

Житомирський державний університет імені Івана Франка

Ількевич Н.С.

**ЛАБОРАТОРНІ РОБОТИ З «ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ»**

Житомир – 2020

УДК: 378.180.6:61:615(075.5)

ББК: 35.66я73

Ф24

Рекомендовано до друку Вченою радою Житомирського  
державного університету імені Івана Франка  
(протокол № 16 від 24.12. 2020-р).

**Рецензенти:**

**А.М. Редько** – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу спектроскопічних досліджень інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України

**О.М. Дикун** – кандидат хімічних наук, науковий співробітник відділу спектроскопічних досліджень інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України

**О.Ю. Кичкирук** - заступник декана природничого факультету з навчальної роботи, доцент кафедри хімії ЖДУ ім. Івана Франка, канд. хім. наук

Ф 24

**Ількевич Н.С.**

Лабораторні роботи з «Фармацевтичної хімії»: Навчально-методичний посібник. / Ількевич Н.С. – Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2020.– 70 с.

Навчально-методичний посібник містить матеріали для лабораторних занять та модульного контролю знань з дисципліни «Фармацевтична хімія». Наведені відомості про органічні та неорганічні лікарські речовини: формули, властивості, методики аналізу, ідентифікації, кількісного визначення. Представлені поняття та терміни, які студент повинен знати при підготовці до заняття, тести і завдання для самоконтролю, вказані основна та додаткова література.

У додатку наведені фармако-технологічні випробування згідно ДФУ.

Для студентів природничого факультету усіх форм навчання.

УДК: 378.180.6:61:615(075.5)

ББК: 35.66я73

© Н.С. Ількевич, 2020  
© ЖДУ ім. Івана Франка

## ЗМІСТ

	стр.