Cupri sulfas pentahydricus) (ДФУ) **$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

Добування. Розчиненням чистої міді в кислоті сульфатній концентрованої в присутності кислоти нітратної концентрованої:



Розчин випарюють (видаляються H_2SO_4 , HNO_3 , NO), залишок розчиняють у воді – з нього викристалізовується $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Властивості. Кристалічний порошок синього кольору або прозорі сині кристали. Легкорозчинний у воді, розчинний у метанолі, практично нерозчинний у 96% спирті. Водні розчини мають кислу реакцію середовища внаслідок гідролізу:

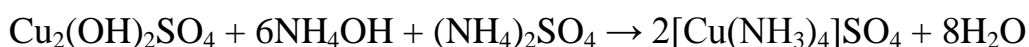


Ідентифікація:

1. З розчином амоніаку розведеного утворюється синій осад основної солі:

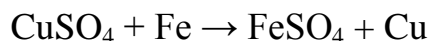


Осад розчиняється у надлишку реактиву з утворенням комплексної солі темно-синього кольору:

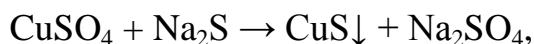


2. Субстанція дає реакцію на сульфати.
3. Нефармакопейні реакції:

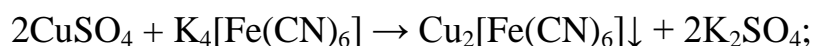
а) водний розчин (1:20) купрум (II) сульфату при зануренні заліза покриває його червоним нальотом металічної міді:



б) Із розчином натрій сульфід утворює чорний осад купрум (II) сульфід, розчинний у кислоті нітратній з виділенням жовтого осаду сірки:

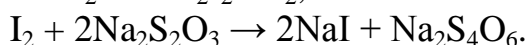
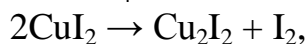
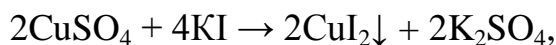


в) при дії на розчин купрум (II) сульфату калій фероціанідом утворюється червоно-коричневий осад, розчинний у розчині амоніаку:



г) характерною реакцією на йони купрум (II) є взаємодія з багатоатомними спиртами, аміно- та гідроксикислотами (гліцерин, кислота глюконова та ін.) з утворенням комплексних сполук інтенсивно-синього кольору.

Кількісне визначення. Йодометрія за замісником. До наважки субстанції додають калій йодид у присутності кислоти сульфатної і титрують розчином натрійтіосульфату, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



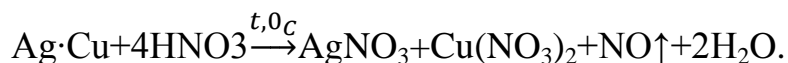
Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Зовнішньо – антисептичний, в'язучий, припікаючий, внутрішньо-блювотний засіб.

Срібла нітрат (Аргентум нітрат)



Добування. Розчиненням мідно-срібного стопу в кислоті нітратній при нагріванні:

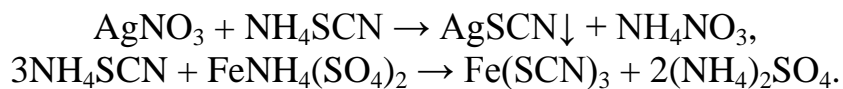


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або прозорі безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація: Субстанція дає реакції на аргентум йони і нітрати.

Випробування на чистоту. Домішки алюмінію, плюмбуму, купрумів і вісмуту визначають за розчинністю субстанції у суміші розчину амоніаку концентрованого і води – розчин має бути прозорим і безбарвним.

Кількісне визначення. Тіоціанатометрія, пряме титрування, індикатор – ферум (III) амоній сульфат, $s = 1$:



Титрування проводять у середовищі кислоти нітратної розведеної до червонувато-жовтого забарвлення.

Зберігання. У закупореній тарі, захищеному від світла місці.

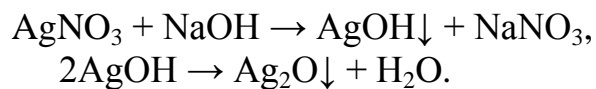
Застосування. Антисептичний, припікаючий засіб.

3.18. Колоїдні засоби срібла (коларгол, протаргол)

Вихідними продуктами добування колоїдних лікарських засобів аргентуму є білки (яєчний білок або казеїн) і аргентум нітрат.

Після обробки білка водяною парою або розчинами кислот чи лугів утворюються лізальбінова та протальбінова кислоти, які мають відновні властивості.

При дії на AgNO_3 натрій гідроксиду утворюється аргентум оксид:



Очищений аргентум оксид Ag_2O змішують з розчином натрій лізальбінату або натрій протальбінату. В результаті окисно-відновної реакції утворюється срібло, яке в колоїдному вигляді зв'язується з білком.

Коларгол містить не менше ніж 70 % срібла.

Протаргол містить 8 % срібла та 92 % натрій лізальбінату або протальбінату.

Коларгол (Collargolum)

Властивості. Зеленовато-або синювато-чорні пластинки з металічним блиском. Розчинні у воді з утворенням колоїдного розчину.

Ідентифікація:

1. При нагріванні лікарської речовини відбувається обуглювання, з'являється запах паленого рогу.

2. Залишок після озолення речовини розчиняють у кислоті нітратній і фільтрують. При додаванні до фільтрату кислоти хлористоводневої утворюється білий осад аргентум хлориду.

3. Біуретова реакція.

4. Відмінність від протарголу: золь лікарського засобу (1:50) при додаванні кислоти хлористоводневої розведеної утворює темно-бурий осад сріблорізальбінової кислоти. При додаванні луку знов утворюється золь.

Кількісне визначення. Лікарський засіб мінералізують у колбі К'ельдаля кислотами сульфатною та нітратною концентрованими, після чого визначення проводять тіоціанатометричним методом. Вміст срібла не менше 70 %.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, в захищеному від світла місці.

Застосування. В'яжучий, антисептичний, протизапальний засіб. Застосовують для промивання гнійних ран, сечового міхура при циститах та уретритах, у вигляді очних крапель при гнійних кон'юнктивітах та бленорей.

Протаргол (Protargolum)

Властивості. Коричнево-жовтий порошок без запаху, слабо-гіркий та в'яжучий на смак. Легкорозчинний у воді, нерозчинний у 96 % спирті, ефірі. Гігроскопічний.

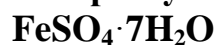
Ідентифікація, кількісне визначення, зберігання, застосування. Аналогічно коларголу.

Срібла у протарголі повинно бути 7,8-8,3 %.

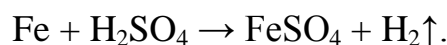
3.19. Лікарські засоби Феруму

Побічна підгрупа восьмої групи об'єднує тріади d-елементів, першою з яких є тріада Ферум, Кобальт, Нікол. Серед них найважливішим з медичної точки зору є Ферум, який відіграє важливу роль у життєдіяльності людини і тварин. Він входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, бере участь у процесах газообміну, стимулює функцію кровотворних органів. У медичній практиці знаходять застосування солі Fe^{2+} , зокрема сульфат.

Заліза сульфат гептагідрат (ферум (II) сульфат гептагідрат) (Ferrosi sulfas heptahydricus) (ДФУ)



Добування. Надлишок відновленого заліза розчиняють у 25-30 %-ному розчині кислоти сульфатної при нагріванні до 80 ° C:

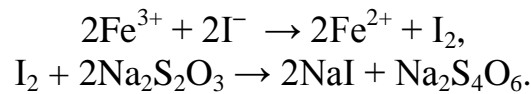


Одержаний розчин випарюють і сушать за 30 ° С, оскільки за температури 64° С лікарська речовина плавиться у власній кристалізаційній воді.

Властивості. Кристалічний порошок світло-зеленого кольору або голубувато-зелені кристали. Вивірюється на повітрі. Легкорозчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично нерозчинний у 96 %-ному спирті. Ферум (II) сульфат окиснюється на вологому повітрі, забарвлюючись у коричневий колір.

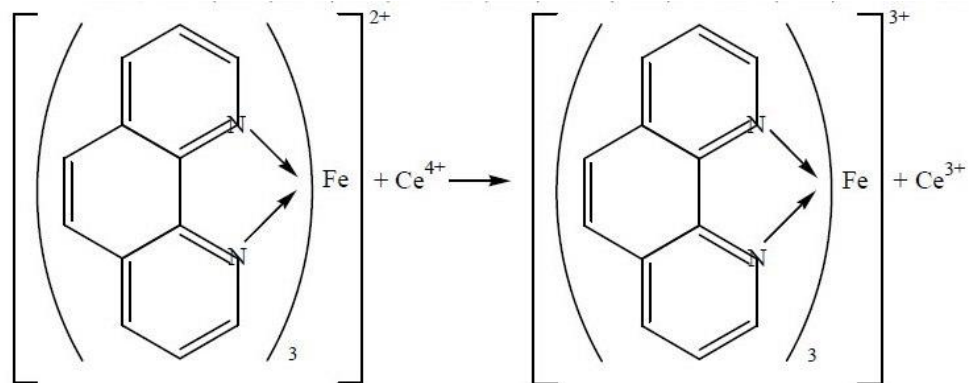
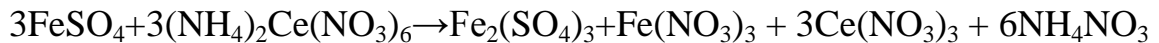
Ідентифікація: Субстанція дає реакції на ферум та сульфати.

Випробування на чистоту. Ферум(III)-йони визначають кількісно методом йодометрії за замісником:

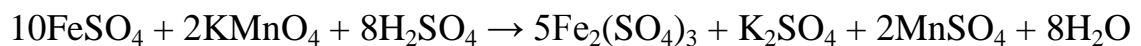


Кількісне визначення:

1. Цериметрія, пряме титрування, індикатор – фероїн, $s = 1$ (ДФУ). Натрійгидрокарбонат розчиняють у суміші кислоти сульфатної і води. Після припинення бурхливого виділення бульбашок до розчину додають субстанцію і титрують розчином амоній-церій нітрату до зникнення червоного забарвлення:



2. Перманганатометрія, пряме титрування, $s = 5$:



Зберігання. У добре закупорених склянках, для попередження вивірювання й окиснення.

Застосування. При залізодефіцитних анеміях.

3.20. Лікарські речовини з радіоактивними ізотопами (радіофармацевтичні лікарські засоби)

Останнім часом для діагностики та лікування злоякісних новоутворень використовують радіоактивні лікарські засоби. Крім того, радіофармацевтичні лікарські засоби дозволяють діагностувати захворювання серцево-судинної системи, нирок, жовчних шляхів, щитовидної залози і т. ін.

Перевага їх використання полягає в простоті застосування та відносній нешкідливості.

При проникненні в живий організм радіоактивні ізотопи можуть накопичуватися в окремих органах (тканинах) або рівномірно розподілятися по всьому організму. Їх біологічна дія залежить від кількості речовини, типу та енергії випромінювання, періоду напіврозпаду, фізико-хімічних властивостей, шляхів введення або проникнення в організм. Ці властивості є підставою для застосування радіоактивних ізотопів, які мають β - і γ -випромінювання, як діагностичних і лікувальних засобів.

3.20.1. Особливості аналізу радіоактивних лікарських засобів

Особливістю оцінки якості радіоактивних лікарських засобів є застосування поряд з хімічним та фізико-хімічним радіометричного методу аналізу.

Ідентифікацію радіонукліда в лікарській речовині вважають підтвердженою, якщо апаратурний спектр його іонізуючого випромінювання ідентичний спектру стандартного зразка того самого радіонукліда, знятого за таких самих умов.

При відсутності стандартних зразків джерел та розчинів з потрібним радіонуклідом для встановлення тотожності радіонукліда слід визначити інтенсивність і конкретні значення енергій окремих ліній спектра іонізуючого випромінювання.

Вимірювання активності радіонуклідів проводять за(β -або γ -випромінюванням, а також X-променевим випромінюванням залежно від типу випромінювання даного нукліда.

Визначають радіонуклідну чистоту методом ядерної спектроскопії та радіометрії із застосуванням при необхідності різних методів кількісного хімічного виділення домішок, що значно підвищує ефективність аналізу.

Радіонуклідний аналіз включає три основних етапи:

- 1) виявлення радіонуклідних домішок;
- 2) ідентифікація домішок;
- 3) визначення активності.

Радіонуклідна чистота, як правило, має бути не нижче 99,5 %. Радіохімічну чистоту найчастіше досліджують методами хроматографії та

електрофорезу.

Термін зберігання визначається такими чинниками:

- стабільністю хімічного та радіохімічного складу лікарської речовини;
- зменшенням активності лікарського засобу з часом за законом радіоактивного розпаду;
- зростанням відносного вмісту радіонуклідних домішок, які живуть тривалий час і мають періоди напіврозпаду більші, ніж основний радіонуклід.

3.20.2. Радіофармацевтичні лікарські засоби

Представниками цієї групи лікарських засобів є натрій фосфат, мічений фосфором-32, і натрій 2-йодгіпурат, мічений йодом-131, для ін'єкцій.

Розчин натрій фосфату, міченого фосфором-32, для ін'єкцій
(*Solutio Natrii phosphatis phosphoro-32 notati proinjectionibus*)
 $\text{Na}_2\text{H}(\text{}^{32}\text{P})\text{O}_4$

Властивості. Безбарвна прозора рідина. Питома активність 2-10 мКи/мл. Відносна активність ^{32}P у формі ортофосфату – не менше 98 %.

Ідентифікація:

1. З цирконій нітратом у кислоті нітратній концентрованої утворюється білий пухкий осад.

2. Крива поглинання β -випромінювання лікарської речовини повинна бути ідентичною кривій поглинання (β -випромінювання стандартного зразка розчину ^{32}P).

3. Активність лікарського засобу зменшується з періодом напіврозпаду 14,2 дня. Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

Питому активність вимірюють лічильником з детектором β -випромінювання.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія (за реакцією з амоній ванадатом та амоній молібдатом). Оптичну густину розчину вимірюють при 410 нм і розраховують вміст фосфору в мг/мл.

Зберігання. У спеціальних шафах для радіоактивних речовин. Термін зберігання не більше 2 місяців.

Застосування. З лікувальною метою при поліцитемії, мієломній хворобі, хронічному лейкозі, для діагностики злоякісних новоутворень.

Розчин натрій о-йодгіпурату, міченого йодом-131, для ін'єкцій (Solutio Natrii o-iodhippuratis Iodo-131 notati proinjectionibus)

Властивості. Прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина. Питома активність не менше 0,1 мКі/мл. Відносна активність натрій о-йодгіпурату не менше 98 %.

Ідентифікація: Установлюють спектрофотометрично та за спектром γ -випромінювання.

Активність лікарського засобу зменшується з періодом напіврозпаду 8 днів. Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

Вимірювання питомої активності проводять за γ - або β -випромінюванням.

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія.

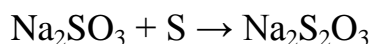
Зберігання. У спеціальних шафах для радіоактивних речовин за температури від +4 до +10 ° С. Термін зберігання не більше 20 днів.

Застосування. Для дослідження функціональної діяльності нирок.
Зберігання. У щільно закупореній тарі, яка захищає від дії світла.
Застосування. В'язучий, антисептичний засіб.

Серед елементів сьомої групи періодичної системи головну підгрупу складають Гідроген та галогени: Флуор, Хлор, Бром, Йод та Астат. Флуор, Бром та Йод є мікроелементами в організмі людини. Галогени мають високу реакційну здатність і в реакціях виступають як окисники. Їх використовують, головним чином, як дезінфікуючі речовини, але фтор та бром дуже токсичні (якщо порівнювати з хлором, то фтор більш токсичний, а бром менш леткий), тому вони не використовуються у медичній практиці. Хлор застосовують у якості антисептика для знезаражування води. Йод – єдиний з усіх галогенів є фармацевтичним препаратом та у вигляді спиртових розчинів (5 % і 10 %) використовується в медицині. Частіше галогени знаходять використання в медицині у складі сполук з іншими елементами – Гідроеном (галогеновмісні кислоти), металами (солі галогеновмісних кислот).

Кисень є фармацевтичним препаратом. Його застосовують для дихання при різних типах кисневого голодування. Кількісне визначення кисню проводять за допомогою поглинаючого розчину, який містить аміачний комплекс купруму на приладі Гемпеля. У фармацевтичній практиці застосовується перегнана вода (а також двічі перегнана вода), яка не містить органічних та неорганічних речовин. Така вода повинна бути безбарвна, прозора, без запаху та без смаку; рН повинен бути у межах 5,0-6,8, густина при 4 °С – 1,000 г/см³, температура кипіння – 100 ° С при тискові 760 мм рт. ст. Ці властивості визначають якість перегнаної води. Фармакопейним препаратом перекису водню є розчин перекису водню, якій містить 2,7-3,3 % H₂O₂. Його готують з концентрованого розчину H₂O₂ – пергідролу. Перекис водню – це безбарвна прозора рідина, слабокислої реакції. Смак пекучий, терпкий, змішується з водою у будь-яких

співвідношеннях. Офіційним препаратом Сульфур є сірка осаджена. Це дрібний аморфний порошок блідо-жовтого кольору, без запаху, нерозчинний у воді. Застосовується у вигляді мазей 5 %, 10 %, 20 % як м'який подразнюючий та антимікробний засіб при лікуванні шкірних захворювань. Оксигенвмісні сполуки Сульфур ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) застосовуються як проносні засоби. Серед інших сполук сульфур в медицині застосовується натрію тіосульфат як детоксиційний і десенсибілізуючий засіб. Натрію тіосульфат був отриманий вже у 1799 році при кип'ятінні розчину натрій сульфіту з сіркою:



Із сполук Нітрогену використовується розчин амоніаку у воді, солі амонію, нітроген (I) оксид, натрію нітрит.

Арсен також використовується у фармацевтичній практиці. Розчин калій арсеніту – KAsO_2 – використовується у медицині під назвою «Фаулерів розчин». Натрію арсенат $\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – також є фармакопейним препаратом. Сполуки арсену використовуються, головним чином, для лікування шкірних захворювань та у стоматологічній практиці. Всі сполуки арсену дуже отруйні. При отруєнні спостерігається різкий занепад сил, м'язова слабкість, параліч і смерть. При гострих отруєннях арсеном вводять апоморфін під шкіру як блювальний засіб, промивають шлунок. В якості антидоту арсену використовують засіб *Antidotum Arsenici* – це суміш магній оксиду і ферум (III) сульфату, які зберігаються окремо, а при потребі зливаються разом. При взаємодії цих двох речовин утворюється ферум (III) гідроксид і магній сульфат:



Свіжоосаджений ферум (III) гідроксид є антидотом, бо утворює з арсеном нерозчинний у шлунку ферум (III) арсенит – FeAsO_3 . Крім того, ферум (III) гідроксид діє як проносний засіб та сприяє виведенню отрути з організму.

У медицині сполуки Бору застосовуються у якості борної кислоти та бури, яким властиві дезінфікуючі властивості. Магній є антагоністом кальцію. Сполуки магнію викликають наркоз та параліч, кальцію – знімають ці явища. Зі сполук магнію використовують магній оксид, магній карбонат основний, магній сульфат. Перші два препарати виявляють антацидну дію – застосовуються при підвищеній кислотності шлункового соку, також діють як дуже слабкі проносні засоби.

Магній сульфат використовують як заспокійливий, спазмолітичний та проносний засіб. Розчини солей кальцію знімають алергічну сверблячку, тому їх відносять до антиалергічних засобів.

Неорганічні препарати Меркурію знаходять застосування як антисептичні, діуретичні та проносні засоби. Антисептична дія сполук

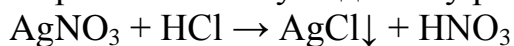
Меркурію базується на здібності йона меркурію осаджати білки. Діуретична дія деяких солей Меркурію пов'язана з тим, що коли вони виділяються через нирки, вони подразнюють нирковий епітелій та сприяють діурезу.

4. Експериментальна частина

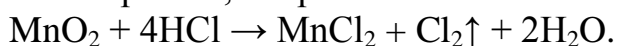
Обладнання і реактиви: штатив з пробірками, розчин HCl, H₂SO₄, KSCN, CH₃COOH, H₂O₂, Na₂S₂O₃, K₄[Fe(CN)₆], AgNO₃, дифеніламін, антипірін.

4.1 Визначення хлоридної кислоти

4.1.1. Якісна реакція на *хлорид-аніон*. При додаванні до *хлоридної кислоти* розчину аргентум нітрату випадає білий осад аргентум хлориду, який розчиняється у надлишку розчину амоніаку:



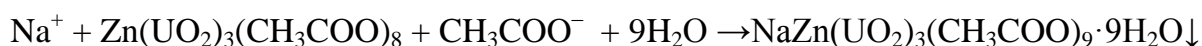
4.1.2. При нагріванні з манган (IV) оксидом виділяється вільний хлор, який має різкий, неприємний запах:



4.1.3. Перевірка на наявність домішок солей феруму (III): взаємодія *хлоридної кислоти* з KSCN (червоне забарвлення – Fe(SCN)₃) або з K₄[Fe(CN)₆] (утворюється берлінська блакить – Fe₄[Fe(CN)₆]₃ – синій осад).

4.2. Визначення натрій хлориду

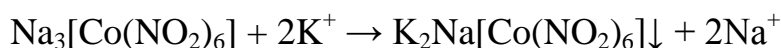
4.2.1. Якісна реакція на катіон *натрію* – утворюється жовтий осад подвійної солі:



4.2.2. Забарвлює полум'я у жовтий колір.

4.3. Визначення калій хлориду

4.3.1. Якісна реакція на катіон *калію* – утворюється жовтий осад:



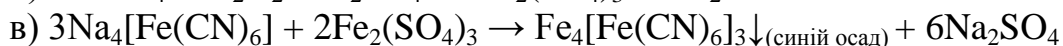
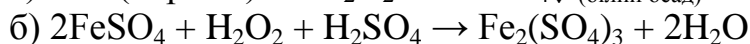
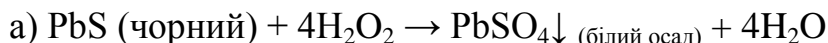
Реакцію проводять у оцтовій кислоті – потираючи паличкою до стінки посудини. Солі амонію також будуть давати осад, тому попередньо треба прожарити калій хлорид. 4.3.2. Забарвлює полум'я у фіолетовий колір.

4.4. Визначення галогенів у складі солей

Взаємодія солей NaCl, NaBr, NaI з аргентум нітратом дає осад – білого, жовтуватого, жовтого кольорів, відповідно.
Дослід проводять у трьох пробірках для порівняння кольору осадів.

4.5. Визначення якості перекису водню

4.5.1. Якість *перекису водню* визначається в реакціях окиснення:



4.6. Визначення натрій тіосульфату

4.6.1. При додаванні до розчину *натрій тіосульфату* хлоридної кислоти спостерігається утворення світло-жовтого осаду елементної сірки:

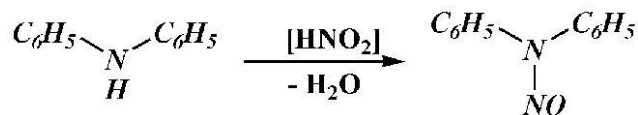


4.6.2. При взаємодії розчину *натрій тіосульфату* з розчином аргентум нітрату утворюється осад білого кольору (аргентум тіосульфат), який досить швидко жовтіє. При стоянні під дією вологи повітря осад чорніє внаслідок утворення аргентум сульфідіду:

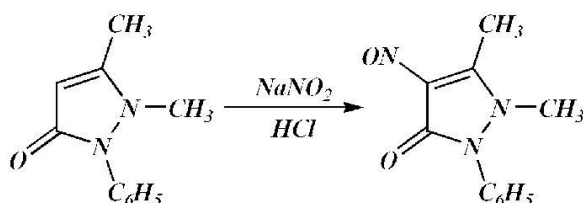


4.7. Визначення натрій нітриту

4.7.1. Реакція з дифеніламіном у кислому середовищі – відбувається утворення барвника яскраво-синього кольору:



4.7.2. Реакція з антипірином у кислому середовищі – відбувається утворення нітроантипірину, який надає розчину смарагдово-зеленого забарвлення:



Контрольні запитання

1. Чи можна замінити натрій хлорид калій хлоридом? Поясніть ґрунтовно. Чи можна вводити калій та натрій бромід інтравенозно? Поясніть чому.
2. Чому спиртові розчини йоду 10 % повинні зберігатися не більше одного місяця? Дайте хімічне обґрунтування.
3. Чому при взаємодії з розчином аргентум нітрату, натрій тіосульфат дає спочатку осад білого кольору, а потім чорного? Напишіть рівняння реакцій.
4. Який рН мають гліцеринові та водні розчини натрій тетраборату? Яке це має значення при приготуванні та відпуску лікарських форм?
5. Як пояснити, чому відновлене залізо застосовується при анемії?
6. Чи впливає натрій нітрит на серцево-судинну систему, як, наприклад, нітрогліцерин?

**Методичні вказівки і інструкція до виконання
лабораторної роботи №2
ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

Тема: Лікарські речовини органічної природи.

Мета: вивчити способи отримання, будову, фізичні та хімічні властивості лікарських речовин органічної природи; взаємозв'язок між їх хімічною будовою та дією на організм; методи контролю та перетворення, які відбуваються під час їх зберігання; специфічні особливості фармацевтичного аналізу.

Знати:

- нормативно-технічну документацію, що регламентує якість лікарських засобів; правила роботи і техніку безпеки в лабораторії під час аналізу лікарських препаратів;
- обов'язкові етапи аналізу лікарських засобів (лікарських субстанцій і форм) згідно вимог нормативних документів з метою здійснення контролю якості;
- показники якості лікарських засобів (лікарських субстанцій і форм) згідно діючих стандартів якості та інших нормативних документів;
- хімічну будову лікарських засобів неорганічної та органічної природи;
- методи одержання медичних препаратів неорганічної та органічної природи;
- фізичні та хімічні властивості речовин, що входять до складу лікарських засобів
 - неорганічної та органічної природи;
 - методи якісного визначення лікарських речовин неорганічної та органічної природи;
 - реакції ідентифікації на катіони елементів I, II, III, IV, V, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах;
 - реакції ідентифікації на аніони елементів IV, V, VI, VII, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах.

Вміти:

- інтерпретувати класифікацію органічних речовин та їх хімічні властивості; обґрунтовувати етапи аналізу лікарських засобів з метою здійснення контролю за їх якістю для подальшого безпечного і ефективного медичного застосування готових фармацевтичних препаратів протягом усього строку їх придатності;
- визначати основні хімічні, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних речовин;
- проводити якісний та кількісний аналіз органічних речовин з використанням хімічних, фізичних і фізико-хімічних методів аналізу;
- визначати чистоту хімічних продуктів (реактивів);
- готувати розчини з хімічних реактивів з заданою концентрацією (ppm);

- трактувати вплив домішок в лікарських речовинах на їх фармакологічні властивості;
- інтерпретувати будову, фізико-хімічні та хімічні властивості лікарських речовин органічної природи;
- використовувати загальні методи аналізу лікарських засобів органічного ряду: температури плавлення, кипіння, густини;
- інтерпретувати фармакологічну дію речовин органічної природи як лікарських субстанцій; обґрунтувати їх медичне застосування.

Самостійна робота на занятті

1. Виконання тестових завдань (перевірка домашньої самопідготовки).
2. Виконання лабораторної роботи.
3. Обговорення та математична обробка експериментальних результатів.
4. Обговорення висновків та оформлення протоколу (залік лабораторної роботи).

1. Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів і спиртів аліфатичного ряду

Класифікація лікарських речовин органічної природи

Органічні лікарські засоби поділяються на:

Аліфатичні – алкани та їх галогенопохідні; спирти; альдегіди; карбонові кислоти, гідрокси- та амінокислоти; етери та естери.

Аліциклічні – терпеноїди; похідні циклопропану, адамантану.

Ароматичні – феноли; ароматичні аміни та їх ацильні похідні; гідрокси- та амінокислоти ароматичного ряду; похідні ароматичних сульфокислот.

Гетероциклічні – класифікують за характером гетероциклу, що входить до складу молекули.

Біологічно активні природні сполуки – алкалоїди; вуглеводи та глікозиди; гормони; вітаміни; антибіотики

Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів аліфатичного ряду

При заміщенні в молекулах вуглеводнів одного або декількох атомів Гідрогену на галоген утворюються галогенопохідні. Загальним в аналізі всіх сполук цього ряду є виявлення в них галогену. Найпростіше це зробити, використовуючи пробу Бейльштейна. Щоб довести наявність галогену звичайними аналітичними реакціями, необхідно перевести його в йонний стан. Для цього здійснюють мінералізацію, яка призводить до утворення простих неорганічних речовин.

Фізіологічна дія більшості галогенопохідних, які застосовуються у медичній практиці (окрім йодоформу), зумовлена здатністю розчинятися в жирах, викликаючи фізичні та колоїдні зміни в ліпоїдах нервових тканин і проявляти анестезуючий та наркотичний ефект.

Окремими представниками галогенопохідних є хлороформ, йодоформ, етилхлорид (хлоретил) і фторотан.

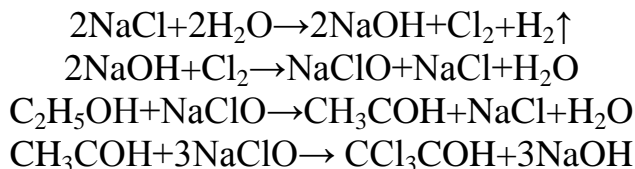
Хлороформ (Chloroformium)



Трихлорметан

Добування. Електролізом натрійхлориду в присутності спирту або ацетону:

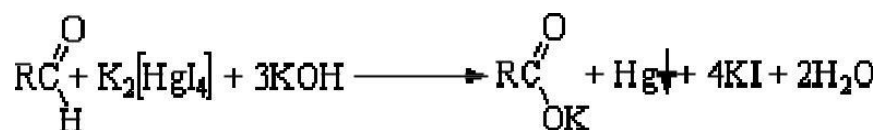
електроліз:



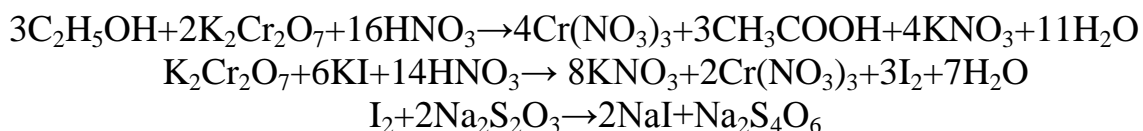
Ідентифікація. За фізичними константами – температурою кипіння та густиною.

Випробування на чистоту. *Вільний хлор.* Водний екстракт не повинен забарвлюватися в синій колір від додавання розчинів калій йодиду та крохмалю:

Альдегіди. При збовтуванні хлороформу з водою та лужним розчином калійтетрайодмеркурату обидва шари мають залишатися безбарвними і прозорими:



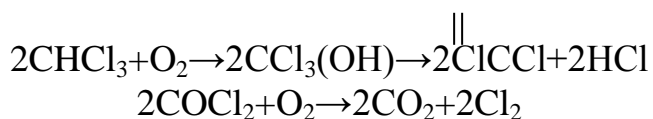
Вміст *етилового спирту* кількісно визначають окисненням його калій дихроматом, надлишок якого встановлюють йодометрично, індикатор – крохмаль, $s = 3/2$:

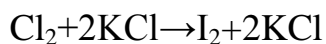


Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному місці.

Застосування. Зовнішньо для розтирань при невралгіях, міозитах. Іноді призначають перорально при блювоті, гикавці, гастралгіях. Для лабораторних робіт і як консервант.

Властивості. Безбарвна, прозора, важка, рухлива, легка рідина з характерним запахом і солодким пекучим смаком. Пари хлороформу не займаються. Малорозчинний у воді, змішується у всіх співвідношеннях з безводним спиртом, ефіром, бензином і багатьма ефірними і жирними оліями, не змішується з гліцерином. При зберіганні може окиснюватися:



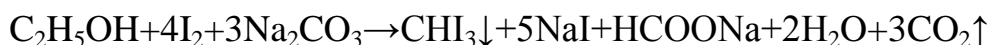


Йодоформ (Iodoformium)



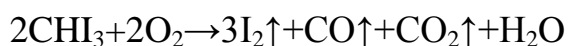
Трийодметан

Добування. Йодоформ отримують електролізом розчину калій йодиду в присутності натрій карбонату та етилового спирту або за реакцією:

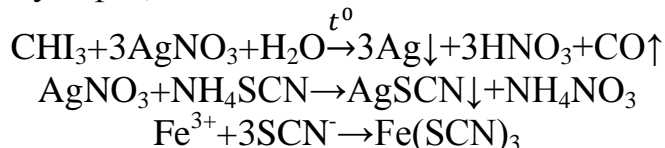


Властивості. Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом. Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду. Леткий за кімнатної температури, переганяється з водяною парою. Розчини лікарського засобу швидко розкладаються під дією світла і повітря з виділенням йоду.

Ідентифікація. Під час нагрівання виділяються фіолетові пари йоду:



Кількісне визначення. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда. Спиртоводний розчин йодоформу нагрівають з титрованим розчином аргентум нітрату в присутності кислоти. Надлишок аргентум нітрату відтитровують розчином амоній тіоціанату, індикатор – ферум (III)-амоній сульфат, $s = 1/3$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

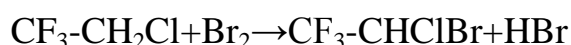
Зберігання. У закупореній тарі, яка захищає від дії світла, у прохолодному місці.

Застосування. Антисептичний засіб. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст для лікування ран, виразок та ін.

Фторотан

(Phthorotanium)

Добування. Бромованням 1,1 1-трифтор-2-хлоретану:

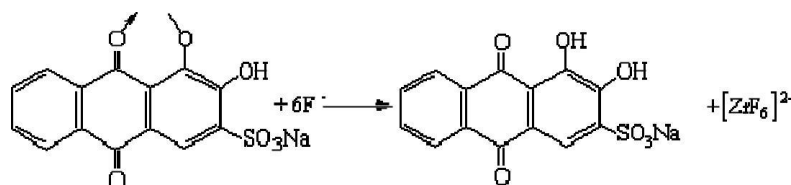


Властивості. Прозора, безбарвна, важка, легколетка рідина із запахом, що нагадує хлороформ, солодка і пекуча на смак, не займається. Містить 0,01 % тимолу, що додається як стабілізатор. Малорозчинний у воді, змішується з безводним спиртом, ефіром, хлороформом, трихлоретиленом, ефірними та жирними оліями.

Ідентифікація:

1. За фізичними константами (густиною, температурою кипіння, показником заломлення). Маючи велику густину (1865-1,870кг/м³), фторотан, на відміну від хлороформу і трихлоретилену, при додаванні концентрованої сульфатної кислоти знаходиться в нижньому шарі.

2. Для визначення флуору лікарський засіб стоплюють з металічним натрієм. Флуорид-йони відкривають сумішшю цирконій нітрату та алізаринового червоного – червоний колір розчину переходить у яскраво-жовтий:



3. ІЧ-спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка.

Вміст тимоли визначають колориметрично за реакцією з титан (IV) оксидом, порівнюючи зі стандартним розчином.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці. Після закінчення кожних 6 місяців зберігання лікарський засіб піддають повторній перевірці.

Застосування. Засіб для інгаляційного наркозу. Може використовуватися з киснем і ефіром. Не вибухонебезпечний.

2. Лікарські речовини з групи спиртів аліфатичного ряду

Спирти – це органічні сполуки, в молекулах яких один або декілька алкільних атомів гідрогену заміщені гідроксильними групами. Залежно від кількості гідроксильних груп спирти бувають одно-, дво-, триатомними і т.д. Залежно від характеру радикала, з яким зв'язана ОН-група, розрізняють первинні, вторинні і третинні спирти.

У хімічному відношенні спирти досить інертні. Вони характеризуються слабкокислими властивостями, схильні до окиснення і вступають в реакції заміщення, наприклад, естерифікації.

Основним у спектрі фармакологічної дії нижчих спиртів є вплив на центральну нервову систему. Високомолекулярні спирти (більше 16 атомів Карбону) практично не виявляють впливу на організм.

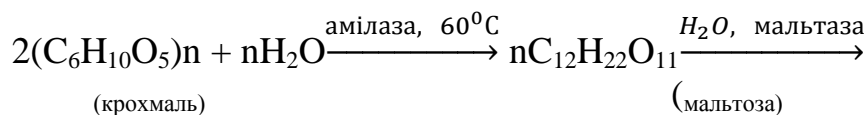
Найпростішими представниками спиртів, які застосовують у медичній практиці, є спирт етиловий та гліцерин.

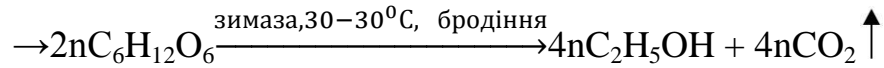
Етанол (96 % (ДФУ))

Етанол безводний (Ethanolum anhydricum) (ДФУ)



Добування. Спиртове бродіння крохмалевмісної сировини:





У процесі отримання побічними продуктами можуть бути кислота пірвіноградна, ацетальдегід, гліцерин, сивушні масла. Для очищення від домішок етиловий спирт переганяють.

Властивості. Безбарвна, прозора, легка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою, метиленхлоридом, ефіром, хлороформом, ацетоном і гліцерином. Горить блідо-голубим бездимним полум'ям. Кипить за температури близько 351 К.

Ідентифікація: За допомогою фізичних констант (температури кипіння, відносної густини), методом ІЧ-спектроскопії та за результатами хімічних реакцій:

1. Під час окиснення етанолу калій перманганатом у присутності розведеної сульфатної кислоти утворюється ацетальдегід, який має характерний запах. Якщо пробірку з реакційною сумішшю накрити фільтрувальним папером, змоченим розчином натрій нітропрусиду і піперазину гідрату, на папері з'являється інтенсивне блакитне забарвлення (реакція на ацетальдегід).

2. Йодоформна проба:



Утворюється жовтий осад з характерним запахом.

Випробування на чистоту. Вміст летких домішок визначають методом газової хроматографії.

Кількісне визначення. ДФУ не передбачає кількісного визначення. При необхідності для кількісного визначення етанолу можуть бути використані методи:

1. Встановлення відносної густини і визначення концентрації спирту за допомогою алкоголеметричних таблиць.

2. Хімічний метод – дихроматометрія.

У фармацевтичних засобах АНД рекомендує визначати концентрацію етанолу за відносною густиною або температурними межами перегонки.

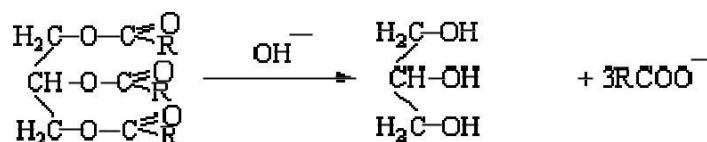
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Зовнішньо як антисептичний і подразнюючий засіб, для розтирань і компресів, а також для виготовлення настоянок, екстрактів та розчинів. Застосовується у вигляді 96%, 90%, 70% і 40% водних розчинів.

Гліцерин (Glycerolum) (ДФУ)

Гліцерин (85 %) (Glycerolum 85 per centum) (ДФУ)

Добування. Омиленням жирів:

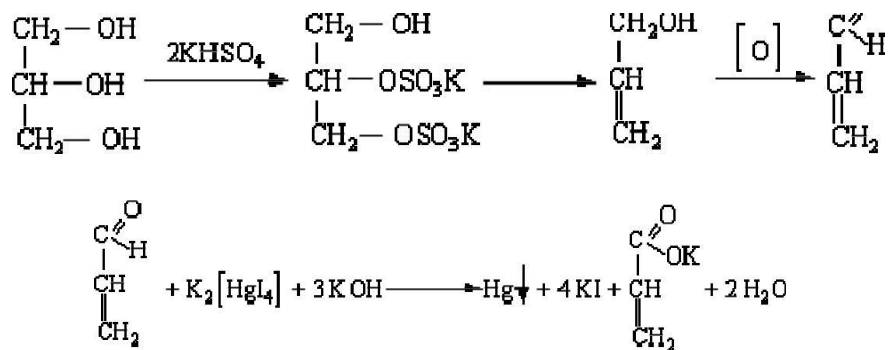


Властивості. Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічна. Змішується з водою і 96%-ним спиртом у будь-яких співвідношеннях. Малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, жирних і ефірних оліях.

Ідентифікація: За допомогою фізико-хімічних методів (рефрактометрія, ІЧ-спектроскопія) та за результатами хімічних реакцій:

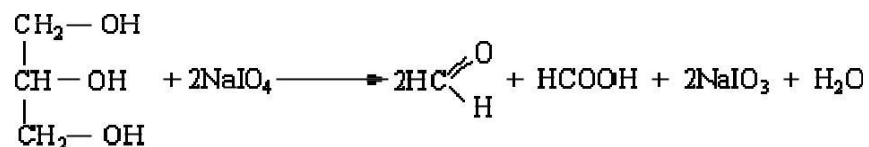
1. Субстанцію змішують з кислотою нітратною і нашаровують розчин калій дихромату; на межі двох шарів рідини утворюється блакитне кільце.

2. При нагріванні гліцерину з водовідбірними речовинами (напр. KHSO_4 , безв. MgSO_4 , H_3BO_3 та ін.) виділяється акролеїн з характерним сильним запахом; визначають за почорнінням фільтрувального паперу, змоченого розчином калій тетраіодомеркурату.

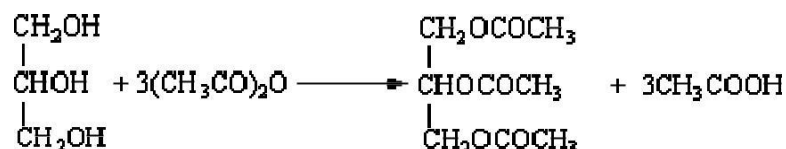


Кількісне визначення.

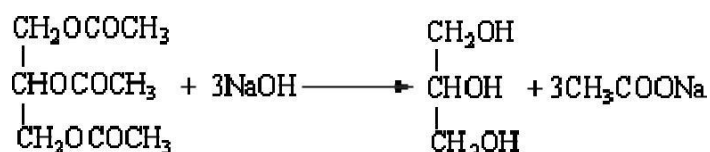
1. Алкаліметрія після окиснення субстанції натрійперіодатом, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$ (ДФУ):



2. Зворотна алкаліметрія після ацетилювання:



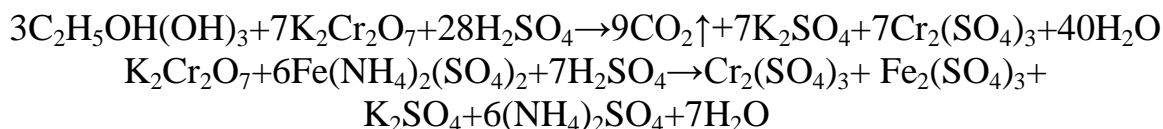
Надлишок оцтового ангідриду гідролізують, оцтову кислоту нейтралізують натрій гідроксидом за фенолфталеїном, після чого кип'ятять з певною кількістю титрованого розчину натрій гідроксиду:



Надлишок натрій гідроксиду, який не прореагував, відтитровують кислотою хлористоводневою до знебарвлення фенолфталеїну, $s = 1/3$.

3. Дихроматометрія, зворотне титрування, індикатор – фенілантранілова кислота

Надлишок калій дихромату відтитровують розчином ферум(II) амоній сульфату (сіллю Мора):



Застосування. Основа для мазей і розчинів. Безводний гліцерин може викликати опіки.

3. Лікарські речовини – похідні альдегідів і карбонових кислот аліфатичного ряду

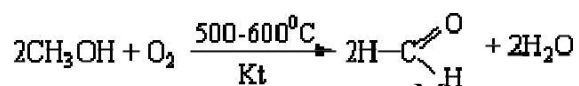
Альдегіди – це клас сполук, які містять альдегідну групу. Мають високу реакційну здатність. Для них характерні реакції окиснення, відновлення, приєднання, заміщення, полімеризації.

До лікарських засобів цієї групи належать розчин формальдегіду, гексаметилентетрамін, хлоралгідрат.

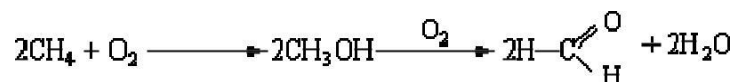
Формальдегіду розчин (35 %) *Formaldehydi solutio (35 per centum)* (ДФУ)

Добування:

1. Окисненням метанолу:



2. Окисненням метану за методом Медведєва:

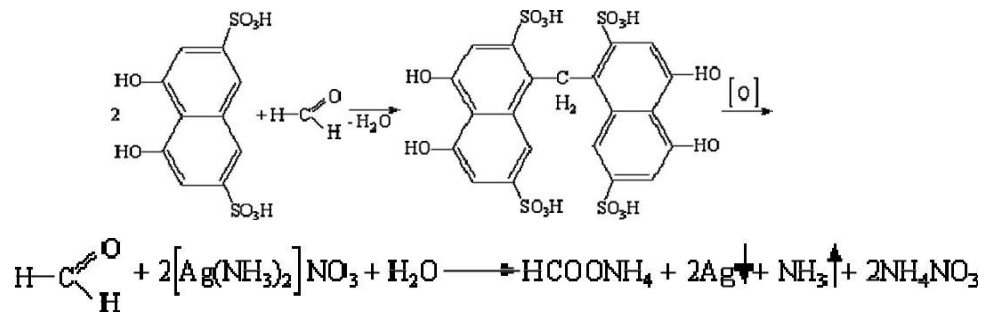


Властивості. Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96% спиртом. При зберіганні може каламутніти, за рахунок полімеризації з утворенням параформу. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор – метиловий спирт (до 15%).

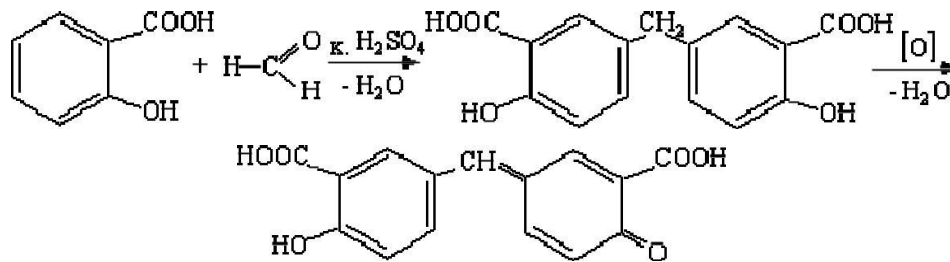
Ідентифікація:

1. Під час взаємодії із натрієвою сіллю хромотропової кислоти у присутності концентрованої сульфатної кислоти утворюється фіолетово-синє або фіолетово-червоне забарвлення:

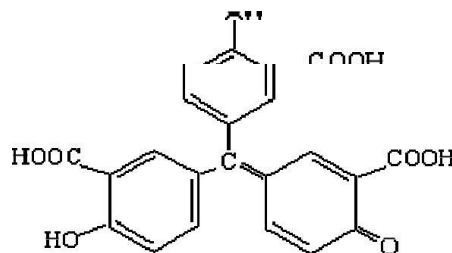
2. Реакція "срібного дзеркала":



3. Нефармакопейна реакція – реакція з саліциловою кислотою у присутності концентрованої сульфатної кислоти – з'являється червоне забарвлення:



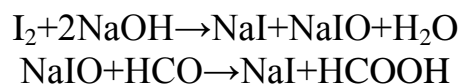
Деякі автори наводять таку структуру ауринового барвника:



Кількісне визначення.

1. Йодометрія в лужному середовищі, зворотнетитрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$ (ДФУ):

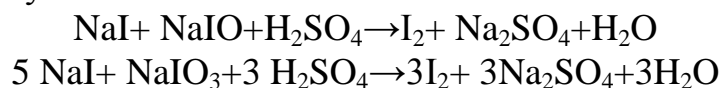
Кислота йодидна, яка утворюється в результаті реакції, може відновлювати мурашину кислоту до формальдегіду, тому окиснення формальдегіду розчином йоду проводять у лужному середовищі:



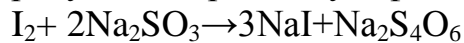
Паралельно може відбуватися реакція диспропорціонування:



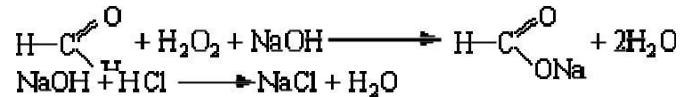
Після завершення реакції окиснення до реакційної суміші додають сульфатну кислоту:



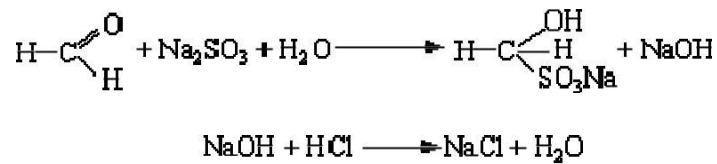
Надлишок йоду відтитрують натрій тіосульфатом:



2. Зворотна алкаліметрія після окиснення субстанції гідроген пероксидом у лужному середовищі, індикатор – фенолфталеїн. Надлишок натрій гідроксиду відтитрують хлористоводневою кислотою до знебарвлення, $s = 1$:



3. Ацидиметрія, пряме титрування за замісником після взаємодії з натрій сульфідом, $s = 1$:



Метод прийнятий АНД для кількісного визначення формальдегіду в препараті "Формідрон".

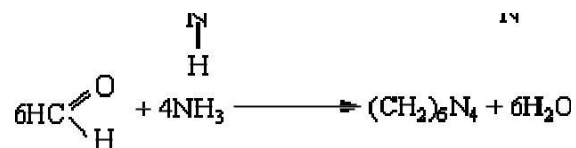
4. Рефрактометрія (для розведених водних розчинів).

Зберігання. У добре закупорених склянках, в захищеному від світла місці, при температурі від 15 до 25 °С.

Застосування. Антисептичний, дезінфікуючий і дезодоруючий засіб, консервант для біологічного матеріалу. Фунгіцидні властивості використовуються для захисту насіння. *Є протоплазматичною отрутою!*

Гексаметилентетрамін (Hexamethylenetetraminum) Уротропін

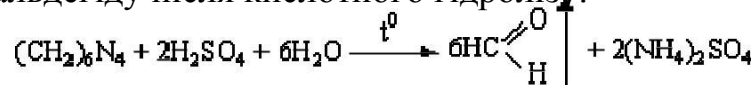
Добування. Взаємодією розчину формальдегіду з аміаком:



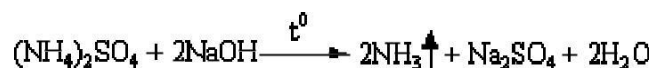
Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. Під час нагрівання сублімується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легкорозчинний у воді та спирті, розчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

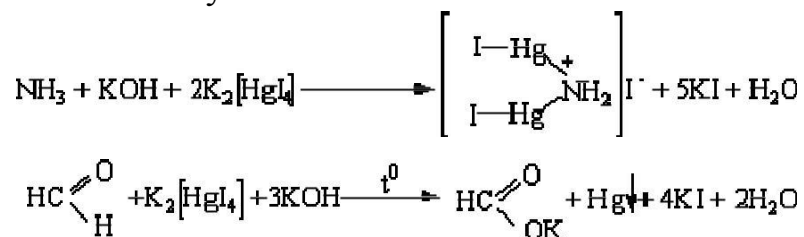


При наступному додаванні натрій гідроксиду виділяється аміак:



Випробування на чистоту:

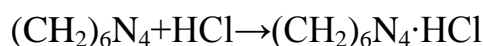
Параформ і солі амонію визначають нагріванням з розчином калій тетраіодомеркурату (реактивом Несслера) – не повинні з’являтися жовте забарвлення або каламуть:



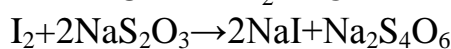
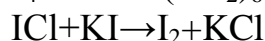
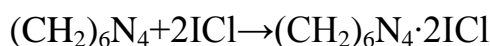
Кількісне визначення:

1. Зворотна ацидиметрія – основне зворотне титрування, індикатор – метиловий червоний, $s = 1/2$

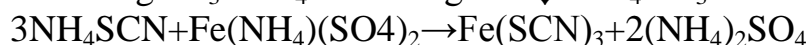
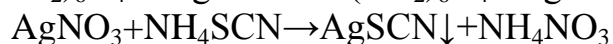
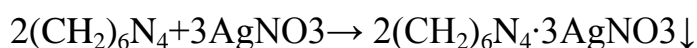
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор змішаний – метиловий оранжевий і метиленовий синій, $s = 1$:



3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



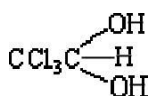
4. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор – ферум(III)-амоній сульфат, $s = 2/3$:



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний засіб, застосовується перорально та інтравенозно при інфекціях сечовивідних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

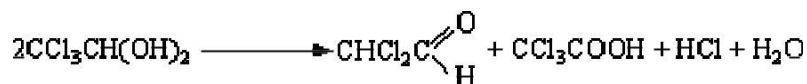
Хлоралгідрат (Chloralum hydratum)



1,1-Дигідрокси-2,2,2-трихлоретан

Добування. Електрохімічним окисненням етилового спирту в присутності натрій або калій хлоридів.

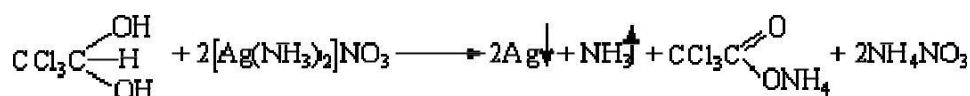
Властивості. Безбарвні прозорі кристали або дрібнокристалічний порошок з характерним різким запахом і ледь гіркуватим своєрідним смаком. Гігроскопічний при підвищеній вологості; на повітрі повільно випаровується. Дуже легко розчинний у воді, спирті та ефірі. Під дією світла повільно розкладається:



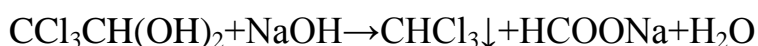
Відсутність продуктів розкладання контролюють перевіркою кислотності.

Ідентифікація:

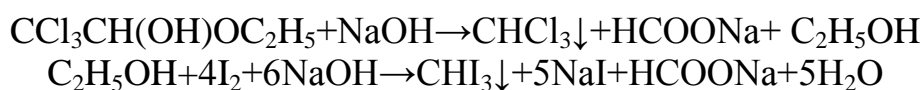
1. Реакція «срібного дзеркала»:



2. Утворення хлороформу при взаємодії з натрію гідроксидом:

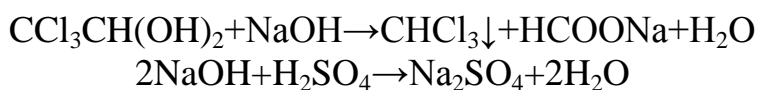


Випробування чистоту. Хлоралкоголят (трихлорнапівацеталь) – проміжний продукт – визначають за реакцією утворення йодоформу після гідролізу:

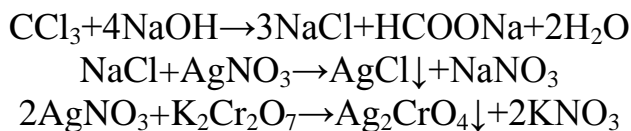


Кількісне визначення:

1. Кисотно-основне зворотне титрування, $s = 1$. До наважки субстанції додають розчин натрій гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином сульфатної кислоти:



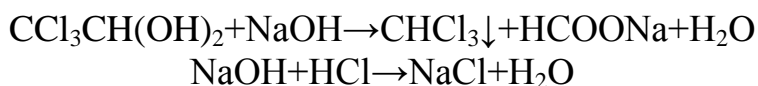
Хлороформ може також прореагувати з розчином натрій гідроксиду з утворенням натрій хлориду, який визначають аргентометрично за методом Мора:



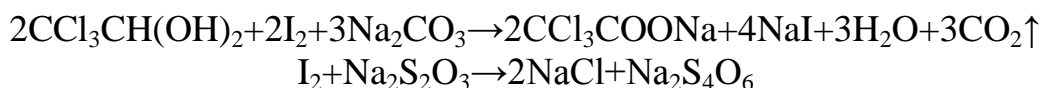
Об'єм титранту знаходять за різницею об'ємів:

$$[(V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} - V_{\text{H}_2\text{SO}_4} \cdot K_{\text{H}_2\text{SO}_4}) - V_{\text{AgNO}_3} \cdot V_{\text{AgNO}_3}]$$

2. Алкаліметрія, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:



3. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла, у прохолодному місці. **Застосування.** Заспокійливий, снодійний та анальгезуючий засіб; у великих дозах, близьких до токсичних, має наркотичні властивості. Використовується при психічних захворюваннях і для усунення судом.

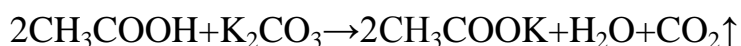
4. Лікарські речовини – похідні карбонових кислот аліфатичного ряду

Карбонові кислоти характеризуються наявністю в їх молекулах карбоксильної групи. До загальних властивостей сполук цього класу належать: здатність реагувати з лугами, утворювати осаді з солями важких металів, вступати в реакції естерифікації зі спиртами та ін.

У вільному стані аліфатичні карбонові кислоти в лікарській практиці, як правило, не використовуються через подразнюючу дію. У більшості випадків у медицині застосовуються їх солі: калію ацетат, кальцію лактат і глюконат, натрію цитрат та ін.

Калію ацетат (Kalii acetat) (ДФУ) CH_3COOK

Добування. Нейтралізацією оцтової кислоти калій карбонатом:

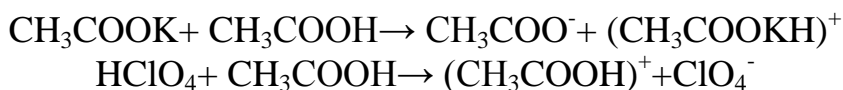


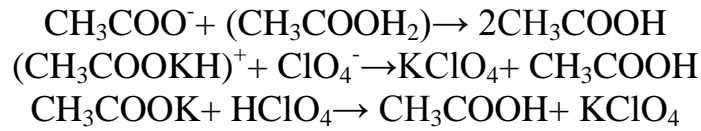
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Зарахунок гігроскопічності розпливається на повітрі. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96% спирті.

Ідентифікація. Субстанція дає реакції на йони Калію і ацетати.

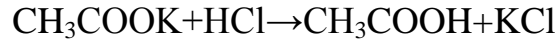
Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, індикатор – нафтолбензеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:





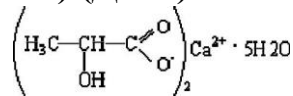
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – тропеолін-00 (інтервал переходу 1,3-3,2), $s = 1$:



Зберігання. У закупореній тарі, яка захищає від дії вологи.

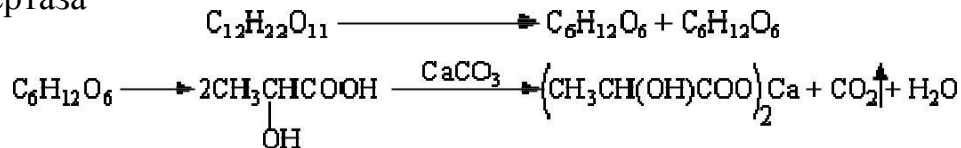
Застосування. Джерело йонів калію (при гіпокаліємії). Діуретичний засіб при набряках, пов'язаних з порушенням кровообігу.

Кальцію лактат пентагідрат (Calcii lactate pentahydricus) (ДФУ)



Добування. Молочнокисле бродіння цукру в присутності кальцій карбонату:

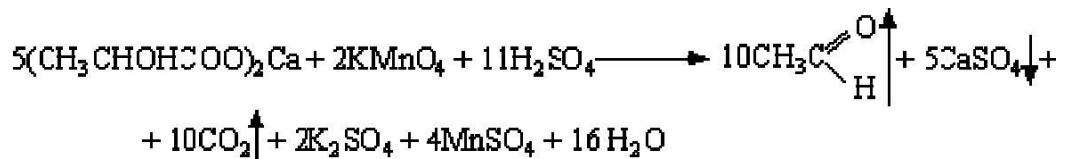
інвертаза



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

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на йони Кальцію і лактати.
2. Реакція на лактати (не за ДФУ):



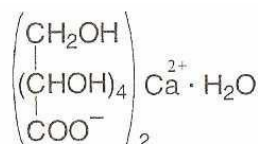
Розчин калій перманганату знебарвлюється, утворюється оцтовий альдегід з характерним фруктовим запахом.

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування у присутності розчину натрій гідроксиду, індикатор – кислота кальконкарбонова, $s = 1$.

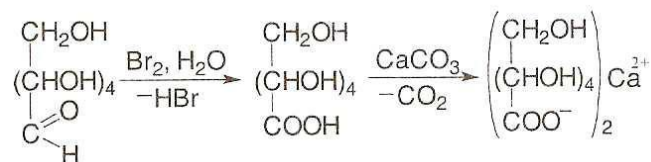
Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Джерело йонів Кальцію. Антиалергічний засіб, антидот при отруєнні солями важких металів.

Кальцію глюконат (Calcii gluconas) (ДФУ)



Добування. Електрохімічне окиснення глюкози в присутності крейди та бромю:



Властивості. Кристалічний або гранульований порошок білого кольору. Помірнорозчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді.

Ідентифікація:

1. Методом тонкошарової хроматографії.
2. Субстанція дає реакції на йони Кальцію.
3. Нефармакопейна реакція – з розчином ферум(III) хлориду утворює ясно-зелене забарвлення (реакція на глюконат-йони).

Випробування на чистоту. Сахарозу і відновлювані цукривиявляють за допомогою розчину мідно-тартратного реактиву. Не повинен утворюватися червоний осад.

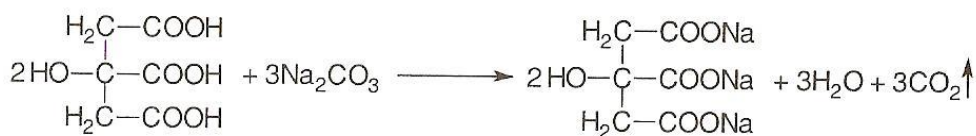
Кількісне визначення. Комплексонометрія (аналогічно до кальцій хлориду); $s=1$.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. За фармакологічними властивостями є аналогом кальцію хлориду (антиалергічний і кровоспинний засіб). Може використовуватися для ін'єкцій.

Натрію цитрат (Natrii citras) (ДФУ)

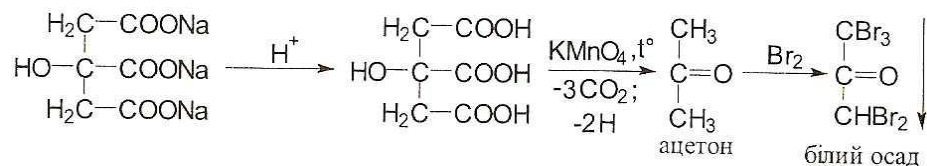
Добування. Взаємодією цитринової (лимонної) кислоти з натрій карбонатом:



Властивості. Кристалічний порошок або гранульовані кристали білого кольору, злегка розпливаються на вологому повітрі. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на йони Натрію і цитрати.
2. Нефармакопейна реакція – утворення пентабромацетону:

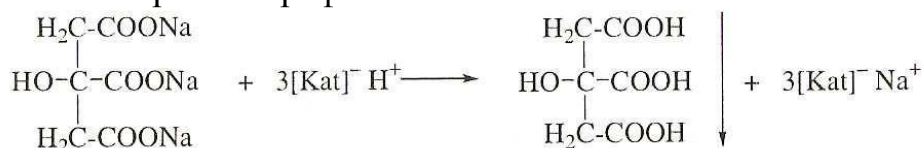


Кількісне визначення:

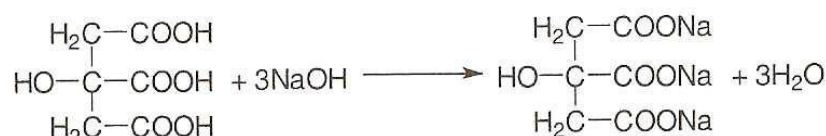
1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн, $s = 1/3$:



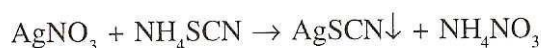
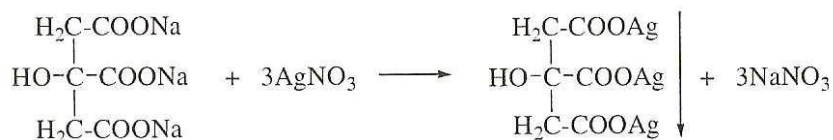
2. Іонообмінна хроматографія:



Цитринову кислоту, яка утворилася, нейтралізують натрій гідроксидом, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/3$:



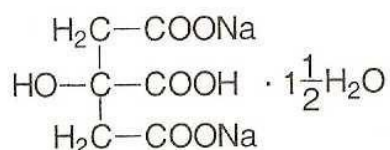
3. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда; $s = 1$



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Консервант донорської крові (запобігає зсіданню і створює службний резерв крові).

Натрію гідроцитрат (Natrii hydrocitratis pro injectionibus)

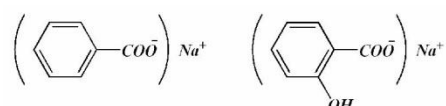


Аналізують і застосовують аналогічно натрію цитрату.

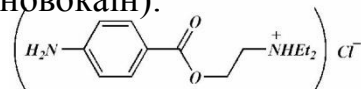
Методи аналізу органічних лікарських препаратів відрізняються від методів аналізу неорганічних лікарських препаратів і мають свої

особливості. На відміну від неорганічних, більшість органічних сполук не є електролітами, тому реакції іонного типу не застосовують. Винятком є:

а) солі органічних кислот:



б) солі, утворені органічними основами та мінеральними кислотами, які дисоціюють на іони (новокаїн):

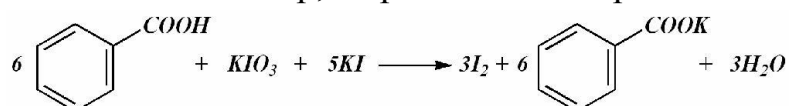


Особливістю органічних лікарських препаратів є наявність в їх молекулах функціональних груп – реакційно-здатних атомів або груп атомів. Визначення функціональних груп можливе за допомогою хімічних реакцій, і таким чином можлива ідентифікація органічних сполук.

Карбоксильна група. Лікарські речовини з групи карбонових кислот можуть бути аліфатичної, ароматичної і гетероциклічної будови. Підтвердити карбоксильну групу в молекулах кислот можна наступними реакціями:

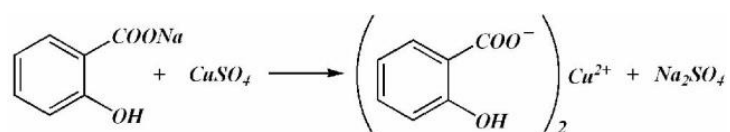
1) *реакція середовища (лакмус або інший індикатор)*; водні або водно-спиртові розчини карбонових кислот мають кислу реакцію на лакмус або інший відповідний індикатор;

2) *реакція з розчинами йодату та йодиду калію*; при дії на карбонові кислоти суміш розчинів йодату та йодиду калію виділяється йод, який забарвлює розчин в жовтий колір, а при додаванні крохмалю – в синій:

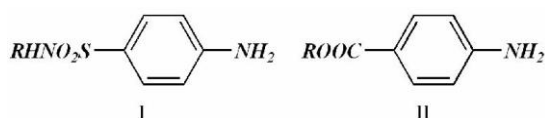


3) *утворення естерів*; невелику кількість кислоти або її солі розчиняють у воді, додають еквівалентну кількість концентрованої сульфатної кислоти та декілька крапель етанолу: при нагріванні відчувається фруктовий запах естеру;

4) *реакція з солями важких металів (CuSO₄, CoCl₂, FeCl₃ та ін.)*; карбонові кислоти та їх солі з розчинами солей важких металів утворюють забарвлені розчини або осаді (в даному випадку зелене забарвлення):

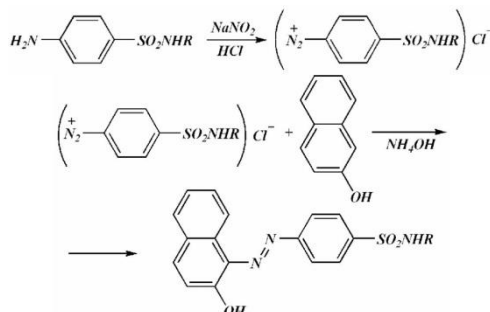


Ароматична аміногрупа зустрічається досить часто в молекулах лікарських речовин. Наприклад, в молекулах сульфаніламідних препаратів (I), естерах *n*-амінобензоатної кислоти – групі місцевих анестетиків (II):



Наявність аміногрупи в ароматичних сполуках доводиться наступними реакціями:

1) *реакція утворення азобарвників*; ароматичні аміни у кислому середовищі під дією натрій нітриту легко утворюють безбарвні або блідо-жовтого кольору солі діазонію (перша реакція), які при сполученні з фенолами у лужному середовищі утворюють азобарвники (друга реакція):



Ця реакція є груповою, бо азобарвники бувають дуже близькими за кольором, незалежно від будови ароматичного аміну.

2) *Реакція конденсації з альдегідами*. Лікарські речовини, які мають первиннуароматичну аміногрупу, реагують з альдегідами в кислому середовищі з утворенням забарвлених продуктів конденсації (основи Шиффа або азометини).

3) *Реакції окиснення*. Деякі первинні аміни ароматичного ряду легко окиснюються з утворенням забарвлених продуктів окиснення. В якості окисників використовують хлорамін, дихромат калію, хлорне вапно:

Альдегідна група. Лікарські препарати, які містять альдегідну групу: формалін, хлоральгідрат, глюкоза, цитраль та ін.

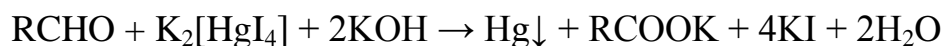
Для ідентифікації цих сполук за альдегідною групою користуються властивістю альдегідної групи легко окиснюватись (проявляти відновні властивості).

Користуються такими реакціями:

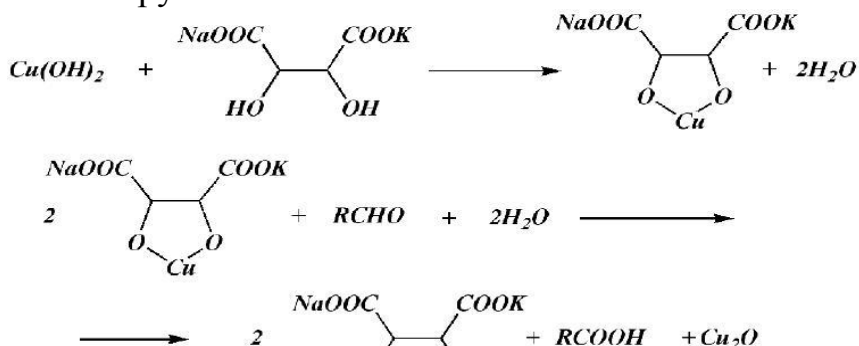
1) відновлення аргентуму з аміачного розчину аргентум нітрату (утворення срібного дзеркала):



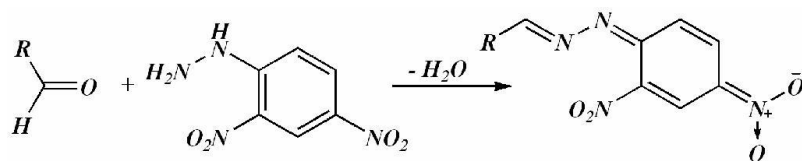
2) реакція з реактивом Неслера:



3) реакція з реактивом Фелінга; до розчину препарату додають розчин Фелінга та нагрівають; поступово випадає осад купрум (I) оксиду червоного кольору:



4) реакція із 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням продуктів, забарвлених у вишнево-червоний колір:



5. Експериментальна частина

Обладнання і реактиви: штатив з пробірками, етиловий спирт, формальдегід, уротропін, глютамінова кислота, димедрол, нітрогліцерин, саліцилова кислота.

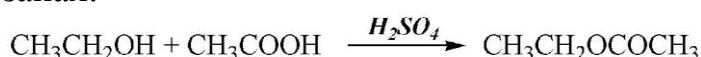
1. Визначення етилового спирту

1.1. Утворення йодоформу при взаємодії *етилового спирту* з розчином йоду у лужному середовищі:



Реакція недостатньо специфічна для *етилового спирту*, її дають сполуки, які мають в молекулі етоксильну ($-\text{OC}_2\text{H}_5$), ацетогрупу ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$) та α -гідроксиетильну ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$) групу, наприклад, ацетон, молочна кислота та ін.

1.2. Реакція утворення естерів при взаємодії *етилового спирту* з кислотами; при взаємодії спирту з льодяною оцтовою кислотою в присутності концентрованої сульфатної кислоти утворюється естер, який має своєрідний запах:

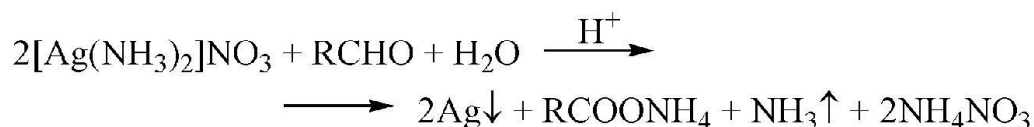


1.3. Окиснення *етилового спирту* біхроматом калію у присутності сульфатної кислоти з утворення оцтового альдегіду, який має запах свіжих яблук:



2. Визначення формальдегіду

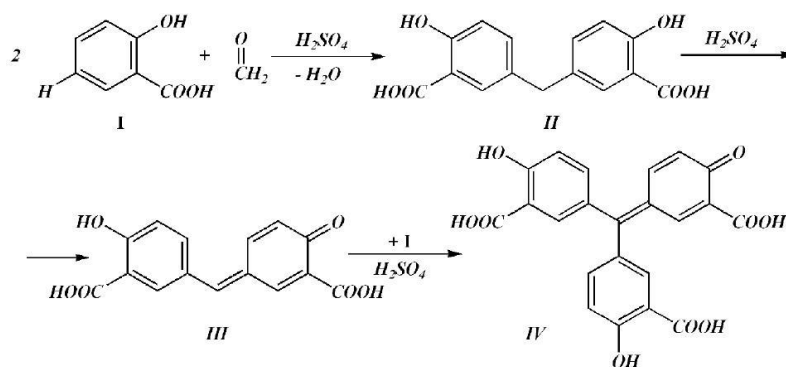
2.1. Реакція *формальдегіду* з аміачним розчином аргентум нітрату. При додаванні до аміачного розчину аргентум нітрату розчину альдегіду і подальшому нагріванні на стінках посудини утворюється наліт відновленого срібла (у вигляді дзеркала):



2.2. Реакція *формальдегіду* з реактивом Фелінга; до розчину досліджуваного альдегіду додають реактив Фелінга та нагрівають, при цьому поступово випадає осад купрум (I) оксиду цегляно-червоного кольору.

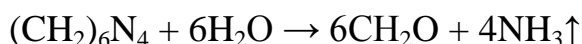
2.3. Реакція *формальдегіду* з реактивом Несслера у лужному середовищі; випадає осад – відновлена ртуть темного кольору.

2.4. Реакція *формальдегіду* з саліциловою кислотою. На першій стадії реакції концентрована сульфатна кислота відіграє роль водовідбираючого засобу, внаслідок чого відбувається конденсація фенолу з *формальдегідом* з утворенням метилен-бісаліцилової кислоти (II), яка окиснюється сульфатною кислотою до хіноїдної структури (III). Остання вступає в реакцію з залишками кислоти (I), утворюючи ауриновий барвник (IV):

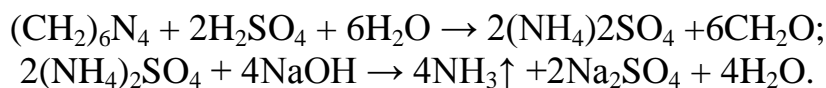


3. Визначення уротропіну

3.1. При нагріванні водного розчину *уротропіну* утворюються формальдегід та амоніак:



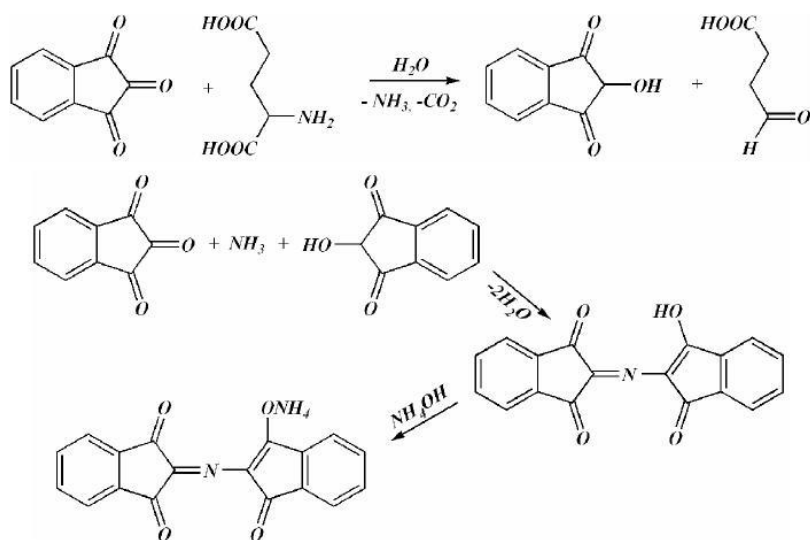
3.2. У кислому середовищі *уротропін* розкладається з виділенням формальдегіду. При додаванні розчину лугу відчувається запах амоніаку:



3.3. При нагріванні *уротропіну* з саліциловою кислотою у присутності концентрованої сульфатної кислоти виникає фіолетово-червоне забарвлення. Причиною тому є виділення формальдегіду, який з саліциловою кислотою у присутності сульфатної кислоти утворює ауриновий барвник.

4. Визначення глютамінової кислоти

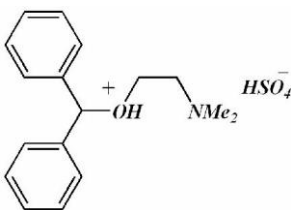
4.1. Взаємодія з 1*H*-інден-1,2,3-трионом. *Глютамінова кислота(ГК)* під дією 1*H*-інден-1,2,3-триону окиснюється та розпадається на альдегід, діоксид карбону та аміак. Амоніак, який виділився, конденсується з другою молекулою 1*H*-інден-1,2,3-триону та з продуктом його відновлення – 2- гідрокси-1*H*-інден-1,3-(2*H*)-діоном:



4.2. Взаємодія ГК з купрум (II) сульфатом у лужному середовищі утворює забарвлений мідний комплекс.

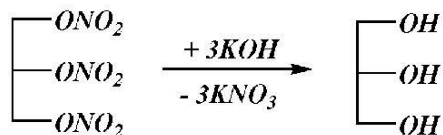
5. Визначення димедролу

5.1 При взаємодії *димедролу* з концентрованою сульфатною кислотою утворюються оксонієва сіль від жовтого до цегляно-червоного кольору (при додаванні води забарвлення зникає, що пов'язано з розкладом оксонієвої солі):

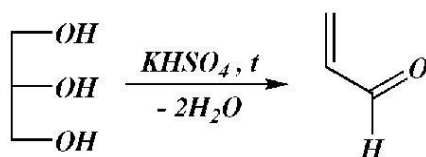


6. Визначення нітрогліцерину

4.3. При гідролізі *нітрогліцерину* у присутності луку утворюються гліцерин та сіль нітратної кислоти:



Якщо до продуктів реакції додати гідросульфат калію та нагріти до 180°C , з'явиться запах акролеїну (реакція на гліцерин):



Залишок нітратної кислоти визначають дією розчину дифеніламіну в сульфатній кислоті, при цьому суміш забарвлюється в інтенсивно синій колір.

7. Визначення саліцилової кислоти

4.4. При нагріванні *саліцилової кислоти* виділяється карбон(IV) оксид, та утворюється фенол.

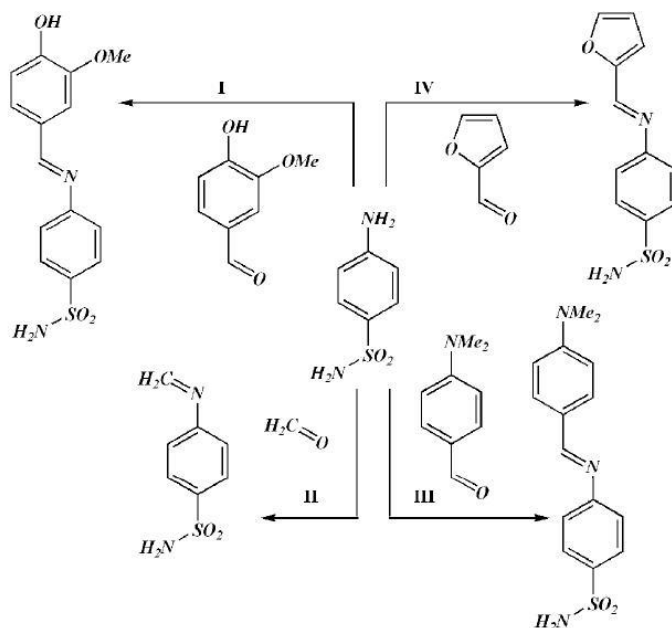
4.5. Взаємодія з реактивом Марки (розчин формальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті) – утворюється червоне забарвлення, яке пов'язане з утворення ауринового барвника.

8. Визначення сульфаніламідів

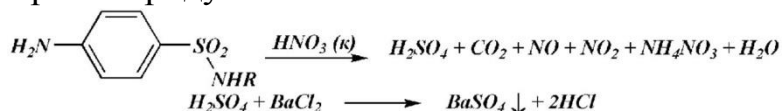
4.8.1. Реакція діазотування *сульфаніламідів* (натрій нітрит та хлоридна кислота) та реакція азосполучення з фенолами (β -нафтол) у лужному середовищі призводить до утворення азобарвника. Цю реакцію також можна проводити зі сульфаніламидами, в яких аміногрупа заміщена (стрептоцид розчинний, фталазол, фтазин), але спочатку проводять гідроліз (нагрівають у розведеній хлоридній кислоті).

4.8.2. Реакція конденсації з альдегідами у кислому середовищі – відбувається утворення забарвлених основ Шиффа.

Забарвлення основ Шиффа залежить від вихідного альдегіду. Так у випадку (I) – жовте; (II) – жовто-оранжеве, або рожеве; (III) – жовте, або оранжеве; (IV) – червоне, або малинове забарвлення:



8.3. Реакції за сульфогрупою. Для відкриття сульфогрупи органічну частину молекули окиснюють концентрованою нітратною кислотою. При цьому сульфогрупа переходить у сульфатну групу, яку виявляють за допомогою барій хлориду:



8.4. Взаємодія *сульфаніламідів* з солями тяжких металів. В цих реакціях утворюються забарвлені внутрішньокмплесні сполуки. У якості солей важких металів застосовують солі феруму (III), кобальту (II), купрум (II)

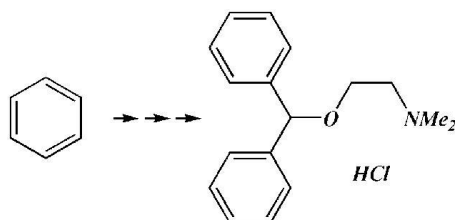
та інші. Типовим реагентом для визначення сульфаніламідів є розчин купрум (II) сульфату.

При взаємодії *сульфадиметоксину* з розчином кобальт (II) хлориду утворюється яскраво-рожевий з ліловим відтінком аморфний осад, що відрізняє препарат від інших.

Специфічною є реакція *сульфадимезину* з розчином купрум (II) сульфату. В результаті реакції випадає осад жовтувато-зеленуватого кольору, який дуже швидко переходить у коричневий.

Контрольні запитання

1. Як впливає на фізіологічну активність спирту: довжина вуглецевого ланцюга, положення гідроксилу в молекулі, наявність ненасиченого зв'язку в молекулі, введення галогенів у молекулу?
2. Які вимоги до зберігання формаліну?
3. Як впливає карбоксильна група на фізіологічну активність речовин?
4. Напишіть рівняння реакцій, що описують синтез димедролу з бензену:



5. Якими фізико-хімічними методами можна проводити кількісне визначення фенолів?
6. Які переваги мають сульфаніламідні препарати пролонгованої дії у порівнянні з сульфаніламидами короткої дії?

Методичні вказівки і інструкція до виконання лабораторної роботи №3

Методи контролю якості лікарського засобу

Лабораторна робота № 3.1

Аскорбінова кислота, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл

1. Опис. Прозорий жовтуватий розчин. За зовнішнім виглядом має відповідати вимогам ДФУ, ст. «Лікарські засоби парентерального застосування».

2. Ідентифікація.

2.1. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ. 2.2.27.

0,5 мл препарату поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину *водою* до позначки і перемішують (випробуваний розчин).

На лінію старту скляної хроматографічної пластинки «Silica gel 60 F 254» виробництва фірми «Merck», розміром 5*20 см з товщиною шару 0,25 мм, наносять 2мкл (10 мкг кислоти аскорбінової) випробуваного розчину та 2 мкл (10 мкг) розчину порівняння 1. Пластинку сушать на повітрі, потім поміщають у камеру із сумішшю розчинників *96% спирт, вода (120:20)* і хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників пройде до кінця пластинки, пластинку виймають з камери, висушують на повітрі та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

На хроматограмі випробуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні плями розчину порівняння 1 на хроматографі, відповідна їй за розміром.

Примітки.1. Приготування розчину порівняння 1.0,05 г кислоти аскорбінової (ФСЗ ДФУ) поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють у 7 мл *води*, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують. Розчин використовують свіжо приготованим.

2.2. 0,5 мл препарату поміщають у пробірку, додають 0,2 мл *кислоти азотної розведеної Р* і 0,2 мл *розчину срібла нітрату Р*, утворюється сірий осад.

2.3. Натрій.

5 мл препарату випарюють на водяній бані.

Одержаний осад дає реакцію на натрій (ДФУ (N), 2.3.1)

2.4. Натрію метабісульфіт.

До 5 мл препарату додають 0,4 мл *розчину калію йодиду, йодованого розчину Р*; розчин безбарвний і дає реакцію на сульфати.

2.5. Динатрію едетат.

До 1 мл розчину ферум (II) сульфату додають 1 мл розчину ксиленолового оранжевого. Розчин набуває червоного забарвлення. Додають 1,0 мл *0,1 М розчину кислоти хлористоводневої* на 2 мл препарату, забарвлення розчину переходить у жовте.

Примітки.1. Приготування розчину заліза(II) сульфату. 0,01 г *ферум (II) сульфату* розчиняють у 100 мл *води*. Розчин використовують свіжо приготованим.

2. Приготування розчину ксиленолового оранжевого. 0,1 г ксиленолового оранжевого розчиняють у 10 мл води. Розчин використовують свіжо приготованим.

3. Прозорість. Має бути прозорим (ДФУ, 2.2.1).

4. Ступінь забарвлення. Має бути забарвлений не більш інтенсивно, як еталон Y3 (ДФУ, 2.2.2. метод II).

5. рН. Від 6,0 до 7,0 (ДФУ, 2.2.3)

6. Кислота щавлева.

До 2,5 мл препарату додають 2,5 мл води, 1 мл кислоти оцтової розведеної Р і 0,5 мл розчину кальцію хлориду Р та витримують 1 годину (випробовуваний розчин).

Опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію розчину порівняння 2 (не більше 0,3 %).

Примітка.1. Приготування розчину порівняння 2. 0,07 г кислоти щавлевої Р поміщають у мірну колбу місткістю 500 мл, розчиняють у 300 мл води, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

До 5 мл одержаного розчину додають 1 мл кислоти оцтової розведеної Р і 0,5 мл розчину кальцію хлориду Р та витримують 1 годину. Розчин використовують свіжоприготованим.

7. Об'єм, що витрачається. Не менше 2,0 мл (ДФУ, 2.9.17).

8. Стерильність. Має бути стерильним.

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.1.

Випробування на стерильність методом мембранної фільтрації з використанням фільтраційної системи закритого типу Sterilest.

Вміст 20 контейнерів пропускають через 2 мембранних фільтра типу НА, попередньо змочених стерильним розчином 9 г/л натрію хлориду.

Кожний мембранний фільтр відмивають трьома порціями по 100 мл стерильним розчином 9 г/л натрію хлориду.

Після відмивки в одну ємність вносять 100 мл тіогліколевого середовища, в другу 100 мл соєво-казеїнового середовища.

Посіви інкубують не менше 14 діб.

Посіви на тіогліколовому середовищі інкубують при температурі від 30 до 35 °С.

Посіви на соєво-казеїновому середовищі інкубують при температурі від 20 до 25 °С.

9. Бактеріальні ендотоксини. Випробування проводять відповідно ДФУ, 2.6.14.

Гранична концентрація ендотоксинів - менше 120 МО (мл).

Випробування проводять методом гел-тромб тесту (граничний тест-метод). Максимально допустиме розведення 1:960 при використанні ЛАЛ-реактиву з чутливістю 0,125 МО/мл, або – 1:920 при використанні ЛАЛ-реактиву з чутливістю 0,06 МО/мл, або 163840 при використанні ЛАЛ-реактиву з чутливістю 0,03 МО/мл.

10. Аномальна токсичність. Випробування проводять відповідно до ДФУ, 2.6.9.

До 1,5 мл препарату додають 1,5 мл *води для ін'єкцій Р* (розведення в 2 рази), розчин відповідає вмісту 25 мг кислоти аскорбінової в 0,5 мл (випробовуваний розчин).

Тест-доза: 0,5 мл випробовуваного розчину на 1 мишу. Вводити внутрішньо-венно протягом 30 с, термін спостереження 24 год.

11. Механічні включення: невидимі частки. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.19, метод І.

Для часток розміром >10 мкм: середня кількість – не більш 6000 в ампулі. Для часток розміром >25 мкм: середня кількість - не більше 600 в ампулі.

12. Механічні включення: видимі частки. Випробування проводять, відповідно до вимог ДФУ, 2.9.20.

Розчин має бути практично вільним від часток.

13. Кількісне визначення.

2,0 мл препарату поміщають у конічну колбу, додають 6 мл *води*, 0,25 мл розчину 30 г/л *формальдегіду*, 4 мл суміші: кислота *хлористоводнева розведена – вода* (1:3), 0,5 мл розчину 10 г/л *калію йодиду*, 2 мл *розчину крохмалю, вільного від йодидів* і титрують 0,0167 М *розчином калію йодату* до появи стійкого світло-синього забарвлення.

1 мл 0,0167 М *розчину калію йодату* відповідає 8,81 мг кислоти аскорбінової.

Вміст кислоти аскорбінової в 1 мл препарату має бути від 95,0 мг до 105,0 мг.

Примітка: Реактиви, титровані розчини і живильні середовища, наведені в цих методах контролю якості лікарського засобу, описані у відповідних розділах ДФУ.

Лабораторна робота № 3.2

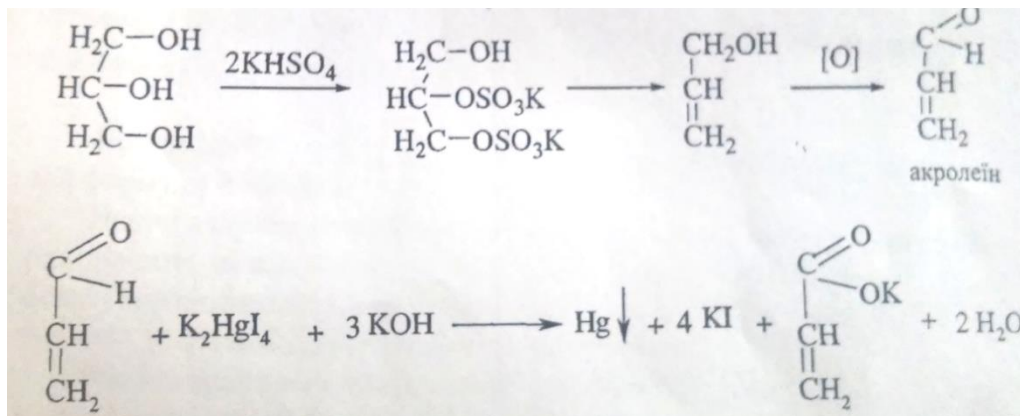
Гліцерин

Властивості. Сироподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічна. Змішується з водою і 96 % спиртом, мало розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, жирних і ефірних оліях.

Ідентифікація: Підтверджують за допомогою фізико-хімічних методів (показник заломлення, ІЧ-спектроскопія) та за результатами хімічних реакцій:

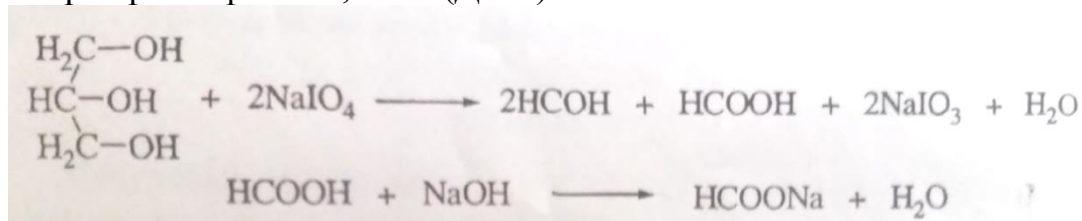
1. Субстанцію змішують з нітратною кислотою і нашаровують розчин калію дихромату; на межі двох шарів рідини утворюється блакитне кільце.

2. При нагріванні гліцерину з водовідбірними речовинами (напр. KHSO_4 , безв. MgSO_4 , H_3BO_3 та ін.) виділяється акролеїн з характерним сильним запахом; визначають за почорнінням фільтрувального паперу, змоченого розчином калій тетраїодомеркурату.

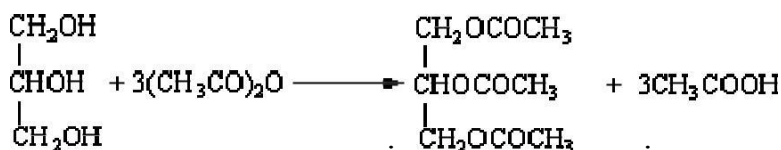


Кількісне визначення.

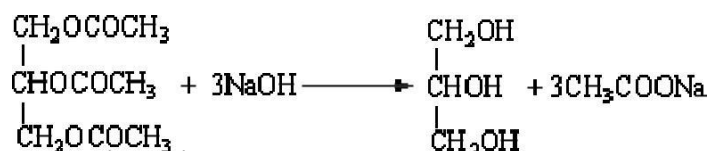
1. Алкаліметрія після окиснення субстанції натрію періодатом, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$ (ДФУ):



2. Зворотна алкаліметрія після ацетилювання:



Надлишок оцтового ангідриду гідролізують; оцтову кислоту нейтралізують натрій гідроксидом за фенолфталеїном; після чого кип'ятять з певною кількістю титрованого розчину натрій гідроксиду:



Надлишок натрій гідроксиду, який не прореагував, відтитровують кислотою хлористоводневою до знебарвлення фенолфталеїну, $s = 1/3$.

Лабораторна робота № 3.3

Мукалтин

Ідентифікація.

1. 0.6 г порошку розтертих таблеток поміщають у склянку місткістю 100 мл, додають 20 мл води і збовтують протягом 15 хв. До отриманого розчину додають 60 мл 96% спирту і перемішують, утворюються пластівчасті згустки, що випадають в осад при стоянні (мукалтин).

2. Через 30 хв осад фільтрують через скляний фільтр ПОР 16 під вакуумом. Фільтрат випарюють на киплячій водяній бані до об'єму близько 3 мл, залишок переносять у циліндр місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину водою до 5 мл, потім отриманий розчин поміщають у колбу місткістю 25 мл, додають 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р і

нагрівають до кипіння. До отриманого розчину додають 5 мл мідно-тартратного розчину Р і знову нагрівають до кипіння; утворюється цегляно-червоний осад (цукор).

3. 1,2 г порошку розтертих таблеток поміщають у склянку, додають 25 мл 96% спирту, збовтують протягом 5 хв, фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка» у випарну чашку й випарюють на водяній бані насухо. До залишку додають 1 мл ангідриду оцтового і нагрівають на електричній плитці, з'являється рожево-буре забарвлення (цитрати).

Кількісне визначення.

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.2.25

При змішуванні реактивів і випробуваного розчину строго дотримувати порядку, зазначеного в методиці.

Розчин порівняння глюкози. 0.14 г (точна наважка) глюкози, попередньо висушеної при температурі від 100°C до 105°C до постійної маси, поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 60 мл води, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують.

10 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують. Термін придатності розчину 10 діб.

Випробуваний розчин А. 1.0 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у склянку місткістю 100 мл, додають 20 мл води і збовтують до повного розчинення. Потім додають 60 мл 96% спирту і перемішують. Через 30 хв розчин з осадом фільтрують крізь скляний фільтр ПОР 16 (бажано повністю осад на фільтр не переносити). Осад промивають 20 мл суміші 96% спирт – вода (3:1). Осад зі склянки і з фільтру кількісно переносять за допомогою 10 мл розчину хлористоводневої кислоти в колбу місткістю 50 мл і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Вміст колби охолоджують до кімнатної температури, туди ж поміщають невелику смужку паперу конго і додають по краплях розчин 400 г/л натрій гідроксиду до почервоніння паперу, потім додають розчин хлористоводневої кислоти до посиніння паперу, і далі по краплях розчин 100 г/л натрій гідроксиду до почервоніння паперу.

Розчин кількісно, за допомогою 15 мл води переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки, перемішують і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Випробовуваний розчин Б. В плоскодонну колбу місткістю 50 мл поміщають 1 мл випробовуваного розчину А. Додають 1 мл пікринової кислоти та 3 мл розчину 200 г/л натрій карбонату. Колбу поміщають на гарячу водяну баню, витримують протягом 10 хв та охолоджують до кімнатної температури. Вміст колби кількісно переносять за допомогою 15 мл води в мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують.

Випробовуваний розчин В. В плоскодонну колбу місткістю 50 мл поміщають 1 мл розчину порівняння глюкози. Додають 1 мл розчину

пiкринової кислоти та 3 мл розчину 200 г/л натрiй карбонату. Колбу поміщають на гарячу водяну баню, витримують протягом 10 хв та охолоджують до кiмнатної температури. Вміст колби кiлькiсно переносять за допомогою 15 мл води у мiрну колбу мiсткiстю 25 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин. В плоскодонну колбу мiсткiстю 50 мл поміщають 1 мл води дистильованої. Додають 1 мл розчину пiкринової кислоти Р та 3 мл розчину 200 г/л натрiй карбонату. Колбу поміщають на гарячу водяну баню витримують протягом 10 хв та охолоджують до кiмнатної температури. Вміст колби кiлькiсно переносять за допомогою 15 мл води в мiрну колбу мiсткiстю 25 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки та перемішують.

Розчини готують одночасно.

Вимірюють оптичну густину отриманих розчинiв на спектрофотометрi за довжини хвилі 460 нм у кюветі з товщиною шару 1 см.

Вміст нейтральних моноцукрiв (X), в одній таблетці, у перерахуванні на глюкозу, у мiліграмах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot 100}{A_0 \cdot m_1}$$

де:

A_1 – оптична густина випробуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порiвняння глюкози (розчин В);

m_0 – маса наважки СЗ глюкози в розчині порiвняння глюкози, у грамах;

m_1 – маса наважки препарату, в грамах;

b – середня маса таблетки, в грамах;

Вміст нейтральних моноцукрiв в одній таблетці, у перерахуванні на глюкозу, повинен бути від 6.6 мг до 8.1 мг.

Примітка. Приготування розчину хлористоводневої кислоти. 150 мл води поміщають у мiрну колбу мiсткiстю 250 мл, додають 50 мл хлористоводневої кислоти Р та доводять водою до позначки та перемішують. Термін придатності розчину 1 мiс.

Лабораторна робота № 3.4

Меновазин

Ідентифікація.

1. До 1 мл препарату додають 1 мл свіжоприготовленого розчину 10г/л ванiліну у сiрчаній кислоті Р. З'являється малиново-червоне забарвлення.

2. 5 мл препарату випаровують на водяній бані. Залишок розчиняють у 5 мл води і фільтрують. 2 мл одержаного розчину дають характерну реакцію на первинні ароматичні аміни. Інші 2 мл одержаного розчину дають реакцію (а) на хлориди.

3. Залишок на фільтрі, отриманий у попередньому випробуванні, розчиняють в 2 мл 96% спирту, додають 0.1 мл сiрчаної кислоти

розведеної Р та 2 мл розчину хлораміну Р. Залишають на 3 хв, додають 2 мл ефіру Р і збовтують. Ефірний шар забарвлюється в оранжевий колір.

4. До 2 мл препарату додають 5 мл розчину натрій гідроксиду розведеного Р., 5 мл 0.05 М розчину йоду і перемішують. З'являється запах йодоформу й поступово утворюється жовтий осад (етанол).

Кількісне визначення.

Ментол. Визначення проводять методом УФ-спектрофотометрії.

Випробуваний розчин (а). 1 мл препарату доводять 96% спиртом до об'єму 100 мл.

Випробуваний розчин (б). У пробірку поміщають 3 мл розчину 10 г/л метиламінобензальдегіду Р у сірчаній кислоті Р, обережно по стінці пробірки додають 2 мл випробуваного розчину (а) і перемішують скляною паличкою протягом 1 хв.

Розчин порівняння (а). 50.0 мг ФСЗ ментолу поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 60 мл 96 % спирту і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. 5 мл одержаного розчину доводять 96% спиртом до об'єму 100 мл.

Розчин порівняння (б). У пробірку поміщають 3 мл розчину 10г/л диметиламінобензальдегіду Р у сірчаній кислоті Р, обережно по стінці пробірки додають 2 мл розчину порівняння (а) і перемішують скляною паличкою протягом 1 хв.

Через 20 хв вимірюють оптичну густину випробуваного розчину (б) та розчину порівняння (б) при довжині хвилі 545 нм, використовуючи як компенсаційний розчин – суміш 3 мл розчину 10 г/л диметиламінобензальдегіду Р у сірчаній кислоті Р та 2 мл води.

Вміст ментолу в 1 мл препарату (X), у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{A_1 \cdot m_0}{A_0 \cdot 2}.$$

де:

A_0 – оптична густина розчину порівняння (б);

A_1 – оптична густина випробуваного розчину (б);

m_0 – маса наважки ФСЗ ментолу, у міліграмах.

Вміст ментолу ($C_{10}H_{20}O$) в 1 мл препарату має бути від 22.5 мг до 27.5 мг.

Прокаїну гідрохлорид. Визначення проводять методом УФ-спектрофотометрії.

Випробуваний розчин (а). 5 мл препарату поміщають у ділильну лійку місткістю 100 мл додають 20 мл води, 20 мл хлороформу і струшують протягом 3 хв. Хлороформну витяжку фільтрують у мірну колбу місткістю 100 мл через паперовий фільтр з 2г натрій сульфату безводного Р, попередньо змоченого хлороформом. Екстракцію повторюють три рази по 20 мл хлороформу і фільтрують. Хлороформні витяжки об'єднують, фільтр

промивають двічі по 5 мл хлороформу, доводять об'єм розчину хлороформу до мітки та перемішують.

Випробуваний розчин (б). Водний шар, що залишився у ділильній лійці, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 100 мл за допомогою 40 мл води і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. 2 мл одержаного розчину доводять водою до об'єму 100 мл.

Розчин порівняння. 50.0 мг ФСЗ прокаїну гідрохлориду поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 50 мл води і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. 2 мл одержаного розчину доводять водою до об'єму 100 мл.

Вимірюють оптичну густину випробуваного розчину (б) і розчину порівняння за довжини хвилі 290 нм, використовуючи як компенсаційний розчин дистильовану воду.

Вміст прокаїну гідрохлориду в 1 мл препарату (X_2), у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{A_2 \cdot m_0}{A_0 \cdot 5}$$

де:

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

A_2 – оптична густина випробуваного розчину (б);

m_0 – маса наважки ФСЗ прокаїну гідрохлориду, у міліграмах.

Вміст прокаїну гідрохлориду в 1 мл препарату має бути від 9.0 мг до 11.0 мг.

Бензокаїн. Визначення проводять методом УФ-спектрофотометрії.

Випробуваний розчин. 1 мл випробуваного розчину (а) доводять хлороформом до об'єму 25 мл.

Розчин порівняння. 50.0 мг ФСЗ бензокаїну поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл; розчиняють у 50 мл хлороформу і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. 1 мл одержаного розчину доводять хлороформом до об'єму 25 мл. 5 мл одержаного розчину доводять хлороформом до об'єму 25 мл.

Вимірюють оптичну густину випробуваного розчину і розчину порівняння за довжини хвилі 280 нм. Використовуючи як компенсаційний розчин хлороформ.

Вміст бензокаїну в 1 мл препарату (X_3), у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{A_3 \cdot m_0}{A_0 \cdot 5}$$

де:

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

A_3 – оптична густина випробуваного розчину (б);

m_0 – маса наважки ФСЗ бензокаїну, у міліграмах.

Вміст бензокаїну в 1 мл препарату має бути від 9.0 мг до 11.0 мг.

Примітка. Реактиви, титровані розчини та індикатори описані у відповідних розділах Державної Фармакопеї України.

Лабораторна робота № 3.5

Нітроксолін

1. Опис. Таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, від оранжевого до оранжево-червоного кольору, з двоопуклою поверхнею. Допускаються вкраплення більш світлого кольору. На поперечному розламі видно ядро, оточене двома шарами оболонки.

2. Ідентифікація.

2.1. Ультрафіолетовий спектр поглинання (ДФУ, 2.2.25) випробовуваного розчину, приготованого у випробуванні «Кількісне визначення», в області від 220 нм до 460 нм повинен мати максимум за довжини хвиль 248 нм, 328 нм та 450 нм.

2.2. 360г порошку розтертих таблеток збовтують з 10 мл розведеної хлористоводневої кислоти протягом 5 хв і фільтрують через паперовий фільтр. До 1 мл одержаного фільтрату додають 4 мл води, 1 мл розчину ферум (III) хлориду; з'являється інтенсивне зелене забарвлення.

3. Середня маса.

Від 166,3 мг до 183,8 мг або $\pm 5\%$ від маси, зазначеній у розділі «Склад на одну таблетку» (ДФУ, 2.9.5, ст. «Таблетки»).

4. Розпадання (ДФУ, 2.9.1.). Не більше 30 хв.

5. Тальк, аеросил і титану діоксид. Не більше 5,0%.

Визначення проводять з 1,000 г порошку розтертих таблеток за методикою визначення тальку, як вказано для таблеток, що містять нерозчинні в теплій воді речовини (ДФУ, ст. «Таблетки», Додаток 1).

6. Супровідні домішки.

Випробовування проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, 2.2.27), використовуючи заздалегідь підготовлену хроматографічну пластинку з шаром силікагелю «Silica gel 60», розміром 7,5см x 15см або аналогічну.

Насичений розчин натрію едетату. 12 г натрію едетату розчиняють в 90мл води і відзначають, що невелика кількість речовини залишається нерозчиненою. При необхідності в розчин додають невелику кількість натрію едетату до одержання насиченого розчину.

Підготовка хроматографічної пластинки. Пластинку поміщають у хроматографічну камеру з насиченим розчином натрію едетату та імпрегнують висхідним способом.

Коли фронт розчину пройде до кінця пластинки, її виймають з камери, сушать на повітрі протягом 3 год, розмічають у відповідності з рис.1: жорстким пензлем видаляють шар сорбенту з п'ятикутників і проводять повздовжні лінії до кінця пластинки шириною 1мм. Випробовувані розчини наносять на лінію старту на відстані 2 см від нижнього краю пластинки.

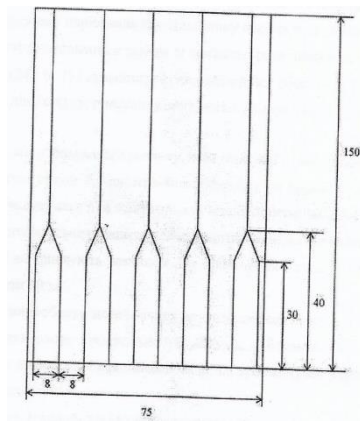


Рис.1

Випробовуваний розчин. 370 мг порошку розтертих таблеток збовтують з 2,0 мл диметилформаміду протягом 2 хв і фільтрують через паперовий фільтр.

Розчин порівняння (а). 12,5 мг *Стандартного зразка (СЗ)* 5,7-динітро-8-оксихіноліну розчиняють в 30 мл диметилформаміду і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0 мл і перемішують.

Розчин порівняння (b). 100 мг *СЗ нітроксоліну* розчиняють у 2,0 мл розчину порівняння (а).

Розчин для проявлення. 0,75г α -нафтиламіну розчиняють в 25 мл суміші метанол-етиленгліколь-кислота хлористоводнева (15:12:3). Розчин використовують свіжо приготовленим.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2мкл (100мкг) випробовуваного розчину, 2 мкл (0,5мкг) розчину порівняння (а) і 2 мкл (0,5 мкг 5,7-динітро-8-оксихіноліну і 100 мкг нітроксоліну) розчину порівняння (b). Пластинку сушать при температурі від 60°C до 70°C протягом 5 хв, потім поміщають в камеру із сумішшю розчинників бензол-метанол-диметилформамід (24:6:1) і хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників пройде 13 см від лінії старту, пластинку виймають з камери і сушать на повітрі протягом 10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину, крім основної плями, допускається наявність додаткової плями на рівні плями 5,7-динітро-8-оксихіноліну на хроматограмі розчину порівняння (а), яка не має перевищувати її за величиною та інтенсивністю забарвлення (0,5%).

На лінії старту допускається наявність плями у вигляді ореола від нанесеної проби.

Потім пластинку обприскують розчином для проявлення і сушать при температурі від 108°C до 112°C протягом 10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину не допускається наявність смуги 5-нітрозо-8-оксихіноліну фіолетового кольору з величиною $Rf_{imp}/Rf_{Nitroxoline}$ близько 0,6.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (b) виявляються дві чітко розділені плями.

7. Розчинення. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ,2.9.9.

0,2 М розчин кислотхлористоводневої. 200 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої доводять водою до об'єму 1000мл.

Випробовуваний розчин. Для випробування в посудину для розчинення поміщають 2 таблетки. Через 45 хв відбирають 50 мл розчину з центру посудини для розчинення і фільтрують через паперовий фільтр, відкидаючи перші 10 мл фільтрату.

1,0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину 0,2 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. 50,0 мг СЗ нітроксоліну поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл 0,2 М розчину кислоти хлористоводневої, нагрівають на водяній бані при температурі близько 60°C до повного розчинення, періодично струшують, охолоджують до кімнатної температури, доводять об'єм розчину 0,2 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують. 5,0 мл одержаного розчину поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину 0,2 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують. 2,0 мл одержаного розчину поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину 0,2 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 250 нм, у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,2 М розчин кислоти хлористоводневої.

Вміст нітроксоліну (X_1), що перейшов у розчин з таблетки, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{A_1 * m_0 * 1000 * 50 * 2 * 5 * P * 100}{A_0 * 2 * 50 * 100 * 50 * 50 * 100} = \frac{A_1 * m_0 * P * 0,02}{A_0}$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_0 – маса наважки СЗ нітроксоліну, у міліграмах;

50 – вміст нітроксоліну в одній таблетці, вказаний в розділі «Склад на одну таблетку», у міліграмах.

P – вміст нітроксоліну у СЗ нітроксоліну, у відсотках;

2 – кількість таблеток, взятих для аналізу.

8. Однорідність дозованих одиниць. (ДФУ,2.9.40,РВМ).

Випробування проводять розрахунково-ваговим методом. Розрахунок приймального числа (AV) проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.40,РВМ. Приймальне число (AV) не має перевищувати 15,0.

9. Кількісне визначення. Визначення проводять методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій області (ДФУ,2.2. 25).

Випробовуваний розчин. 5 таблеток поміщають в мірну колбу місткістю 500 мл, додають 20 мл води, 50 мл 0,2 М розчину натрію гідроксиду, нагрівають в киплячій водяній бані протягом 15 хв, періодично збовтуючи, охолоджують до кімнатної температури, доводять об'єм

розчину 0,2 М розчином натрію гідроксиду до позначки, перемішують і фільтрують через паперовий фільтр «червона стрічка», використовуючи вакуумний насос.

0,2 мл одержаного розчину поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 20 мл води, 50 мл 0,2 М розчину натрію гідроксиду, нагрівають на киплячій водяній бані, при періодичному струшуванні до повного розчинення, охолоджують до кімнатної температури, доводять об'єм розчину 0,2 М розчином натрію гідроксиду до позначки і перемішують. 1,0 мл одержаного розчину поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину 0,2 М розчином натрію гідроксиду до позначки і перемішують.

Вимірюють оптичну густина випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 450 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,2 М розчин натрію гідроксиду.

Вміст нітроксоліну (X_3) в одній таблетці, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_3 = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 500 \cdot 250 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot 5 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 0,0125}{A_0},$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

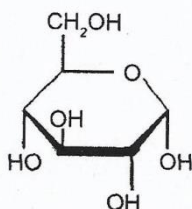
m_0 – маса наважки СЗ нітроксоліну, у міліграмах;

5 – кількість таблеток, взятих для аналізу;

P – вміст нітроксоліну у СЗ нітроксоліну, у відсотках.

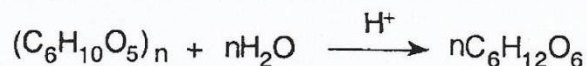
Лабораторна робота № 3.6

Глюкоза безводна



D-(+)-Глюкопіраноза

Добування. Для медичних цілей глюкозу добувають гідролізом картопляного або кукурудзяного крохмалю в присутності мінеральних кислот.



Очищують глюкозу перекристалізацією з водних або водно-спиртових розчинів, причому, якщо кристалізацію вести при температурі понад 30°C – отримують безводну глюкозу, а при температурі нижчій від 30°C – кристалогідрат, що містить одну молекулу води: $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$.

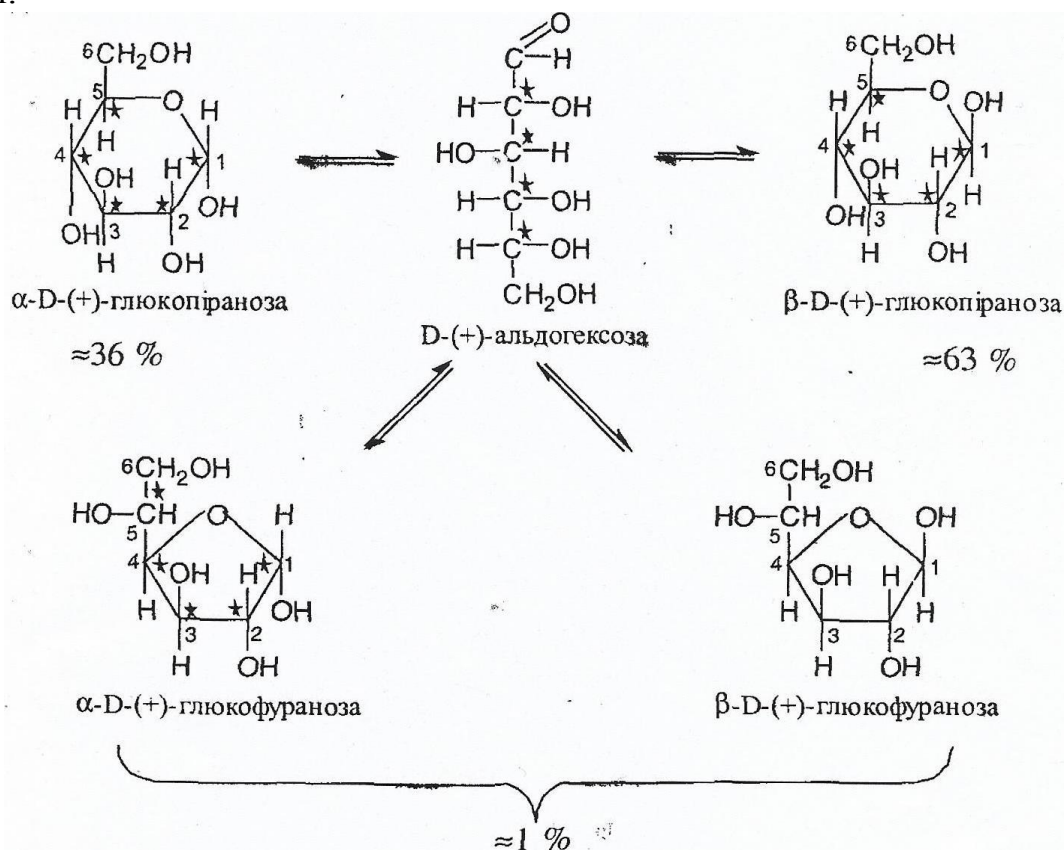
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору із солодким смаком. Легко розчинна у воді, помірно розчинна у 96% спирті.

Ідентифікація.

1. Оскільки глюкоза є оптично активною речовиною, для ідентифікації і випробування на чистоту фармакопея рекомендує встановлювати питоме обертання (від $+52,5^\circ$ до $+53,3^\circ$ у перерахунку на суху речовину). Визначення проводять з 10% водним розчином в присутності розчину аміаку.

Для глюкози характерним є **явище мутаротації** - зміна з плином часу кута обертання свіжоприготовлених розчинів вуглеводнів. Явище мутаротації пояснюється так: глюкоза може існувати в декількох таутомерних формах. Кристалічна глюкоза, отримана перекристалізацією з водно-спиртових розчинів, на 100% α -D-(+)-глюкопіраноза.

При розчиненні у воді утворюється таутомерні форми відповідно до схеми:



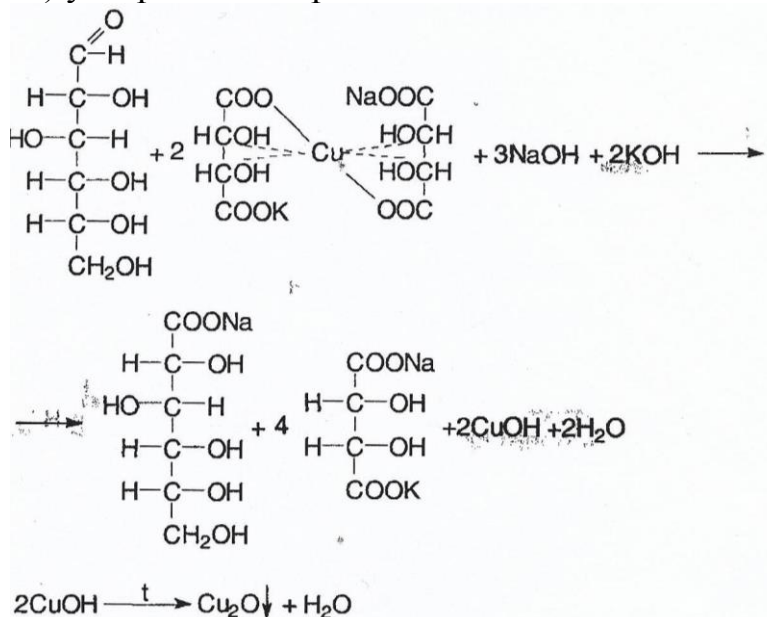
α -D-(+)-глюкопіраноза має питоме обертання близько $+119^\circ$; β -D-(+)-глюкопіраноза – близько $+19^\circ$. В результаті взаємних перетворень утворюється рівноважна суміш різномірних таутомерних форм D-глюкози, що містить $\approx 63\%$ β -D-(+)-глюкопіранози, $\approx 36\%$ α -D-(+)-глюкопіранози і менше одного відсотка суми ациклічної форми і глюкофураноз. Питоме обертання цієї сумуші становить $+51,5^\circ \dots +53^\circ$. Для прискорення встановлення рівноваги як каталізатор до розчину глюкози додають декілька крапель розчину аміаку.

Хіральний центр, що виникає в результаті внутрішньомолекулярного утворення напівацеталю або напіветаналю, називають аномерами, а α - і β -форми – аномерами. В загальному випадку α -формою манози називають циклічну форму, в якій напівацетальний гідроксил обернений в той самий бік, що й гідроксил у останнього асиметричного атома вуглецю; β -форма

має гідроксил, орієнтований у бік, протилежний тому, у який направлено гідроксил у останнього асиметричного атома вуглецю.

2. Тонкошарова хроматографія.

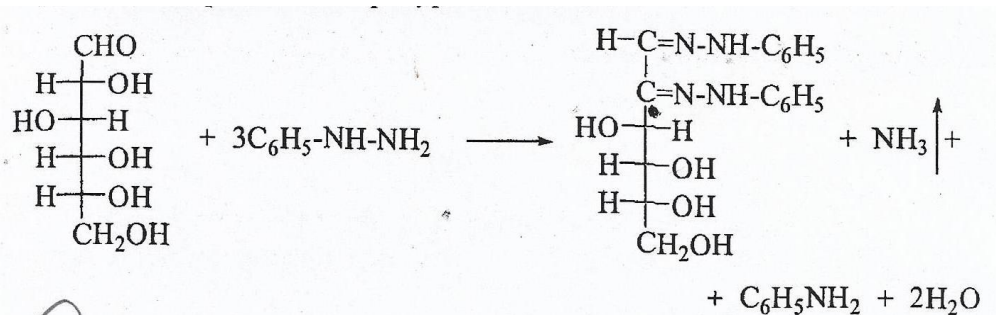
3. При нагріванні субстанції з розчином мідно-тартратного реактиву (реактив Фелінга) утворюється червоний осад:



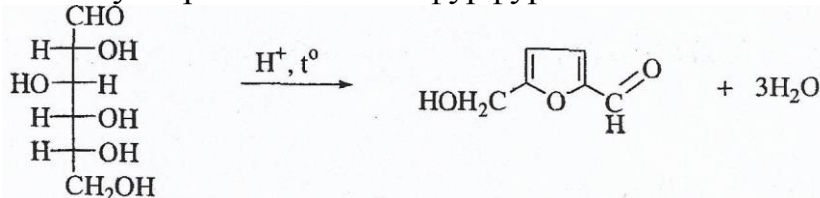
Окрім реактиву Фелінга, для окиснення глюкози може бути використаний аміачний розчин аргентуму нітрату (реакція «срібного дзеркала») та реактив Несслера.

4. Нефермакопейні реакції:

а) глюкоза з фенолгідразином утворює осад фенолгідразону, який при нагріванні утворює озазон жовтого кольору з характерною температурою плавлення:

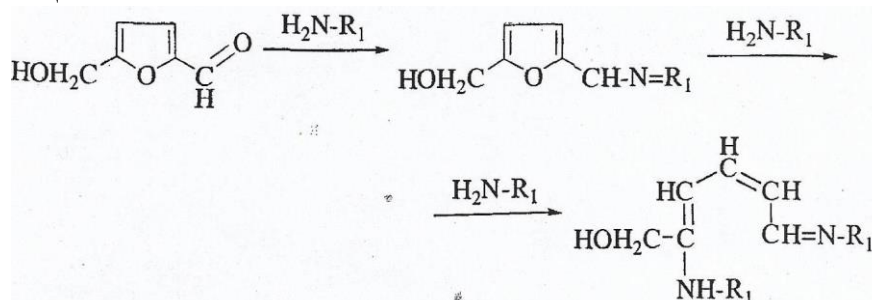


б) при взаємодії з мінеральними кислотами та щавлевою кислотою за нагрівання глюкоза утворює оксиметилфурфурол:



Оксиметилфурфурол – летка сполука, яка взаємодіє з аніліном або новокаїном, нанесеним на фільтрувальний папір, котрим накривають пробірку. Спочатку утворюється основа Шиффа світло-жовтого кольору, а потім фурановий цикл розкривається з утворенням поліметинового

барвника, що має малиново-фіолетове забарвлення. Припустимий механізм реакції:



У методиках експрес-аналізу лікарських форм для ідентифікації глюкози використовують також реакцію з тимолом і кислотою сульфатною концентрованою – з'являється темно-червоне забарвлення, або взаємодію з резорцином і кислотою хлористоводневою розведеною – при нагріванні до кипіння з'являється рожеве забарвлення.

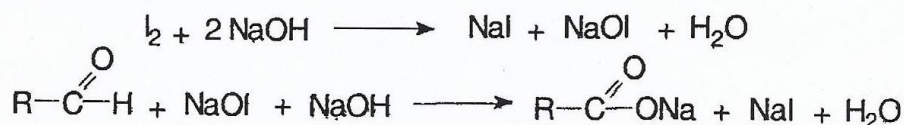
Кількісне визначення. ДФУ не передбачає визначення кількісного вмісту глюкози в субстанції.

1. Вміст глюкози в розчинах для ін'єкцій визначають методом рефрактометрії.

2. Поляриметрія.

3. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s=1$.

До субстанції додають надлишок титрованого розчину йоду і розчин натрію гідроксиду:



Через деякий час додають розчин кислоти сульфатної і надлишок йоду відтитрують натрію тіосульфатом:



Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. При захворюваннях серця, при лікуванні шоку, колапсу, як джерело легко засвоюваного організмом харчування, що поліпшує функції різноманітних органів.

ТЕСТОВИЙ КОНТРОЛЬ

Варіант 1

1. У контрольно-аналітичній лабораторії проводять аналіз барбіталу на домішки хлоридів. Аналітику для цього в якості реактиву слід використовувати розчин:

- A. Нітрату срібла
- B. Сульфідну натрію
- C. Оксалату амонію
- D. Оцтової кислоти
- E. Хлориду барію

2. Наявність у складі лікарської форми катіону заліза (II) може бути підтверджена провізором-аналітиком аптеки за допомогою:

- A. Розчину натрію хлориду
- B. Розчину амонію сульфідну
- C. Розчину магнію сульфату
- D. Розчину калію бромідну
- E. Розчину натрію фосфату

3. Спеціаліст контрольно-аналітичної лабораторії проводить пряме комплексонометричне титрування розчину субстанції кальцію хлориду. До досліджуваного розчину перед початком титрування, крім індикаторної суміші, необхідно додати:

- A. Каліюбромід
- B. 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої
- C. Спирто-хлороформну суміш у співвідношенні 2:1
- D. Аміачний буферний розчин
- E. Ефір

4. Провізор-аналітик здійснює аналіз 10% розчину глюкози. Для кількісного визначення він використовує один з фізико-хімічних методів, вимірюючи кут обертання розчину за допомогою:

- A. УФ-спектрофотометру
- B. Потенціометру
- C. Газового хроматографу
- D. Рефрактометру
- E. Поляриметру

5. На аналіз до контрольно-аналітичної лабораторії надійшов ампульний розчин ефедрину гідрохлориду. Однією з реакцій ідентифікації препарату є реакція з розчином гексаціанофератом (III) калію. Що при цьому спостерігається?

- A. Випадіння темно-сірого осаду
- B. Виділення бульбашок газу
- C. Відчувається запах бензальдегідну
- D. Відчувається запах амоніаку
- E. Утворення червоного забарвлення

6. Хімік-аналітик ЦЛЗ виконує кількісне визначення суми пеніцилінів у бензилпеніциліну натрієвої солі йодометричним методом. Який індикатор він використовує?

- A. Крохмаль
- B. Фенолфталеїн
- C. Хромат калію
- D. Метилловий оранжевий
- E. Метилловий червоний

7. Анестезин відноситься до речовин з місцевоанестезуючою активністю є похідним:

- A. П - аміносаліцилової кислоти
- B. П - амінобензойної кислоти
- C. П - амінобензолсульфокислоти
- D. П - хлорбензойної кислоти
- E. П - амінофталевої кислоти

8. У контрольній-аналітичній лабораторії досліджуються субстанції алкалоїдів. Позитивну реакцію на ксантини дають речовини групи:

- A. Тропану
- B. Ізохіноліну
- C. Пурину
- D. Імідазолу
- E. Хініну

9. До контрольній-аналітичній лабораторії на аналіз надійшла субстанція прокаїну гідрохлориду. Граничний вміст важких металів згідно ДФУ визначають за допомогою:

- A. Реактиву амінометилалізаріноцтової кислоти
- B. Реактиву метоксіфенілоцтової кислоти
- C. Реактиву гіпофосфіту
- D. Тіоацетамідного реактиву
- E. Сульфомолібденового реактиву

10. Провізору-аналітику необхідно визначити показник заломлення метилсаліцилату. Який прилад він має для цього використати?

- A. Рефрактометр
- B. Поляриметр
- C. Потенціометр
- D. Полярограф
- E. Спектрофотометр

11. Метод газорідинної хроматографії використовується для ідентифікації речовин. Ідентифікація речовин у методі газорідинної хроматографії проводиться за:

- A. Характером нульової лінії
- B. Площею піка
- C. Параметрами утримування
- D. Висотою піка
- E. Шириною піка на половині його висоти

12. рН розчину димедролу для ін'єкцій має бути 5,0-6,5. Для вимірювання цього показника хімік-аналітик повинен використати:

- A. Фотоелектроколориметр
- B. Рефрактометр
- C. Полярограф
- D. Поляриметр
- E. Потенціометр

13. Аналітик визначає наявність катіону цинку в субстанції цинку сульфату. Для цього він здійснив реакцію з нарією сульфідом, внаслідок якої з'явився осад:

- A. Білий
- B. Чорний
- C. Коричневий
- D. Синій
- E. Сірий

14. Під час сертифікації субстанції анальгіну хімік-аналітик має ідентифікувати катіон:

- A. Калію
- B. Натрію
- C. Кальцію
- D. Заліза (III)
- E. Магнію

15. Кількісний вміст атропіну сульфату в очних краплях провізор-аналітик ви- значає методом:

- A. Броматометрії
- B. Нітритометрії
- C. Алкаліметрії
- D. Меркуриметрії
- E. Комплексонометрії

16. За вимогами ДФУ кількісне визна- чення борної кислоти проводять мето- дом алкаліметрії в присутності:

- A. Розчину маніту
- B. Розчину глюкози
- C. Розчину ртуті (II) ацетату
- D. Розчину фруктози
- E. Розчину сорбіту

17. Метод нітритометрії можна застосувати для кількісного визначення лікарських засобів, що містять:

- A. Аліфатичну аміногрупу
- B. Первинну ароматичну аміногрупу
- C. Альдегідну групу
- D. Карбоксильну групу
- E. Гідроксильну групу

18. До контрольно-аналітичної лабораторії надійшла субстанція кальцію пантотенату. Для кількісного визначення препарату провізору-аналітику слід використати метод:

- A. Йодхлорметрії
- B. Йодомеррії
- C. Комплексонометрії
- D. Меркуриметрії
- E. Аргентометрії

19. Лікарський засіб ідентифікують за реакцією утворення флюоресцеїну.

Укажіть цей лікарський засіб.

- A. Анестезин
- B. Тимол
- C. Парацетамол
- D. Резорцин
- E. Ментол

20. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення тимолу. Вкажіть метод, який можна використати для його кількісного визначення:

- A. Броматометрії
- B. Комплексонометрії
- C. Гравіметрії
- D. Алкаліметрії
- E. Нітритометрії

21. Провізор-аналітик досліджує доброякісність оксиду магнію легкого у відповідності до вимог ДФУ. За допомогою якого реактиву він визначив наявність у ньому домішки солей кальцію?

- A. Срібла нітрату
- B. Барію сульфату
- C. Амонію оксалату
- D. Калію фуроціаніду
- E. Натрію сульфіді

22. На аналіз до контрольно-аналітичної лабораторії надійшла субстанція натрію цитрату. За допомогою якого реактиву ДФУ рекомендує визначати катіон натрію у досліджуваній речовині?

- A. Калію тетраіодомеркурату
- B. Калію нітрату
- C. Калію гідроксиду
- D. Калію піроантимонату
- E. Калію хлориду

23. Кількісний вміст цитрату натрію у відповідності до вимог ДФУ визначається методом кислотно-основного титрування у неводному середовищі. В якості титрованого розчину використовується:

- A. Хлорна кислота
- B. Гідроксид натрію
- C. Калію бромат
- D. Натрію нітрит
- E. Йод монохлорид

24. Кількісне визначення нітрофуралу у відповідності до вимог ДФУ здійснюють методом спектрофотометрії, вимірюючи:

- A. В'язкість

- В. Кут обертання
- С. Показник заломлення
- Д. Температуру плавлення
- Е. Оптичну густину

25. Прокаїну гідрохлорид застосовується в якості місцевоанестезуючого засобу та являється похідним:

- А. *p*-амінобензойної кислоти
- В. Ацетилсаліцилової кислоти
- С. Сульфанілової кислоти
- Д. Бензойної кислоти
- Е. Нікотинової кислоти

26. Провізор-аналітик здійснює ідентифікацію прокаїну гідрохлориду. Внаслідок реакції азотосполучення з'являється азобарвник червоного кольору, що свідчить про наявність у його структурі:

- А. Фенольного гідроксилу
- В. Спиртового гідроксилу
- С. Альдегідної групи
- Д. Первинної ароматичної аміногрупи
- Е. Амідної групи

27. Питоме оптичне обертання 2%- вого розчину метіоніну повинно бути від +22, 50 до +24, 0⁰С. Для розрахунку цієї величини необхідно виміряти:

- А. Оптичну густину
- В. Кут обертання
- С. Температуру плавлення
- Д. В'язкість
- Е. Показник заломлення

Варіант 2

1. Провізор-аналітик визначає в препараті домішок солей кальцію з розчином натрію тетрафенілборату. По появі якого явища він визначає наявність домішки?

- A. Біла опалесценція
- B. Жовте забарвлення
- C. Зелена флуоресценція
- D. Коричневий осад
- E. Синє забарвлення

2. Кількісний вміст парацетамолу в відповідності з вимогами ДФУ визначається методом цериметрії. Розчин якої речовини використовується в якості титранту? А. Йод монохлорид

- B. Калію перманганат
- C. Церію сульфат
- D. Срібла нітрат
- E. Кислота хлористоводнева

3. До контрольно-аналітичної лабораторії на аналіз надійшла субстанція заліза сульфата гептагідрату. За допомогою якого реактиву ДФУ рекомендує визначати в ньому домішок солей цинку?

- A. Калію ацетат
- B. Натрію нітропрурид
- C. Амонію тіоціанат
- D. Натрію тетрафенілборат
- E. Калію фероціанід

4. Провізор-аналітик досліджує субстанцію йоду. Який титрований розчин ДФУ рекомендує для його кількісного визначення?

- A. Калію бромат
- B. Кислота хлористоводнева
- C. Натрію гідроксид
- D. Натрію тіосульфат
- E. Натрію едетат

5. Провізор-аналітик визначає у калію броміді домішок магнію та лужно-земельних металів. Розчин якої речовини він використовує для цього?

- A. Срібла нітрат
- B. Калію перманганат
- C. Кислота хлористоводнева
- D. Натрію едетат
- E. Натрію нітрит

6. Під час сертифікації субстанції бепаска хімік-аналітик має ідентифікувати наступний катіон:

- A. Кальцій
- B. Калій
- C. Натрій
- D. Залізо (III)
- E. Магній

7. У контрольно-аналітичній лабораторії проводять аналіз барбіталу на домішки хлоридів. Розчин якої речовини слід використати аналітику для цього?

- A. Сульфід натрію
- B. Нітрат срібла
- C. Оксалат амонію
- D. Оцтова кислота
- E. Хлорид барію

8. Провізору-аналітику необхідно підтвердити наявність етилендіаміну в еуфіліні. Яким з перелічених реактивів можна ідентифікувати етилендіамін?

- A. Купрумсульфат
- B. Натріюгидроксид
- C. Каліюхлорид
- D. Аргентумнітрат
- E. Баріюхлорид

9. Кількісне визначення лікарського засобу, який містить первинну ароматичну групу, визначається методом нітриметрії. Кількісний вміст якого лікарського засобу можна визначити методом нітриметрії тільки після попереднього гідролізу?

- A. Натрію парааміносаліцилат
- B. Анестезин
- C. Прокаїну гідрохлорид
- D. Парацетамол
- E. Дикаїн

10. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію глюкози з мідно-тартратним розчином. Осад якого кольору при цьому утворюється?

- A. Синьо-фіолетовий
- B. Блакитний
- C. Чорний
- D. Червоний
- E. Білий

11. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення кофеїну методом ацидиметрії в безводних розчинниках згідно вимог ДФУ. Розчин якої речовини виступає титрованим у цьому методі?

- A. Калію перманганат
- B. Натрію гідроксид
- C. Кислота хлорна
- D. Натрію едетат
- E. Калію бромат

12. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію кислоти глютамінової методом тонкошарової хроматографії. З метою виявлення плям на хроматограмі він повинен обробити її розчином такої речовини:

- A. Бензальдегід
- B. Анілін
- C. Піридин

- D. Нінгідрин
E. Діфеніламін
13. Тимол - лікарський засіб, що містить фенольний гідроксид. Який метод ДФУ рекомендує для його кількісного визначення?
- A. Ацидиметрія
B. Нітритометрія
C. Перманганатометрія
D. Аргентометрія
E. Броматометрія
14. Хімік-аналітик ЦЛЗ виконує кількісне визначення суми пеніцилінів у бензилпеніциліну натрієвої солі йодометричним методом. Який індикатор він використовує?
- A. Метилловий оранжевий
B. Фенолфталеїн
C. Хромат калію
D. Крохмаль
E. Метилловий червоний
15. Стрептоцид відноситься до хіміотерапевтичних речовин. Яка сполука лежить в основі структури цієї лікарської речовини?
- A. Саліцилова кислота
B. Бензойна кислота
C. Сульфанілова кислота
D. γ -піридинкарбонова кислота
E. Нікотинова кислота
16. Наявність бета-лактамного циклу у пеніцилінів зумовлює утворення гідроксаматів червоного кольору з:
- A. Натріюгідрокарбонатом
B. Кальціохлоридом
C. Натріюнітритом
D. Каліюбромідом
E. Феруму (III) хлоридом
17. Провізор-аналітик проводить реакцію ідентифікації ефедрину гідрохлориду. Під час нагрівання його з калію феріціанідом відчувається запах наступної речовини:
- A. Аміак
B. Бензальдегід
C. Оксид сірки (II)
D. Кислота оцтова
E. Піридин
18. Провізор-аналітик здійснює аналіз 10% розчину глюкози. Для кількісного визначення він використовує один з фізико-хімічних методів, вимірюючи кут обертання розчину, за допомогою наступного приладу:
- A. Потенціометр
B. Поляриметр
C. Газовий хроматограф
D. Рефрактометр

Е. Спектрофотометр

19. Для визначення доброякісності ефіру для наркозу провізор-аналітик до препарату додав розчин калію йодиду. Які домішки виявивляв провізор-аналітик?

- А. Пероксиди
- В. Альдегіди
- С. Кислотність
- Д. Нелеткий залишок
- Е. Ацетон

20. На аналіз до контрольної-аналітичної лабораторії надійшла субстанція тіаміну хлориду. Однією з реакцій ідентифікації тіаміну хлориду є реакція утворення такої речовини:

- А. Азобарвник
- В. Тіохром
- С. Талейохін
- Д. Мурексид
- Е. Індофенол

21. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення одного з нижче наведених препаратів методом нітритометрії. Вкажіть цей лікарський засіб:

- А. Фтивазид
- В. Норсульфазол
- С. Антипирин
- Д. Хлорамін
- Е. Атропіну сульфат

22. Провізору-аналітику необхідно визначити показник заломлення метилсаліцилату. Який прилад він має для цього використати?

- А. Рефрактометр
- В. Поляриметр
- С. Потенціометр
- Д. Полярограф
- Е. Спектрофотометр

23. До контрольної-аналітичної лабораторії надійшла субстанція кальцію пантотенату. Який метод слід використати провізору-аналітику для кількісного визначення препарату?

- А. Йодхлорметрія
- В. Йодометрія
- С. Комплексонометрія
- Д. Меркуриметрія
- Е. Аргентометрія

24. Лікарський засіб ідентифікують за реакцією утворення флюоресцеїну. Вкажіть цей лікарський засіб:

- А. Ментол
- В. Тимол
- С. Парацетамол
- Д. Анестезин

Е. Резорцин

25. Провізор-аналітик досліджує до броякісність оксиду магнію легкого у відповідності до вимог ДФУ. За допомогою якого реактиву він визначив наявність у ньому домішки солей кальцію?

- А. Натрію сульфід
- В. Барію сульфат
- С. Срібла нітрат
- Д. Калію фероціанід
- Е. Амоній оксалат

26. Провізор-аналітик здійснює ідентифікацію прокаїну гідрохлориду. В наслідок реакції азотосполучення з'являється азобарвник червоного кольору, що свідчить про наявність у його структурі:

- А. Фенольного гідроксилу
- В. Спиртового гідроксилу
- С. Альдегідної групи
- Д. Первинної ароматичної аміногрупи
- Е. Амідної групи

27. Для виявлення домішок важких металів (метод А), згідно вимог ДФУ, провізор-аналітик аптеки проводить реакцію з реактивом:

- А. Тіоацетамідом
- В. Натріюсульфідом
- С. Кислотою сульфосаліцилатною
- Д. Амоніюоксалатом
- Е. Калій йодидом

Варіант 3

1. Наявність у складі лікарської форми катіону заліза (II) може бути підтверджена провізором-аналітиком аптеки за допомогою розчину:

- A. Калію броміду
- B. Натрію хлориду
- C. Магнію сульфату
- D. Амонію сульфід
- E. Натрію фосфату

2. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію кислоти глутамінової методом тонкошарової хроматографії. З метою виявлення плям на хроматограмі він повинен обробити її розчином наступної речовини:

- A. Нінгідрин
- B. Анілін
- C. Піридин
- D. Бензальдегід
- E. Дифеніламін

3. Провізор-аналітик здійснює аналіз 10% розчину глюкози. Для кількісного визначення він використовує один з фізико-хімічних методів, вимірюючи кут обертання розчину за допомогою:

- A. Рефрактометру
- B. Потенціометру
- C. Газового хроматографу
- D. Поляриметру
- E. УФ-спектрофотометру

4. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення одного з нижченаведених препаратів методом нітритометрії. Вкажіть цей лікарський засіб:

- A. Атропіну сульфат
- B. Фтивазид
- C. Антипірін
- D. Хлорамін
- E. Норсульфазол

5. Провізор-аналітик визначає наявність бісмут-іону згідно АНД. Який з приведених реактивів він використовує?

- A. Розчин калію йодиду
- B. Розчин фенолфталеїну
- C. Розчин діетилдитіокарбамінату
- D. Розчин крохмалю
- E. Розчин диметилгліоксиму

6. Визначаючи одну з можливих домішок в субстанції "Калію йодид", провізор-аналітик до нейтрального розчину досліджуваної речовини додав розчин кислоти хлористоводневої та розчин барію хлориду. Який домішок виявляється при цьому?

- A. Хлориди
- B. Сульфати
- C. Солі заліза (II) та (III)

D. Солі амонію та амоніак

E. Солі важких металів

7. Метод газорідинної хроматографії використовується для ідентифікації речовин. Ідентифікація речовин у методі газорідинної хроматографії проводиться за:

A. Характером нульової лінії

B. Площею піка

C. Параметрами утримування

D. Висотою піка

E. Шириною піка на половині його висоти

8. На аналіз надійшла субстанція магнію карбонату основного. При підкисленні цієї лікарської речовини хлористоводневою кислотою виділяється:

A. Сірководень

B. Вуглекислий газ

C. Аміак

D. Кисень

E. Арсин

9. Провізор-аналітик проводить експрес-аналіз очних крапель, що містять адреналіну гідротартрат. Після додавання розчину хлориду заліза (III) з'явилося смарагдово-зелене забарвлення, що свідчить про наявність у молекулі адреналіну:

A. Ароматичних аміногруп

B. Альдегідних груп

C. Фенольних гідроксильних груп

D. Складноефірних груп

E. Карбоксильних груп

10. Для визначення тотожності препаратів, похідних тропану, використовують реакцію Віталі-Морена. Для цього препарати після розкладання азотною кислотою обробляють спиртовим розчином гідроксиду калію та ацетону. При цьому відбувається:

A. Виділення бульбашок газу

B. Забарвлення розчину в зелений колір

C. Забарвлення розчину в фіолетовий колір

D. Випадання чорного осаду

E. Випадання білого осаду

11. Провізор-аналітик досліджує доброякісність гліцерину у відповідності до вимог ДФУ. За допомогою рефрактометра він виміряв:

A. Показник заломлення

B. Кут обертання

C. Температуру плавлення

D. Густину

E. В'язкість

12. Провізор-аналітик визначає в лікарській речовині домішок солей амонію за методом В. Наявність домішку він встановлює за появою сірого забарвлення: A. Куркумового паперу

- В. Срібно-марганцевого паперу
- С. Свинцево-ацетатного паперу
- Д. Ртутно-бромідного паперу
- Е. Йодкрохмального паперу

13. Провізор-аналітик виконує ідентифікацію сульфаніламідних препаратів. Який із наведених лікарських засобів можна ідентифікувати за фталевою кислотою, що утворюється після гідролізу?

- А. Норсульфазол
- В. Етазол
- С. Сульфадимезин
- Д. Сульгін
- Е. Фталазол

14. На аналіз надійшла субстанція анальгін. Оберіть метод, за допомогою якого можна визначити кількісний вміст анальгін:

- А. Алкаліметрія
- В. Ацидиметрія
- С. Йодометрія
- Д. Комплексонометрія
- Е. Перманганатометрія

15. З метою ідентифікації кислоти ацетилсаліцилатної проводять її гідроліз. Який із реактивів використовується для ідентифікації продуктів гідролізу?

- А. Хлорид заліза (III)
- В. Сульфат магнію
- С. Нітрат натрію
- Д. Молібдат амонію
- Е. Фосфат калію

16. Провізор-аналітик досліджує доброякісність оксиду магнію легкого у відповідності до вимог ДФУ. За допомогою якого реактиву він визначив наявність у ньому домішки солей кальцію?

- А. Срібла нітрат
- В. Барію сульфат
- С. Амоній оксалат
- Д. Калію фероціанід
- Е. Натрію сульфід

17. До контрольно-аналітичної лабораторії на аналіз надійшла субстанція натрію тетраборату. У відповідності до вимог ДФУ кількісний вміст натрію тетраборату можна визначити таким методом:

- А. Алкаліметрія
- В. Йодометрія
- С. Нітритометрія
- Д. Броматометрія
- Е. Йодхлорометрія

18. До аналітичної лабораторії надійшла субстанція натрію цитрату. За допомогою якого реактиву ДФУ рекомендує визначити катіон натрію в досліджуваній речовині?

- A. Калій гідроксид
- B. Калій нітрат
- C. Калій піроантимонат
- D. Калій тетраїодомеркурат
- E. Калій хлорид

19. Провізор-аналітик визначає доброякісність тіаміну гідроброміду згідно вимог ДФУ. Який допоміжний реактив він використовує під час визначення домішки сульфатів у цьому препараті?

- A. Азотна кислота
- B. Оцтова кислота
- C. Сірчана кислота
- D. Бензойна кислота
- E. Саліцилова кислота

20. Який реактив, згідно вимог Державної фармакопеї України, використовується при визначенні домішки альдегідів у субстанції гліцерину?

- A. Розчин крохмалю
- B. Розчин кислоти сульфанілової
- C. Розчин амонію оксалату
- D. Розчин сечовини
- E. Розчин пара-розаніліну

21. У КАЛІ аналізується лікарська форма, що містить натрію бензоат. Який з перелічених реактивів утворює з досліджуваним препаратом жовто-рожевий осад?

- A. Розчин калію перманганату
- B. Розчин натрію гідрокарбонату
- C. Розчин заліза (III) хлориду
- D. Розчин магнію сульфату
- E. Розчин натрію нітрату

22. При проведенні кількісного визначення калію хлориду аргентометричним методом (зворотне титрування) згідно ДФУ у якості індикатора використовується:

- A. Заліза (III) амонію сульфат
- B. Дифенілкарбазон
- C. Калію хромат
- D. Фенолфталеїн
- E. Натрію еозинат

23. Провізор-аналітик визначає домішок хлоридів у натрію броміді згідно ДФУ методом:

- A. Нітритометрії
- B. Аргентометрії
- C. Броматометрії
- D. Алкаліметрії
- E. Йодометрії

24. Кількісний вміст натрію йодиду згідно ДФУ визначають методом:

- A. Броматометрії

- В. Аргентометрії
- С. Нітритометрії
- Д. Перманганатометрії
- Е. Йодатометрії

25. У якості основного реактиву під час випробовування на граничний вміст домішки алюмінію хімік-аналітик використовує розчин:

- А. Піридину
- В. Резорцину
- С. Гідроксихіноліну
- Д. Формальдегіду
- Е. Бензальдегіду

26. Для визначення домішки алюмінію в лікарських сполуках провізор-аналітик проводить реакцією з розчином:

- А. Натрію сульфід
- В. Натрію гідроксиду
- С. Амоніаку
- Д. Гідроксихіноліну
- Е. Натрію дигідрофосфату

27. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення парацетамола методом цериметрії. Вкажіть, який індикатор рекомендує ДФ України використовувати для зазначеного методу:

- А. Метилловий помаранчевий
- В. Калію хромат
- С. Фенолфталеїн
- Д. Тропеолін ОО
- Е. Фероїн

Варіант 4

1. Для виявлення якого фрагменту молекули у препаратах глікозидів серцевої дії групи карденолідів хімік ОТК фармацевтичного підприємства проводить реакцію з розчином натрію нітропрусиду у лужному середовищі?

- A. Метильна група
- B. П'ятичленний лактонний цикл
- C. Спиртовий гідроксил
- D. Циклопентанпергідрофенантрен
- E. Дигітоксоза

2. Спеціаліст контрольно-аналітичної лабораторії виконує експрес-аналіз етазолу. Наявність первинної ароматичної аміногрупи він підтвердив за допомогою лігнінової проби. Який реактив можна використати у цій реакції?

- A. Бензол
- B. Небелений папір
- C. Оцтовий ангідрид
- D. Піридин
- E. Хлороформ

3. Якому сульфаніламідному препарату відповідає хімічна назва 2-[п-(о-карбоксібензамідо)- бензолсульфамідо]-тіазол?

- A. Фталазол
- B. Стрептоцид розчинний
- C. Сульфацил-натрій
- D. Салазопіридазин
- E. Уросульфам

4. Провізор-аналітик аналізує ксероформ. Який з наведених реактивів він може використати для ідентифікації бісмуту у складі ксероформу?

- A. Калію-натрію тартрат
- B. Барію хлорид
- C. Амоніаку гідроксид
- D. Натрію сульфід
- E. Купруму сульфат

5. На аналіз в контрольно-аналітичну лабораторію надійшов ампульний розчин ефедрину гідрохлориду. Однією з реакцій ідентифікації препарату є реакція з розчином калію фериціаніду. Що при цьому спостерігається?

- A. Випадіння темно-сірого осаду
- B. Виділення бульбашок газу
- C. Відчувається запах бензальдегіду
- D. Відчувається запах амоніаку
- E. Утворення червоного забарвлення

6. В контрольно-аналітичній лабораторії необхідно здійснити аналіз препаратів гормонів щитоподібної залози (тиреоїдин). Аналітик при їх ідентифікації зобов'язаний провести реакцію на:

- A. Нітрогрупу
- B. Ароматичну аміногрупу

- C. Органічно зв'язаний йод
D. Стероїдний цикл
E. Складноефірну групу
7. У молекулі кортизону ацетату міститься складноефірна група. Для підтвердження наявності цієї групи у лікарській речовині була використана:
- A. Реакція з оксалатом амонію
B. Реакція Віталі-Морена
C. Гідроксамова проба
D. Мурексидна проба
E. Реакція з бромною водою
8. Провізор-аналітик КАЛ проводить ідентифікацію лікарської речовини. За вимогами ДФУ під час проведення ідентифікації іонів арсену використовується розчин:
- A. Тіоацетаміду
B. Калію йодовісмутату
C. Натрію гідроксиду
D. Гіпофосфіту
E. Альфа-нафтолу
9. Провізор-аналітик КАЛ проводить ідентифікацію лікарської речовини за сульфід-іонами згідно до вимог ДФУ. Який реактив знебарвлюється під час цього дослідження?
- A. Розчин йоду
B. Розчин заліза (III) хлориду
C. Розчин амоніаку
D. Розчин калію йодиду
E. Розчин калію нітрату
10. Провізор-аналітик підтверджує наявність складноефірної групи у лікарській речовині "Кальцію пангамат" реакцією утворення:
- A. Йодоформу
B. Забарвленого гідроксамату
C. Маслянистого осаду
D. Мурексиду
E. Білого осаду
11. В контрольно-аналітичній лабораторії виконують аналіз лікарської речовини з групи алкалоїдів. Який з наведених лікарських засобів дає позитивну реакцію Віталі-Морена?
- A. Хініну сульфат
B. Платифіліну гідротартрат
C. Скополаміну гідробромід
D. Папаверину гідрохлорид
E. Морфіну гідрохлорид
12. Провізор-аналітик досліджує субстанцію папаверину гідрохлориду. За допомогою якого реактиву можна підтвердити наявність хлорид-іону в досліджуваній субстанції?
- A. Кальцію хлорид

- В. Натрію гідроксид
- С. Магнію сульфат
- Д. Аргентуму нітрат
- Е. Цинку оксид

13. Підтвердити наявність нітрогрупи у структурі левоміцетину можна після відновлення нітрогрупи до аміногрупи за допомогою реакції утворення:

- А. Таллейохініну
- В. Гідроксамату
- С. Тіохрому
- Д. Флуоресцеїну
- Е. Азобарвника

14. Аналітик контрольно-аналітичної лабораторії виконує експрес-аналіз натрію парааміносаліцилату. Наявність фенольного гідроксилу підтверджується реакцією з розчином:

- А. AgNO_3
- В. NH_3
- С. FeCl_3
- Д. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$
- Е. Концентрованої HNO_3

15. На аналіз одержано речовину, що має хімічну назву 5-нітро-8-гідроксихінолін. Якій лікарській речовині відповідає ця назва?

- А. Хіноцид
- В. Хінгамін
- С. Нітрофурантоїн
- Д. Нітразепам
- Е. Нітроксолін

16. До спиртового розчину фтивазиду додають розчин лугу, внаслідок чого світло-жовте забарвлення змінюється на оранжево-жовте. При наступному додаванні кислоти хлористоводневої розчин стає знову світло-жовтим, а потім оранжево-жовтим. Які властивості фтивазиду підтверджує дана реакція?

- А. Амфотерні
- В. Окиснювальні
- С. Кислотні
- Д. Основні
- Е. Відновні

17. При проведенні випробувань на чистоту в субстанції атропіну сульфату визначають наявність домішки сторонніх алкалоїдів та продуктів розкладання методом ТШХ. Хроматографічну пластинку при цьому обприскують розчином:

- А. Амоніаку
- В. Калію йодовісмутату
- С. Нінгідрину
- Д. Динітрофенілгідразину оцтово- хлористоводневим
- Е. Тетрабутиламонію гідроксидом

18. У субстанціях *Natrii iodidum* та *Kalii iodidum* визначають специфічну домішку тіосульфатів додаванням розчинів крохмалю і йоду. Про відсутність домішки свідчить:

- A. Випадіння білого осаду
- B. Поява жовтого забарвлення
- C. Зникнення синього забарвлення
- D. Поява синього забарвлення
- E. Знебарвлення розчину

19. На наявність якої аналітико- функціональної групи в молекулі глюкози вказує утворення цегляно- червоного осаду при взаємодії розчину субстанції з мідно-тартратним реактивом:

- A. Амідна
- B. Естерна
- C. Карбоксильна
- D. Кето-група
- E. Альдегідна

20. За вимогами ДФУ ідентифікацію солей ртуті здійснюють шляхом взаємодії з розчином натрій гідроксиду. Осад якого кольору утворюється в результаті реакції?

- A. Червоний
- B. Жовтий
- C. Блакитний
- D. Жовто-зелений
- E. Білий

21. За вимогами ДФУ субстанцію йоду ідентифікують за реакцією з розчином крохмалю. Внаслідок взаємодії з'являється забарвлення такого виду:

- A. Коричневе
- B. Червоне
- C. Жовте
- D. Синє
- E. Синьо-зелене

22. Для ідентифікації субстанції лікарського засобу провізор-аналітик проводить реакцію з мідно-тартратним реактивом (реактивом Фелінга). На наявність якої з наведених функціональних груп вказує видимий аналітичний ефект?

- A. Проста ефірна
- B. Карбоксильна
- C. Складно-ефірна
- D. Амідна
- E. Альфа-кетольна

23. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції кислоти аскорбінової згідно вимог ДФУ. Для визначення домішки кислоти щавлевої він використовує розчин:

- A. Кальцію хлориду
- B. Натрію хлориду

C. Натрію гідрокарбонату

D. Натрію сульфату

E. Натрію тіосульфату

24. Провізор-аналітик до субстанції лікарської речовини додав розчини алізарину та цирконілу нітрату, при цьому спостерігається червоне забарвлення, що переходить в жовте. Вкажіть лікарський засіб, що аналізують:

A. Натрію фторид

B. Натрію хлорид

C. Натрію бромід

D. Натрію йодид

E. Натрію тіосульфат

25. До приватної аптеки надійшов для реалізації лікарський препарат, діюча речовина якого має хімічну назву 2-хлор-10-(3'-диметиламінопропіл)- фенотіазину гідрохлорид. Вкажіть цей лікарський засіб:

A. Трифторперазину гідрохлорид

B. Прометазину гідрохлорид

C. Хлорпромазину гідрохлорид

D. Клонідину гідрохлорид

E. Дифенгідраміну гідрохлорид

26. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію фталилсульфатіазолу (фталазолу). У відповідності з вимогами ДФУ субстанцію нагрівають з резорцином у присутності кислоти сірчаної; при наступному додаванні розчину натрію гідроксиду і води утворюється:

A. Об'ємний осад жовтого кольору

B. Рясний білий осад

C. Червоно-фіолетове забарвлення

D. Інтенсивна зелена флуоресценція

E. Інтенсивне синє забарвлення

27. Вкажіть стандартну фармакопейну рідину:

A. Розчин формальдегіду 37%

B. Розчин анальгіну 3%

C. Розчин кальцію хлориду 10%

D. Розчин кислоти борної 2%

E. Розчин фурациліну 0,02%

Варіант 5

1. Для кількісного визначення лікарських речовин з групи сульфаніламідів застосовують титрування натрію нітритом, тому що в їх молекулах містяться:

- A. Первинна ароматична аміногрупа
- B. Альдегідна група
- C. Гідроксильна група
- D. Карбоксильна група
- E. Карбонільна група

2. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст лікарської речовини зворотнім йодометричним методом. Який з перерахованих титрованих розчинів він має використати?

- A. Натрію нітрит
- B. Срібла нітрат
- C. Натрію тіосульфат
- D. Натрію едетат
- E. Калію бромат

3. Провізору-аналітику необхідно провести аналіз очних крапель, до складу яких входить калію йодид. Для його кількісного визначення використовується такий метод:

- A. Кисотно-основне титрування
- B. Комплексонометрія
- C. Перманганатометрія
- D. Аргентометрія
- E. Нітритометрія

4. Ефір медичний відноситься до простих ефірів. Провізор-аналітик перед проведенням його ідентифікації за температурою кипіння має впевнитися у відсутності:

- A. Карбонових кислот
- B. Відновлюючих речовин
- C. Спиртів
- D. Нелетучого залишку
- E. Перекисних сполук

5. На аналіз надійшов зразок води очищеної з аптеки. За допомогою якого реактиву можна виявити в ньому наявність важких металів?

- A. Нінгідрин
- B. 2,6-дихлорфенілінфенол
- C. Натрію нітропрусид
- D. Тіоцетамід
- E. Тіосемікарбазид

6. Ідентифікацію розчину магнію пероксиду проводять за допомогою утворення надхромових кислот. Яке забарвлення при цьому з'являється?

- A. Жовте
- B. Червоне
- C. Зелене
- D. Чорне

Е. Синє

7. Для виявлення тіосульфат-іону провізор-аналітик додав надлишок реактиву, при цьому утворився білий осад, який повільно жовтів, бурів, чорнів. Який розчин додав провізор-аналітик?

- А. Аргентуму нітрат
- В. Барію хлорид
- С. Амонію оксалат
- Д. Плюмбуму (II) ацетат
- Е. Дифеніламін

8. Провізор-аналітик для ідентифікації дезоксикортикостерону ацетату провів реакцію на стерої- дний цикл, в результаті якої утворилося вишнево-червоне забарвлення з зеленою флюоресценцією. Який реактив було додано?

- А. Розчин йоду
- В. Концентрована сульфатна кислота
- С. Розчин феруму (III) хлорид
- Д. Хлороформ
- Е. Розчин калію гідроксиду

9. Який із перелічених антибіотиків можна ідентифікувати за реакцією утворення мальтолу?

- А. Лінкоміцину гідрохлорид
- В. Доксидикліну гідрохлорид
- С. Амоксицилін
- Д. Стрептоміцину сульфат
- Е. Канаміцину моноссульфат

10. Кількісне визначення якого лікарського засобу методом нітритометрії вимагає попереднього гідролізу?

- А. Дикаїн
- В. Анестезин
- С. Прокаїну гідрохлорид
- Д. Натрію пара-аміносаліцилат
- Е. Парацетамол

11. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію субстанції калію ацетату. За допомогою якого реактиву він підтверджує наявність катіону калію у досліджуваному розчині?

- А. Натрію гідроксид
- В. Кислота винна
- С. Калію перманганат
- Д. Заліза (III) хлорид
- Е. Цинку оксид

12. У якості основного реактиву при випробуванні на граничний вміст домішки алюмінію хімік- аналітик використовує розчин:

- А. Гідроксихіноліну
- В. Резорцину
- С. Піридину
- Д. Формальдегіду

Е. Бензальдегіду

13. У контрольно-аналітичній лабораторії необхідно підтвердити наявність етилендіаміну у складі еуфіліну. Яким з перелічених реактивів можна визначити етилендіамін?

- А. Концентрована сульфатна кислота
- В. Натрію гідроксид
- С. Купруму (II) сульфат
- Д. Аргентуму нітрат
- Е. Барію хлорид

14. Для визначення домішки фторидів у лікарських сполуках провізор-аналітик проводить перегонку з водяною парою і потім визначає наявність натрію фториду реакцією з реактивом:

- А. Амінометилалізаринової кислоти
- В. Тіоацетамідним
- С. Метоксифенілоцтової кислоти
- Д. Роданбромідним
- Е. Йодсірчистим

15. Однією з реакцій ідентифікації лікарських сполук, які вміщують катіон кальцію згідно вимог ДФ України є реакція з:

- А. Кислотою сульфатною
- В. Гідроксихіноліном
- С. Гідроксиламіном
- Д. Алізарином
- Е. Гліоксальгідроксианілом

16. При зворотному йодхлорметричному методі кількісного визначення етакридину лактату індикатором є:

- А. Метиловий червоний
- В. Тропеолін 00
- С. Крохмаль
- Д. Бромтимоловий синій
- Е. Метиловий помаранчевий

17. Сечовину в розчині гідропериту ідентифікують за допомогою біуретової реакції. Яке забарвлення при цьому з'являється?

- А. Чорне
- В. Зелене
- С. Блакитне
- Д. Жовте
- Е. Фіолетове

18. У якості однієї з хімічних реакцій ідентифікації діетиламідну нікотинової кислоти є реакція виділення діетиламіну, який має характерний запах. Аналітик проводить цю реакцію при кип'ятінні досліджуваної речовини з розчином:

- А. Натрію гідроксиду
- В. Срібла нітрату
- С. Дифеніламіну
- Д. Барію хлориду

Е. Фенолфталеїну

19. Провізор-аналітик проводить фармакопейний аналіз субстанції тимолу. Кількісне визначення згідно вимог Фармакопеї проводиться таким методом:

- А. Зворотня ацидіметрія
- В. Пряма броматометрія
- С. Зворотня комплексонометрія
- Д. Нітритометрія
- Е. Зворотня йодометрія

20. Для виявлення якого фрагмента молекули у препаратах глікозидів серцевої дії групи карденолідів хімік ВТК фармацевтичного підприємства проводить реакцію з розчином натрію нітроприсуїду у лужному середовищі?

- А. Циклопентанпергідрофенантреновий цикл
- В. Метильна група
- С. Спиртовий гідроксил
- Д. П'ятичленний лактонний цикл
- Е. Дигітоксоза

21. Лікарські препарати з групи алкалоїдів кількісно визначають методом неводного титрування. Титрантом виступає:

- А. Натрію тіосульфат
- В. Хлорна кислота
- С. Сірчана кислота
- Д. Диметилформамід
- Е. Азотнокисле срібло

22. Яка з наведених сполук є специфічною домішкою в субстанції етаміналу-натрію?

- А. Фенілбарбітурова кислота
- В. Вільний луг
- С. Етилбарбітурова кислота
- Д. Семікарбазид
- Е. Ванілін

23. На аналіз одержано субстанцію хлорпромазину гідрохлориду. Який конденсований гетероцикл лежить в основі хімічної структури цієї лікарської речовини?

- А. Фенотіазину
- В. Пурину
- С. Акридину
- Д. Індолу
- Е. Бензотіазину

24. Провізор-аналітик до субстанції лікарської речовини додав розчини алізарину та цирконілу нітрату, при цьому спостерігається червоне забарвлення, що переходить в жовте. Вкажіть лікарський засіб, що аналізують:

- А. Натрію фторид
- В. Натрію хлорид

- C. Натрію бромід
- D. Натрію йодид
- E. Натрію тіосульфат

25. До лікарських засобів з групи алкалоїдів, похідних піролізидину, належить:

- A. Атропіну сульфат
- B. Пілокарпіну гідрохлорид
- C. Платифіліну гідротартрат
- D. Стрихніну нітрат
- E. Папаверину гідрохлорид

26. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію фталилсульфатіазолу (фталазолу). У відповідності з вимогами ДФУ субстанцію нагрівають з резорцином у присутності кислоти сірчаної; при наступному додаванні розчину натрію гідроксиду і води утворюється:

- A. Червоно-фіолетове забарвлення
- B. Рясний білий осад
- C. Інтенсивна зелена флуоресценція
- D. Об'ємний осад жовтого кольору
- E. Інтенсивне синє забарвлення

27. Провізор-аналітик визначає адсорбційну здатність вугілля активованого у відповідності з вимогами ДФУ, використовуючи:

- A. Феназон
- B. Фтивазид
- C. Фенілсаліцилат
- D. Фенол
- E. Фталілсульфатіазол

Варіант 6

1. Оберіть лікарську речовину, яку можна визначити методом перманганатометрії:
 - A. Сульфат магнію
 - B. Пероксид водню
 - C. Нікотинова кислота
 - D. Парацетамол
 - E. Новокаїн
2. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст лікарської речовини зворотнім йодометричним методом. Який з перерахованих титрованих розчинів він має використати?
 - A. Натрію нітрит
 - B. Срібла нітрат
 - C. Натрію тіосульфат
 - D. Натрію едетат
 - E. Калію бромат
3. Ефір медичний належить до простих ефірів. Перед проведенням його ідентифікації за температурою кипіння провізор-аналітик має впевнитися у відсутності:
 - A. Перекисних сполук
 - B. Відновних речовин
 - C. Спиртів
 - D. Нелеткого залишку
 - E. Карбонових кислот
4. З аптеки на аналіз надійшов зразок води очищеної. За допомогою якого реактиву можна виявити в ньому наявність важких металів?
 - A. Тіосемікарбазид
 - B. 2,6-дихлорфенілінфенол
 - C. Натрію нітропрусид
 - D. Нінгідрин
 - E. Тіоцетамід
5. Ідентифікацію розчину магнію пероксиду проводять за допомогою утворення надхромових кислот. Яке забарвлення при цьому з'являється?
 - A. Зелене
 - B. Червоне
 - C. Синє
 - D. Чорне
 - E. Жовте
6. Виберіть лікарську речовину, кількісне визначення якої за ДФУ здійснюється методом ацидиметрії в неводному середовищі:
 - A. Фенол
 - B. Кислота аскорбінова
 - C. Цефалексин
 - D. Кальцію хлорид
 - E. Натрію фторид

7. Який з наведених лікарських засобів кількісно можна визначити титруванням перхлоратною кислотою в ацетатній кислоті, не додаючи меркурію (II) ацетат:

- A. Нікотинамід
- B. Тропацин
- C. Тіаміну хлорид
- D. Промедол
- E. Папаверину гідрохлорид

8. Провізор-аналітик для ідентифікації дезоксикортикостерону ацетату провів реакцію на стероїдний цикл, в результаті якої утворилося вишнево-червоне забарвлення з зеленою флюоресценцією. Який реактив було додано?

- A. Хлороформ
- B. Розчин йоду
- C. Розчин феруму (III) хлориду
- D. Концентрована сірчана кислота
- E. Розчин калію гідроксиду

9. Який із вказаних пеніциліні містить ізоксазольний цикл?

- A. Оксацилін
- B. Ампіцилін
- C. Феноксиметилпеніцилін
- D. Бензилпеніцилін
- E. Карфецилін

10. Кількісне визначення якого лікарського засобу методом нітритометрії вимагає попереднього гідролізу?

- A. Парацетамол
- B. Анестезин
- C. Прокаїну гідрохлорид
- D. Натрію пара-аміносаліцилат
- E. Дикаїн

11. Хлорид-іони виявляють розчином аргентуму нітрату в кислому середовищі в присутності такої кислоти:

- A. Фосфатна
- B. Сульфатна
- C. Нітратна
- D. Оцтова
- E. Сульфідна

12. Наявність сульфат-йону в лікарських засобах виявляють розчином барію хлориду в присутності такої кислоти:

- A. Розведена фосфатна
- B. Льодяна оцтова
- C. Концентрована нітратна
- D. Розведена хлороводнева
- E. Розведена нітратна

13. Для визначення домішки фторидів у лікарських сполуках провізор-аналітик проводить перегонку з водяною парою і потім визначає наявність натрію фториду реакцією з реактивом:
- A. Йодсірчаним
 - B. Тіоацетамідним
 - C. Метоксифенілоцтової кислоти
 - D. Роданбромідним
 - E. Амінометилалізарінової кислоти
14. Сечовину в розчині гідропериту ідентифікують за допомогою біуретової реакції. Яке забарвлення при цьому з'являється?
- A. Блакитне
 - B. Зелене
 - C. Фіолетове
 - D. Жовте
 - E. Чорне
15. Однією з хімічних реакцій ідентифікації діетиламиду нікотинової кислоти є реакція виділення діетиламіну, який має характерний запах. Аналітик проводить цю реакцію при кип'ятінні досліджуваної речовини з розчином:
- A. Фенолфталеїну
 - B. Срібла нітрату
 - C. Дифеніламіну
 - D. Барію хлориду
 - E. Натрію гідроксиду
16. Лікарські препарати з групи алкалоїдів кількісно визначаються методом неводного титрування. Титрантом виступає:
- A. Хлорна кислота
 - B. Натрію тіосульфат
 - C. Сірчана кислота
 - D. Диметилформамід
 - E. Азотнокисле срібло
17. Яка з наведених сполук є специфічною домішкою в субстанції етаміналу-натрію?
- A. Фенілбарбітурова кислота
 - B. Вільний луг
 - C. Етилбарбітурова кислота
 - D. Семікарбазид
 - E. Ванілін
18. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції гліцерину згідно ДФУ. Для визначення неприпустимої домішки цукрів він використовує свіжоприготований розчин:
- A. Міді (II) сульфату
 - B. Заліза (II) сульфату
 - C. Кобальту (II) хлориду
 - D. Ртуті (II) нітрату
 - E. Натрію тіосульфату

19. При нагріванні ефедрину з кристаликом калію фероціаніду з'являється запах гіркої мигдалю. Яка речовина при цьому утвориться?

- A. Толуол
- B. Нітробензен
- C. Хлорбензен
- D. Анілін
- E. Бензальдегід

20. Яка з лікарських речовин з винною кислотою в присутності натрію ацетату утворює білий осад, розчинний в лугах та мінеральних кислотах?

- A. Натрію хлорид
- B. Калію хлорид
- C. Літію карбонат
- D. Натрію йодид
- E. Натрію бромід

21. На аналіз одержано субстанцію хлорпромазину гідрохлориду. Який конденсований гетероцикл лежить в основі хімічної структури цієї лікарської речовини?

- A. Пурину
- B. Фенотіазину
- C. Акридину
- D. Індолу
- E. Бензотіазину

22. У субстанціях *Natrii iodidum* та *Kalii iodidum* визначають специфічну домішку тіосульфатів додаванням розчинів крохмалю і йоду. Про відсутність домішки свідчить:

- A. Зникнення синього забарвлення
- B. Поява жовтого забарвлення
- C. Поява синього забарвлення
- D. Випадіння білого осаду
- E. Знебарвлення розчину

23. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції кислоти аскорбінової згідно з вимогами ДФУ. Для визначення домішки кислоти щавлевої він використовує розчин:

- A. Кальцію хлориду
- B. Натрію хлориду
- C. Натрію гідрокарбонату
- D. Натрію сульфату
- E. Натрію тіосульфату

24. До лікарських засобів з групи алкалоїдів, похідних піролізидину, належить:

- A. Папаверину гідро хлорид
- B. Пілокарпіну гідрохлорид
- C. Атропіну сульфат
- D. Стрихніну нітрат
- E. Платифіліну гідротартрат

25. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію субстанції ізоніазиду у відповідності до вимог ДФУ за температурою плавлення жовтого осаду, який отримують при взаємодії з розчином:

- A. Натрію нітропрусиду
- B. Гідроксихіноліну
- C. Ваніліну
- D. Калію броміду
- E. Амонію тіоціанату

26. Кількісний вміст заліза (II) сульфату гептагідрату в субстанції відповідно до вимог Державної фармакопеї України встановлюють методом цериметрії. Який індикатор використовують для встановлення точки еквівалентності?

- A. Тимоловий синій
- B. Крохмаль
- C. Флуоресцеїн
- D. Протравний чорний
- E. Фероїн

27. При проведенні якісного хімічного аналізу субстанції кислоти ніотинової провели реакцію, в результаті якої з'являється сине забарвлення. Який реактив при цьому використаний?

- A. Розчин міді (II) сульфату
- B. Розчин натрію гідроксиду
- C. Розчин заліза (III) хлориду
- D. Роданбромідний реактив
- E. Реактив Неслера

Варіант 7

1. Провізор-аналітик визначає наявність вісмут-іону згідно АНД. Який з приведених реактивів він використовує?

- A. Розчин калію йодиду
- B. Розчин фенолфталеїну
- C. Розчин діетилдитіокарбамінату
- D. Розчин крохмалю
- E. Розчин диметилгліоксиму

2. Спеціаліст контрольно-аналітичної лабораторії визначає у лікарській речовині втрату в масі під час висушування. Постійну масу він має вважати досягнутою, якщо різниця двох послідовних зважувань після висушування не перевищує:

- A. 0,0005 г
- B. 0,005 г
- C. 0,05 г
- D. 0,01 г
- E. 0,0008 г

3. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства визначає доброякісність води очищеної. Який реактив йому необхідно використати для виявлення домішки нітратів і нітритів?

- A. Розчин дифеніламіну
- B. Розчин баріюхлориду
- C. Розчин кислоти сульфосаліцилової
- D. Розчин амоніюоксалату
- E. Розчин аргентуму нітрату

4. Метод газорідинної хроматографії використовується для ідентифікації речовин. Ідентифікація речовин у методі газорідинної хроматографії проводиться за:

- A. Площею піка
- B. Параметрами утримування
- C. Характером нульової лінії
- D. Висотою піка
- E. Шириною піка на половині його висоти

5. Провізор-аналітик проводить експрес-аналіз очних крапель, що містять адреналіну гідротартрат. Після додавання розчину хлориду заліза (III) з'явилося смарагдово-зелене забарвлення, що свідчить про наявність у молекулі адреналіну:

- A. Ароматичних аміногруп
- B. Альдегідних груп
- C. Складноєфірних груп
- D. Фенольних гідроксильних груп
- E. Карбоксильних груп

6. Для визначення доброякісності ефіру медичного провізор-аналітик до препарату додав розчин каліюйодиду; появилось пожовтіння розчину. Яку домішку виявив провізор-аналітик?

- A. Альдегіди

- В. Пероксиди
- С. Вільні кислоти
- Д. Сірчаний газ
- Е. Кетони

7. Вкажіть, якому з нижченаведених лікарських засобів відповідає хімічна назва: *n*-амінобензойного ефіру диетиламіноетанолу гідрохлорид:

- А. Стрептоміцин
- В. Димедрол
- С. Стрептоцид
- Д. Новокаїн
- Е. Дикаїн

8. Кількісне визначення субстанції нітрофураля (фурациліну) проводять спектрофотометричним методом. Розрахувати кількісний вміст провізор-аналітик може, шляхом виміру:

- А. Оптичної густини
- В. Показника заломлення
- С. Кута обертання
- Д. рН розчину
- Е. Температури плавлення

9. Спеціаліст контрольно-аналітичної лабораторії для кількісного визначення альфа-амінокислот використовує формольне титрування (за Серенсенем), при цьому роль формальдегіду зводи до:

- А. Алкілювання карбоксильної групи
- В. Карбоксилування аміно групи
- С. Нейтралізації карбоксильної групи
- Д. Блокування аміно групи
- Е. Утворення бетаїнів

10. До контрольно-аналітичної лабораторії на аналіз надійшла субстанція натрію тетраборату. За допомогою якого методу, у відповідності до вимог ДФУ, можна визначити кількісний вміст натрію тетраборату?

- А. Броматометрія
- В. Йодометрія
- С. Нітритометрія
- Д. Алкаліметрія
- Е. Йодхлорометрія

11. Етиловий спирт (*Spiritus aethylicus*), який використовують у медицині для розтирань, компресів, приготування екстрактів та розчинів, не повинен вміщувати домішки етанолу. Назвіть реактив, який використовують для визначення цієї домішки:

- А. Розчин кислоти хлороводневої
- В. Спиртовий розчин каліюгідроксиду
- С. Розчин фурфуролу
- Д. Аміачний розчин аргентуму нітрату
- Е. Розчин ацетаміду

12. Тотожність кальціюлактату (Calcii lactas) - антиалергічного агента та ан-тидота при отруєнні солями магнію, визначають у числі інших реакцій якісною реакцією на катіон Ca^{2+} з одним з вказаних реагентів по утворенню білого осаду. Назвіть цей реагент:

- A. Натрію хлорид
- B. Барію хлорид
- C. Амонію оксалат
- D. Амонію карбонат
- E. Лантану нітрат

13. У відділ запасів аптеки надійшов товар, серед якого значиться препарат Нітрогліцерин, у кількості 100 упаковок. До якої групи лікарських засобів необхідно віднести цей препарат, враховуючи його фізико-хімічні властивості? А. Легкогорючі речовини

- B. Вибухонебезпечні речовини
- C. Легкозаймисті речовини
- D. Вибухові речовини
- E. Леткі речовини

14. Який реактив, згідно до вимог Державної фармакопеї України, використовується при визначенні домішки альдегідів у субстанції гліцерину?

- A. Розчин пара-розаніліну
- B. Розчин кислоти сульфанілової
- C. Розчин амоніюоксалату
- D. Розчин сечовини
- E. Розчин крохмалю

15. Встановлення масової частки синестролу в олійному розчині препарату після екстракції діючої речовини водним розчином натрій гідроксиду спеціаліст Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів проводить методом: А. Броматометрія

- B. Алкаліметрія
- C. Комплексонометрія
- D. Нітриметрія
- E. Перманганатометрія

16. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст адреналіну тартрату у відповідності до вимог ДФУ методом кислотно-основного титрування у неводних середовищах. У якості титрованого розчину він використав розчин: А. Кислоти хлоридної

- B. Натріюгідроксиду
- C. Каліюбромату
- D. Йоду
- E. Натріюнітриту

17. У КАЛІ аналізується лікарська форма, що містить натрію бензоат. Який з перелічених реактивів утворює з досліджуваним препаратом жовто-рожевий осад?

- A. Розчин натрію гідрокарбонату
- B. Розчин заліза (III) хлориду

C. Розчин калію перманганату

D. Розчин магнію сульфату

E. Розчин натрію нітрату

18. До контрольної-аналітичної лабораторії на аналіз надійшла субстанція заліза сульфату гептагідрату. За допомогою якого реактиву ДФУ рекомендує визначати у ньому домішку солей цинку?

A. Амонію тіоціанат

B. Натрію нітропрурид

C. Калію Фероціанід

D. Натрію тетрафенілборат

E. Калію ацетат

19. У контрольній-аналітичній лабораторії досліджується субстанція кальцію лактату. З яким реактивом катіон кальцію у присутності амоніохлориду утворює білий кристалічний осад?

A. Калію фероціанід

B. Натрію хлорид

C. Калію перманганат

D. Натрію тетраборат

E. Натрію кобальтонітрит

20. За допомогою якого методу, згідно вимог ДФУ, провізор-аналітик може визначити домішок хлоридів у броміді натрію?

A. Алкаліметрії

B. Нітритометрії

C. Броматометрії

D. Аргентометрії

E. Йодометрії

21. В практиці контрольних-аналітичних лабораторій застосовується розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу, синій колір якого знебарвлюється під дією відновників. Укажіть лікарський препарат, який можна ідентифікувати за допомогою розчину 2,6- дихлорфеноліндофенолу:

A. Саліцилова кислота

B. Ацетилсаліцилова

C. Нікотинова кислота

D. Бензойна кислота

E. Аскорбінова кислота

22. Однією з реакцій ідентифікації сульфаниламідів є реакція утворення азобарвників. Який з наведених препаратів утворює азобарвник тільки після попереднього кислотного гідролізу?

A. Сульфазин

B. Стрептоцид

C. Сульфален

D. Фталазол

E. Норсульфазол

23. Провізор-аналітик лабораторії Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів проводить кількісне визначення кофеїну згідно до вимог Державної Фармакопеї України методом кислотно-основного

титрування у безводних розчинниках. Який титрований розчин він використав?

- A. Калію бромату
- B. Натрію метилату
- C. Натрію гідроксиду
- D. Натрію едетату
- E. Кислоти хлорної

24. Для проведення ідентифікації лікарських засобів, до складу яких входить сульфїт-іон, провізор-аналітик до розчину лікарської сполуки додає кислоту хлористоводневу і спостерігає:

- A. Появу жовтого забарвлення розчину
- B. Виділення газу бурого кольору
- C. Виділення газу з різким запахом
- D. Появу жовтого осаду
- E. Появу білого осаду

25. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення парацетамолу методом цериметрії. Вкажіть, який індикатор рекомендує ДФ України використовувати для зазначеного методу:

- A. Фенолфталеїн
- B. Калію хромат
- C. Фероїн
- D. Тропеолін ОО
- E. Метилловий помаранчевий

26. Фармацевтична хімія вивчає способи отримання лікарських засобів. При взаємодії анестезину з бета- діетиламіноетанолом у присутності натрію алкоголяту з послідуочим підкисленням кислотою хлороводневою отримують:

- A. Ксикаїн
- B. Прокаїнамідну гідрохлорид
- C. Дикаїн
- D. Прокаїну гідрохлорид
- E. Тримекаїн

27. При нагріванні сульфамідного препарату з саліциловою кислотою у присутності кислоти сірчаної концентрованої спостерігається малинове забарвлення. Який лікарський засіб аналізується?

- A. Сульгін
- B. Стрептоцид
- C. Стрептоцид розчинний
- D. Етазол
- E. Фталазол

28. Вкажіть, який із нижче наведених реактивів необхідно додати до ізоніазиду, щоб утворилося синє забарвлення і осад, які при нагріванні набувають світло-зеленого кольору і супроводжуються виділенням газу:

- A. Розчин аргентуму нітрату
- B. Розчин хлороводневої кислоти
- C. Розчин лугу

- D. Розчин купруму сульфату
- E. Розчин феруму (III) хлориду

29. До контрольної-аналітичної лабораторії для аналізу надійшли ампули тестостерону пропіонату. Кількісне визначення відповідно до вимог АНД провізор-аналітик повинен проводити наступним методом:

- A. Гравіметричний
- B. Поляриметричний
- C. Комплексонометричний
- D. Аргентометричний
- E. УФ-спектрофотометричний

30. Провізор-аналітик визначає домішку іонів заліза у препараті відповідно до вимог ДФУ за допомогою цитратної і тіоглікової кислот. Поява якого забарвлення свідчить про наявність цієї домішки?

- A. Чорне
- B. Рожеве
- C. Зелене
- D. Синє
- E. Жовте

Варіант 8

1. У контрольно-аналітичній лабораторії визначається кількісний вміст цитрату натрію методом іонообмінної хроматографії з використанням катіоніту. Який титрований розчин необхідно використати для наступного титрування лимонної кислоти, що утворюється?

- A. Гідроксиду натрію
- B. Йоду
- C. Йодату калію
- D. Хлористоводневої кислоти
- E. Трилону Б

2. Наявність у складі лікарської форми катіону заліза (II) може бути підтверджена провізором-аналітиком аптеки за допомогою розчину:

- A. Амонію сульфід
- B. Натрію хлориду
- C. Магнію сульфату
- D. Калію бромід
- E. Натрію фосфату

3. Провізору-аналітику аптечного складу на аналіз надійшла субстанція пероксиду водню. Кількісне визначення цього лікарського засобу він повинен виконати перманганатометричним методом. До появи якого забарвлення розчину проводиться титрування згідно аналітичних нормативних документів?

- A. Рожеве
- B. Зелене
- C. Жовте
- D. Синє
- E. Безбарвне

4. До контрольно-аналітичної лабораторії на аналіз надійшла субстанція лимонної кислоти. У відповідності до вимог ДФУ кількісний вміст кислоти лимонної можна визначити методом:

- A. Йодхлорметрії
- B. Йодометрії
- C. Ацидиметрії
- D. Броматометрії
- E. Алкаліметрії

5. Кількісний вміст глюконату кальцію у відповідності до вимог ДФУ визначається методом комплексометрії. У якості титранта використовується розчин:

- A. Йодмонохлорилу
- B. Перманганату калію
- C. Натрію едетату
- D. Нітрату аргентуму
- E. Кислоти хлористоводневої

6. Кодеїн для медичних цілей можна отримати напівсинтетичним шляхом з рослинного алкалоїду. Оберіть цей алкалоїд:

- A. Берберин

- В. Папаверин
- С. Морфін
- Д. Протопін
- Е. Хелідонін

7. Лікарські засоби, що містять первинну ароматичну аміногрупу, кількісно визначають методом нітритометрії. Який з наведених препаратів кількісно визначають методом нітритометрії без попереднього кислотного гідролізу?

- А. Парацетамол
- В. Фталазол
- С. Фтазин
- Д. Сульфадимезин
- Е. Стрептоцид розчинний

8. Аналітик контрольно-аналітичної лабораторії визначає кількісний вміст Нітрофуралу. Який титриметричний метод кількісного визначення він може використати?

- А. Перманганатометрії
- В. Йодометрії
- С. Алкаліметрії
- Д. Аргентометрії
- Е. Нітритометрії

9. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення одного з нижченаведених лікарських засобів методом нітритометрії. Вкажіть цей лікарський засіб:

- А. Норсульфазол
- В. Фтивазид
- С. Анальгін
- Д. Амонію хлорид
- Е. Атропіну сульфат

10. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення субстанції адреналіну тартрату методом кислотно-основного титрування у неводних розчинниках. Який індикатор він використовує при цьому згідно вимог ДФУ?

- А. Еріохром чорний
- В. Метилловий оранжевий
- С. Фенолфталеїн
- Д. Тимолфталеїн
- Е. Кристалічний фіолетовий

11. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст лікарського засобу зворотним броматометричним методом. Який з перерахованих титрованих розчинів він повинен використати?

- А. Нітрит натрію
- В. Бромат калію
- С. Едетат натрію
- Д. Тіосульфат натрію
- Е. Нітрат аргентуму

12. Спеціаліст контрольно-аналітичної лабораторії проводить кількісне визначення Ca^{2+} в субстанції кальцію пантотенату. Вкажіть цей метод аналізу

- A. Нітритометрія
- B. Комплексонометрія
- C. Аргентометрія
- D. Перманганатометрія
- E. Йодометрія

13. Для кількісного визначення субстанції прокаїну гідрохлориду згідно ДФУ провізор-аналітик використовує метод нітритометрії. Який індикатор йому слід використати?

- A. Кристалічний фіолетовий
- B. Метилловий червоний
- C. Нейтральний червоний
- D. Ксиленоловий оранжевий
- E. Кислотний хром темно-синій

14. Для кількісного визначення субстанції фторурацилу згідно ДФУ провізор-аналітик використовує метод неводного титрування. Який титрований розчин йому необхідно використати?

- A. Гідроксиду тетрабутиламонію
- B. Нітриту натрію
- C. Бромату калію
- D. Тіоціанату амонію
- E. Едетату натрію

15. Провізор-аналітик виконує згідно ДФУ кількісне визначення субстанції глюконату кальцію методом комплексонометричного титрування. Який індикатор він повинен застосувати?

- A. Кальконкарбонова кислота
- B. Метилловий червоний
- C. Кристалічний фіолетовий
- D. Тимолфталейн
- E. Тропеолін 00

16. Для кількісного визначення лікарського засобу згідно ДФУ використовують метод комплексонометричного титрування. Назвіть цей лікарський засіб:

- A. Тіосульфат натрію
- B. Цитрат калію
- C. Хлорид калію
- D. Бензоат натрію
- E. Хлорид кальцію

17. В контрольно-аналітичній лабораторії виконується аналіз субстанції гептагідрату сульфату заліза згідно ДФУ. Наважку субстанції титрують розчином:

- A. Тіоціанату амонію
- B. Нітрату аргентуму
- C. Сульфату амонію церію

D. Едетату натрію

E. Бромату калію

18. Аналітик визначає кількісний вміст натрію бензоату методом ацидиметрії у неводному середовищі у відповідності до вимог ДФУ. Який реактив він використав у якості розчинника?

A. Вода

B. Піридин

C. Кислота оцтова безводна

D. Диметилформамід

E. Метанол

19. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст ртуті дихлориду методом зворотньої комплексонометрії. При цьому відтитрувати надлишок титрованого розчину натрію едетату можна титрованим розчином:

A. Гідроксиду натрію

B. Сульфату цинку

C. Тіосульфату натрію

D. Бромату калію

E. Метилату натрію

20. Під час проведення кількісного визначення кальцію лактату комплексонометричним методом згідно ДФУ у якості індикатора використовується:

A. Фенолфталеїн

B. Дифенілкарбазон

C. Нафтолбензеїн

D. Кислота кальконкарбонова

E. Тропеолін 00

21. Провізор контрольно-аналітичної лабораторії досліджує субстанцію прокаїну гідрохлориду у відповідності до вимог ДФУ. Яким методом ДФУ рекомендує визначати кількісний вміст цього препарату?

A. Нітритометрії

B. Броматометрії

C. Ацидиметрії

D. Алкаліметрії

E. Комплексонометрії

22. Теобромін і теофілін кількісно визначають методом алкаліметрії за замісником. Яка кислота при цьому титрується гідроксидом натрію?

A. Фосфатна

B. Хлоридна

C. Сульфатна

D. Ацетатна

E. Нітратна

23. Для визначення тотожності препаратів, похідних тропану, використовують реакцію Віталі-Морена. Для цього препарати після розкладання азотною кислотою обробляють спиртовим розчином гідроксиду калію та ацетону. При цьому відбувається:

A. Випадання чорного осаду

- В. Забарвлення розчину в зелений колір
- С. Виділення бульбашок газу
- Д. Забарвлення розчину в фіолетовий колір
- Е. Випадання білого осаду

24. Кількісне визначення субстанції нітрофураля (фурациліну) проводять спектрофотометричним методом. Розрахувати кількісний вміст провізор-аналітик може, шляхом виміру:

- А. Показника заломлення
- В. Оптичної густини
- С. Кута обертання
- Д. рН розчину
- Е. Температури плавлення

25. На аналіз надійшла субстанція анальгіну. Оберіть метод, за допомогою якого можна визначити кількісний вміст анальгіну:

- А. Алкаліметрія
- В. Ацидиметрія
- С. Йодометрія
- Д. Комплексонометрія
- Е. Перманганатометрія

26. У відділ запасів аптеки надійшов товар, серед якого значиться препарат Нітрогліцерин, у кількості 100 упаковок. До якої групи лікарських засобів необхідно віднести цей препарат, враховуючи його фізико-хімічні властивості? А. Вибухові речовини

- В. Вибухонебезпечні речовини
- С. Легкозаймисті речовини
- Д. Легкогорючі речовини
- Е. Леткі речовини

27. Провізор-аналітик лабораторії Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів проводить кількісне визначення кофеїну згідно до вимог Державної Фармакопеї України методом кислотно-основного титрування у безводних розчинниках. Який титрований розчин він використав?

- А. Калію бромату
- В. Натрію метилату
- С. Натрію гідроксиду
- Д. Натрію едетату
- Е. Кислоти хлорної

28. Фармацевтична хімія вивчає способи отримання лікарських засобів. При взаємодії анестезину з бета- діетиламіноетанолом у присутності натрію алкоголяту з наступним підкисленням кислотою хлороводневою отримують:

- А. Тримекаїн
- В. Прокаїнамідю гідрохлорид
- С. Дикаїн
- Д. Ксикаїн
- Е. Прокаїну гідрохлорид

29. При нагріванні сульфамідного препарату з саліциловою кислотою у присутності кислоти сірчаної концентрованої спостерігається малинове забарвлення. Який лікарський засіб аналізується?

- A. Етазол
- B. Стрептоцид
- C. Сульгін
- D. Стрептоцид розчинний
- E. Фталазол

Варіант 9

1. Провізор-аналітик контролює стан рефрактометра. Для його калібрування він використав воду очищену. Яке значення показника заломлення має бути у води очищеної?

- A. 1,3220
- B. 1,3110
- C. 1,3330
- D. 1,3440
- E. 1,3550

2. Для ідентифікації багатоатомного спирту гліцерину провізор-аналітик проводить реакцію дегідратації з калію гідросульфатом. Продукт, що утворюється при цьому, має характерний різкий запах і викликає посиніння фільтрувального паперу, змоченого 1% розчином натрію нітропрусиду і піперидином. Назвіть його:

- A. Кислота оцтова
- B. Діетиловий ефір
- C. Акролеїн
- D. Етанол
- E. Хлороформ

3. Провізор-аналітик аптеки проводить аналіз води очищеної. Для цього певну кількість зразка, що досліджується, він доводить до кипіння, додає 0,02 М розчин калію перманганату і кислоту сірчану розведenu. Після кип'ятіння отриманого розчину протягом 5 хвилин рожеве забарвлення має зберігатися. Який домішок визначав провізор-аналітик?

- A. Сульфати
- B. Діоксид вуглецю
- C. Нітрати
- D. Речовини, що відновлюють
- E. Важкі метали

4. На наявність якої групи в глюкозі вказує утворення цегляно-червоного осаду при нагріванні з мідно-тартратним реактивом (реактивом Фелінга)?

- A. Альдегідна
- B. Кетонна
- C. Карбоксильна
- D. Естерна
- E. Амідна

5. Провізор-аналітик визначає домішок заліза у відповідності до вимог ДФУ за допомогою лимонної і тіогліколевої кислот. Поява якого забарвлення свідчить про наявність цієї домішки?

- A. Синє
- B. Зелене
- C. Жовте
- D. Рожеве
- E. Чорне

6. У якості специфічної домішки при аналізі ефіру медичного (Aether medicinales) визначають наявність альдегідів. Який з наведених реактивів застосовується для визначення домішки альдегідів?

- A. Фенолфталеїн
- B. Калію тетраіодомеркурат лужний
- C. Феруму (III) хлорид
- D. Оцтова кислота
- E. Калію сульфат

7. Провізор-аналітик лабораторії Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів проводить ідентифікацію "Сульфаметоксазолу", додаючи до препарату розчини кислоти хлороводневої, натрію нітриту та бета-нафтолу. При цьому утворюється інтенсивне червоне забарвлення. На наявність якої функціональної групи проводиться реакція?

- A. Первинна ароматична аміногрупа
- B. Складноефірна група
- C. Сульфамідна група
- D. Карбоксильна група
- E. Альдегідна група

8. Для визначення домішки калію у лікарських сполуках провізор-аналітик проводить реакцію з:

- A. Натрію нітратом
- B. Натрію тетраборатом
- C. Натрію тетрафенілборатом
- D. Натрію сульфатом
- E. Натрію саліцилатом

9. Провізор-аналітик лабораторії Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів проводить кількісне визначення лікарської субстанції

"Резорцин" методом броматометрії (зворотне титрування). Який індикатор при цьому він використовує?

- A. Натрію еозинат
- B. Заліза (III) амонію сульфат
- C. Калію хромат
- D. Фенолфталеїн
- E. Крохмаль

10. Вкажіть реакцію на лікарські препарати, що відносяться до складних ефірів, яка прийнята ДФ України:

- A. Утворення азобарвника
- B. Утворення гідроксаматів заліза
- C. Утворення індофенолу
- D. Утворення трибромфенолу
- E. Утворення тайлеохіну

11. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення субстанції адреналіну тартрату методом кислотного титрування у неводних розчинниках. Який індикатор він використовує при цьому згідно вимог ДФУ?

- A. Кристалічний фіолетовий
- B. Метилловий помаранчевий
- C. Фенолфталеїн
- D. Тимолфталеїн
- E. Еріохром чорний

12. Яку з нижче перерахованих лікарських речовин провізор-аналітик аптеки може кількісно визначити методом цериметрії?

- A. Вікасол
- B. Кислота ацетилсаліцилова
- C. Натрію бензоат
- D. Фенілсаліцилат
- E. Фенобарбітал

13. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст лікарського засобу зворотним броматометричним методом. Який з перерахованих титрованих розчинів він повинен використати?

- A. Нітрит натрію
- B. Бромат калію
- C. Едетат натрію
- D. Тіосульфат натрію
- E. Нітрат аргентуму

14. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст лікарського засобу прокаїну гідрохлориду. Який з перерахованих розчинів він повинен використати:

- A. Калію бромату
- B. Натрію тіосульфату
- C. Натрію едетату
- D. Натрію нітриту
- E. Аргентуму нітрату

15. Провізор-аналітик проводить дослідження чистоти лікарської речовини "Натрію тіосульфат". На наявність якої домішки вказує поява фіолетового забарвлення у реакції з натрію нітропрусидом?

- A. Сульфати
- B. Сульфіди
- C. Сірка
- D. Натрію хлорид
- E. Йодиди

16. До контрольної-аналітичної лабораторії для аналізу надійшла субстанція "Adrenalini tartras". Кількісне визначення цієї субстанції провізору-аналітику відповідно до вимог ДФУ слід проводити наступним методом:

- A. Броматометрія
- B. Ацидиметрія у водному розчині
- C. Йодометрія
- D. Нітритометрія
- E. Ацидиметрія в неводному середовищі

17. Структурною основою стероїдних гормонів є скелет вуглеводню - цикло- пентанпергідрофенантрени. Яку природну сполуку використовують для добування тестостеронпропіонату?

- A. Антрацен
- B. Індол
- C. Нафталін
- D. Фенантрен
- E. Холестерин

18. Провізор-аналітик виконує згідно ДФУ кількісне визначення субстанції глюконату кальцію методом комплексонометричного титрування. Який індикатор він повинен застосувати?

- A. Кристалічний фіолетовий
- B. Метилловий червоний
- C. Кальконкарбонова кислота
- D. Тимолфталеїн
- E. Тропеолін 00

19. Провізор-аналітик виконує ідентифікацію натрію гідрокарбонату. За допомогою якого індикатора можна підтвердити наявність слабколужної реакції середовища у розчині натрію гідрокарбонату?

- A. Фенолфталеїн
- B. Крохмаль
- C. Тропеолін 00
- D. Фероїн
- E. Нафтолбензеїн

20. У якості основного реактиву під час випробовування на граничний вміст домішку фосфатів ДФУ рекомендує використовувати такий реактив:

- A. Мідно-тартратний
- B. Сульфомолібденовий
- C. Тіоацетамідний

D. Ацетилацетон

E. Гіпофосфіт

21. Саліцилати широко застосовуються у медицині як протизапальні засоби. Для визначення кількісного вмісту саліцилової кислоти використовують такий метод:

A. Аргентометрія

B. Нітритометрія

C. Алкаліметрія

D. Перманганатометрія

E. Комплексонометрія

22. Згідно рекомендацій Державної Фармакопеї України (доповнення I), провізор-аналітик здійснює кількісне визначення калію йодиду за допомогою такого методу:

A. Йодатометрія

B. Комплексонометрія

C. Ацидиметрія

D. Алкаліметрія

E. Нітритометрія

23. Проводячи ідентифікацію ізоніазиду, провізор-аналітик прокип'ятив субстанцію з 2,4-динітрохлорбензолом. В результаті утворилося жовте забарвлення, яке при додаванні розчину луку переходить у фіолетове, а потім у бурувато-червоне. В результаті реакції утворюється похідне такого альдегіду: A. Глутаконовий

B. Гексановий

C. Глютаміновий

D. Гліоксалевий

E. Глюконовий

24. Вкажіть, якому з нижченаведених лікарських засобів відповідає хімічна назва: *p*-амінобензойного ефіру диетиламіноетанолу гідрохлорид:

A. Дикаїн

B. Димедрол

C. Стрептоцид

D. Новокаїн

E. Стрептоміцин

25. У контрольно-аналітичній лабораторії досліджується субстанція кальцію лактату. З яким реактивом катіон кальцію у присутності амонію хлориду утворює білий кристалічний осад?

A. Калію фуроціанід

B. Натрію хлорид

C. Калію перманганат

D. Натрію тетраборат

E. Натрію кобальтонітрит

26. В практиці контрольно-аналітичних лабораторій застосовується розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу, синій колір якого знебарвлюється під дією відновників. Вкажіть лікарський препарат, який можна ідентифікувати за допомогою розчину 2,6- дихлорфеноліндофенолу:

- A. Саліцилова кислота
- B. Аскорбінова кислота
- C. Нікотинова кислота
- D. Бензойна кислота
- E. Ацетилсаліцилова кислота

27. Вкажіть, який із нижче наведених реактивів необхідно додати до ізоніазиду, щоб утворилося синє забарвлення і осад, які при нагріванні набувають світло-зеленого кольору і супроводжуються виділенням газу:

- A. Розчин купруму сульфату
- B. Розчин аргентуму нітрату
- C. Розчин лугу
- D. Розчин хлороводневої кислоти
- E. Розчин феруму (III) хлориду

Варіант 10

1. Аналітик контрольно-аналітичної лабораторії проводить контроль якості кислоти борної. Справжність підтверджується за реакцією утворення борноетилового (борнометилового) ефіру, який горить полум'ям, оточеним:

- A. Синім кольором
- B. Зеленим кольором
- C. Червоним кольором
- D. Жовтим кольором
- E. Фіолетовим кольором

2. З метою визначення перекисів у ефірі для наркозу провізор-аналітик використував один з реактивів:

- A. Натрію тіосульфат
- B. Калію хлорид
- C. Калію перманганат
- D. Калію йодид
- E. Натрію гідроксид

3. Сульфадимезин, етазол, уросульфан застосовують як хіміотерапевтичні лікарські засоби. Вони являються похідними:

- A. Амідю саліцилової кислоти
- B. Амідю бензойної кислоти
- C. Амідю сульфанілової кислоти
- D. Амідю барбітурової кислоти
- E. Амідю нікотинової кислоти

4. Провізор-аналітик, аналізуючи вітамінні очні краплі, під час розглядання в їх УФ-світлі спостерігав яскраву зеленувато-жовту флюоресценцію. Це свідчить про наявність:

- A. Рибофлавіну
- B. Тіаміну броміду
- C. Кислоти фолієвої
- D. Кислоти аскорбінової
- E. Вікасолу

5. Провізор-аналітик виконує аналіз на наявність натрію тіосульфату. Оберіть реактив, за допомогою якого можна відкрити тіосульфат-іон:

- A. Магнію сульфат
- B. Натрію бромід
- C. Калію йодид
- D. Натрію гідроксид
- E. Кислота хлористоводнева

6. Провізор-аналітик визначає у препараті домішку солей калію з розчином натрію тетрафенілборату. Наявність домішки він визначає за появою:

- A. Зеленої флюоресценції
- B. Жовтого забарвлення
- C. Білої опалесценції
- D. Коричневого осаду

- Е. Синього забарвлення
7. Провізор-аналітик визначає домішку сульфатів у борній кислоті. У якості основного реактиву він додав:
- А. Амонію оксалат
 - В. Натрію сульфід
 - С. Калію ферроціанід
 - Д. Аргентуму нітрат
 - Е. Барію хлорид
8. Кількісне визначення аргентуму нітрату проводять методом тіоціанатометрії. Який індикатор при цьому застосовують?
- А. Метиленовий синій
 - В. Фенолфталеїн
 - С. Калію хромат
 - Д. Феруму (III) амонію сульфат
 - Е. Натрію еозинат
9. Провізор-аналітик при ідентифікації ксероформу провів реакцію з натрію сульфідом; при цьому утворився чорний осад. Який іон він виявив?
- А. Плюмбуму
 - В. Бісмуту
 - С. Цинку
 - Д. Купруму
 - Е. Аргентуму
10. Провізору-аналітику аптеки необхідно зробити висновок про якість приготування 3% розчину натрію броміду. Кількісне визначення складу мікстури провізор-аналітик провів рефрактометричним методом. Розрахувати кількість натрію броміду у цьому випадку можна, визначивши значення:
- А. Показника заломлення
 - В. Питомого показника поглинання
 - С. Оптичної щільності розчину
 - Д. В'язкості розчину
 - Е. рН розчину
11. При ідентифікації лікарських засобів провізор-аналітик Державної інспекції по контролю за якістю лікарських засобів проводить лігнінову пробу. Укажіть цей лікарський засіб:
- А. Кортизону ацетат
 - В. Кислота аскорбінова
 - С. Стрептоцид
 - Д. Метіонін
 - Е. Анальгін
12. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст лікарського засобу прокаїну гідрохлориду. Який з перерахованих розчинів він повинен використати:
- А. Натрію тіосульфату
 - В. Натрію нітриту
 - С. Натрію едетату

- D. Калію бромату
E. Аргентуму нітрату
13. Провізор-аналітик проводить дослідження чистоти лікарської речовини "Натрію тіосульфат". На наявність якої домішки вказує поява фіолетового забарвлення у реакції з натрію нітропрусидом?
- A. Натрію хлорид
B. Сульфати
C. Сірка
D. Сульфіди
E. Йодиди
14. В контрольно-аналітичну лабораторію для аналізу надійшов "Aether anaestheticus". Який реактив за ДФУ слід використати провізору-аналітику для виявлення домішок ацетону і альдегідів?
- A. Розчин гідроксиламіну
B. Амоніачний розчин аргентуму нітрату
C. Водний розчин калію йодиду
D. Розчин натрію гідросульфіту
E. Лужний розчин калію тетраїодмеркуріату
15. Якісна реакція на фенол - реакція з бромною водою. Яка сполука утворюється при взаємодії фенолу з бромною водою і випадає із розчину у вигляді білого осаду?
- A. 4-Бромфенол
B. 2-Бромфенол
C. 3-Бромфенол
D. 2,4,6-Трибромфенол
E. 2,4-Дибромфенол
16. Для кількісного визначення субстанції прокаїну гідрохлориду згідно ДФУ провізор-аналітик використовує метод нітритометрії. Який індикатор йому слід використати?
- A. Нейтральний червоний
B. Метилловий червоний
C. Кристалічний фіолетовий
D. Ксиленоловий оранжевий
E. Кислотний хром темно-синій
17. Для кількісного визначення субстанції фторурацилу згідно ДФУ провізор-аналітик використовує метод неводного титрування. Який титрований розчин йому необхідно використати?
- A. Тетрабутиламонію гідроксиду
B. Натрію нітриту
C. Калію бромату
D. Амонію тіоціанату
E. Натрію едетату
18. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції етилморфіну гідрохлориду. Для визначення домішки води напівмікрометодом в випробуванні на чистоту він застосовує такий реактив:
- A. Метоксифенілоцтової кислоти

- В. Біуретовий
- С. Йодсірчистий
- Д. Молибденованадієвий
- Е. Гіпофосфіту

19. В контрольній-аналітичній лабораторії виконується аналіз субстанції заліза сульфату гептагідрату згідно ДФУ. Наважку субстанції титрують розчином:

- А. Аргентуму нітрату
- В. Амонію церію сульфату
- С. Амонію тіоціанату
- Д. Натрію едетату
- Е. Калію бромату

20. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст кофеїну у відповідності з вимогами ДФУ методом ацидиметрії у неводних середовищах. У якості титрованого розчину він використав розчин:

- А. Натрію едетату
- В. Кислоти хлорної
- С. Калію бромату
- Д. Натрію гідроксиду
- Е. Натрію нітриту

21. Кількісний вміст дифенгідраміну гідрохлориду у відповідності з вимогами ДФУ визначається методом алкаліметрії. У якості титранта використовується розчин такої речовини:

- А. Кислота хлористоводнева
- В. Калію бромат
- С. Натрію тіосульфат
- Д. Калію перманганат
- Е. Натрію гідроксид

22. У контрольній-аналітичній лабораторії досліджується субстанція кальцію пангамату. З яким реактивом катіон кальцію утворює білий осад?

- А. Калію бромід
- В. Натрію хлорид
- С. Калію перманганат
- Д. Амонію оксалат
- Е. Натрію кобальтинітрит

23. Провізор контрольній-аналітичної лабораторії досліджує субстанцію прокаїну гідрохлориду у відповідності до вимог ДФУ. Яким методом ДФУ рекомендує визначати кількісний вміст цього препарату?

- А. Ацидиметрії
- В. Броматометрії
- С. Нітриметрії
- Д. Алкаліметрії
- Е. Комплексонометрії

24. Структурною основою тетрациклінів є частково гідроване ядро:

- А. Нафтацену
- В. Антрацену

С. Фенантрени

Д. Нафталіну

Е. Акридину

25. Проводячи ідентифікацію ізоніазиду, провізор-аналітик прокип'ятив суб-станцію з 2,4-динітрохлорбензолом. В результаті утворилося жовте забарвлення, яке при додаванні розчину лугу переходить у фіолетове, а потім у бурувато-червоне. В результаті реакції утворюється похідне такого альдегіду:

А. Глутаконовий

В. Глюконовий

С. Глютаміновий

Д. Гліоксалевий

Е. Гексановий

Варіант 11

1. Хімік ВТК Фармацевтичного підприємства може підтвердити у препараті, що містить ферум (II), наявність останнього реакцією з:

- A. Калію хлоридом
- B. Калію ціанідом
- C. Калію фероціанідом Fe (III)
- D. Калію тіоціанатом
- E. Калію бромідом

2. Провізор-аналітик аптеки проводить ідентифікацію оксациліну натрієвої солі. У якості реактивів він використовує розчин гідроксиламіну солянокислого у присутності розчину натрію гідроксиду і розчин купрум(II) нітрату. Який структурний фрагмент молекули препарату виявляється за допомогою даних реагентів?

- A. Фурановий цикл
- B. Тіазолідиновий цикл
- C. Ізоксазольний цикл
- D. Бета-лактамний цикл
- E. Тіадіазольний цикл

3. З метою визначення перекисів у ефірі для наркозу провізор-аналітик використовував один з реактивів:

- A. Калію перманганат
- B. Калію хлорид
- C. Калію йодид
- D. Натрію тіосульфат
- E. Натрію гідроксид

4. Анестезин відноситься до речовин з місцевоанестезуючою активністю і є похідним такої кислоти:

- A. Пара-амінобензойна
- B. Пара-аміносаліцилова
- C. Пара-амінобензолсульфо кислоти
- D. Пара-хлорбензойна
- E. Пара-амінофталева

5. Згідно ДФУ, у якості основного реактиву при випробуванні на граничний вміст домішки магнію хімік-аналітик використовує розчин:

- A. Резорцину
- B. Гідроксихіноліну
- C. Піридину
- D. Формальдегіду
- E. Бензальдегіду

6. Провізор-аналітик виконує аналіз на наявність натрію тіосульфату. Оберіть реактив, за допомогою якого можна відкрити тіосульфат-іон:

- A. Магнію сульфат
- B. Натрію бромід
- C. Калію йодид
- D. Натрію гідроксид
- E. Кислота хлористоводнева

7. Для ідентифікації стрептоциду, сульфацилу натрію, норсульфазолу, сульфадимезину слід провести реакцію утворення:

- A. Тайлеохіну
- B. Мурексиду
- C. Азобарвника
- D. Флуоресцину
- E. Йодоформу

8. При ідентифікації лікарських засобів провізор-аналітик Державної інспекції по контролю за якістю лікарських засобів проводить лігнінову пробу. Укажіть цей лікарський засіб:

- A. Метіонін
- B. Кислота аскорбінова
- C. Кортизону ацетат
- D. Стрептоцид
- E. Анальгін

9. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст лікарського засобу прокаїну гідрохлориду. Який з перерахованих розчинів він повинен використати:

- A. Калію бромату
- B. Натрію тіосульфату
- C. Натрію едетату
- D. Натрію нітриту
- E. Аргентуму нітрату

10. Провізор-аналітик КАЛ проводить ідентифікацію лікарської речовини за сульфід-іонами згідно до вимог ДФУ. Який реактив знебарвлюється під час цього дослідження?

- A. Розчин заліза (III) хлориду
- B. Розчин йоду
- C. Розчин амоніаку
- D. Розчин калію йодиду
- E. Розчин калію нітрату

11. В контрольно-аналітичну лабораторію для аналізу надійшов "Aether anaestheticus". Який реактив за ДФУ слід використати провізору-аналітику для виявлення домішок ацетону і альдегідів?

- A. Лужний розчин калію тетраїодмеркуріату
- B. Амоніачний розчин аргентуму нітрату
- C. Водний розчин калію йодиду
- D. Розчин натрію гідросульфїту
- E. Розчин гідроксиламіну

12. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції гліцерину згідно ДФУ. Для визначення неприпустимої домішки цукрів він використовує свіжоприготований розчин:

- A. Натрію тіосульфату
- B. Заліза (II) сульфату
- C. Кобальту (II) хлориду
- D. Ртуті (II) нітрату

Е. Міді (II) сульфату

13. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції етилморфіну гідрохлориду. Для визначення домішки води напівмікрометодом у випробуванні на чистоту він застосовує такий реактив:

- А. Метоксифенілоцтової кислоти
- В. Біуретовий
- С. Йодсірчистий
- Д. Молібденованадієвий
- Е. Гіпофосфіту

14. В контрольній-аналітичній лабораторії виконується аналіз субстанції гептагідрату сульфату заліза згідно ДФУ. Наважку субстанції титрують розчином:

- А. Едетату натрію
- В. Нітрату аргентуму
- С. Тіоціанату амонію
- Д. Сульфату амонію церію
- Е. Бромату калію

15. Провізор-аналітик ідентифікує кислоту саліцилову за утворенням ауринового барвника червоного кольору. Який реактив він додав при цьому?

- А. Фішера
- В. Маркі
- С. Неслера
- Д. Драгендорфа
- Е. Фелінга

16. До спиртового розчину фтивазиду додають розчин лугу, внаслідок чого світло-жовте забарвлення змінюється на оранжево-жовте. При наступному додаванні кислоти хлористоводневої розчин стає знову світло-жовтим, а потім оранжево-жовтим. Які властивості фтивазиду підтверджує дана реакція?

- А. Амфотерні
- В. Окиснювальні
- С. Кислотні
- Д. Основні
- Е. Відновні

17. При проведенні випробувань на чистоту в субстанції атропіну сульфату визначають наявність домішки сторонніх алкалоїдів та продуктів розкладання методом ТШХ. Хроматографічну пластинку при цьому обприскують розчином:

- А. Нінгідрину
- В. Амоніаку
- С. Калію йодовісмутату
- Д. Динітрофенілгідразину оцтово- хлористоводневим
- Е. Тетрабутиламонію гідроксидом

18. Кількісне визначення субстанції тимола, згідно з вимогами ДФУ, проводять методом броматометрії (пряме титрування). Точка еквівалентності фіксується за:

- A. Появою осаду синього кольору
- B. Появою рожевого забарвлення
- C. Появою синього забарвлення
- D. Переходом рожевого забарвлення в фіолетове
- E. Зникненням рожевого забарвлення

19. У субстанціях *Natrii iodidum* та *Kalii iodidum* визначають специфічну домішку тіосульфатів додаванням розчинів крохмалю і йоду. Про відсутність домішки свідчить:

- A. Випадіння білого осаду
- B. Поява жовтого забарвлення
- C. Зникнення синього забарвлення
- D. Поява синього забарвлення
- E. Знебарвлення розчину

20. За вимогами ДФУ ідентифікацію солей ртуті здійснюють шляхом взаємодії з розчином натрій гідроксиду. Осад якого кольору утворюється в результаті реакції?

- A. Жовтий
- B. Червоний
- C. Блакитний
- D. Жовто-зелений
- E. Білий

21. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції кислоти аскорбінової згідно вимог ДФУ. Для визначення домішки кислоти щавлевої він використовує розчин:

- A. Натрію гідрокарбонату
- B. Натрію хлориду
- C. Кальцію хлориду
- D. Натрію сульфату
- E. Натрію тіосульфату

22. Провізор-аналітик виконує аналіз субстанції гліцерину згідно вимог ДФУ. Для визначення домішки води напівмікрометодом в випробуванні на чистоту він застосовує такий реактив:

- A. Йодсірчистий
- B. Біуретовий
- C. Метоксифенілоцтової кислоти
- D. Молібденованадієвий
- E. Гіпофосфіту

23. Згідно вимог ДФУ провізор-аналітик проводить кількісне визначення субстанції калію броміду методом зворотного аргентометричного титрування (метод Фольгарда) за присутності дибутилфталату. Як індикатор він використовує розчин:

- A. Протравного чорного
- B. Калію хромату

- C. Тропеоліну 00
- D. Феруму (III) амонію сульфату (залізоамонійний галун)
- E. Фенолфталеїну

24. Провізор-аналітик проводить випробування на вміст домішки ацетону та альдегідів у ефірі для наркозу згідно вимог ДФУ. Як реактив йому слід для цього використати розчин:

- A. Гідроксиламіну солянокислого
- B. Калію тетраїодмеркурату лужного
- C. Калію гідроксиду спиртовий
- D. Тетраметиламонію гідроксиду розведений
- E. Бета-нафтолу лужний

25. До приватної аптеки надійшов для реалізації лікарський препарат, діюча речовина якого має хімічну назву 2-хлор-10-(3'-диметиламінопропіл)- фенотіазину гідрохлорид. Вкажіть цей лікарський засіб:

- A. Хлорпромазину гідрохлорид
- B. Прометазину гідрохлорид
- C. Трифторперазину гідрохлорид
- D. Клонідину гідрохлорид
- E. Дифенгідраміну гідро хлорид

26. Кількісний вміст теофіліну у відповідності з вимогами ДФУ визначають методом алкаліметрії за замісником. Титрантом у цьому методі є розчин:

- A. Кислоти хлористоводневої
- B. Калію броміду
- C. Натрію едетату
- D. Натрію гідроксиду
- E. Амонію тіоціанату

27. Провізор-аналітик визначає наявність домішки важких металів у субстанціях кислоти саліцилової. У відповідності до вимог ДФУ для виявлення домішку важких металів він має використати такий реактив:

- A. Кислоти метоксифенілоцтової
- B. Мідно-тарtratний
- C. Сульфомолібденовий
- D. Ціанбромідний
- E. Тіоацетамідний

Рекомендована література

Базова

1. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III—IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; За ред. П.О. Безуглого. – Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. – 260 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, І.В. Українець, С.Г.Таран та ін.; За заг. ред. П.О. Безуглий. – Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. – 448 с.
3. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учеб. пособие. / В. Г. Беликов – М.: Медпресс-информ, 2007. – 624 с.
4. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М., «Вузовская книга», 2001. – 384с.
5. Логинова Н.В. Введение в фармацевтическую химию: Учеб. пособие. / Н.В.Логинова, Г.И.Полозов – Мн.: БГУ, 2003. – 250 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. / М.Д. Машковский. – М.: «Новая волна», 2005 – 1200 с.
7. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ. / А.Т.Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В.Шендрик. – М.: «Мир», 2003. – 192 с.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. – 736 с.

Допоміжна

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
 2. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
 3. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
 4. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
 5. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук / Ю.О.Ластухін. – Львів : «Інтелект-Захід», 2005. – 560 с.
 6. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.
- Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. Л.П.Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.

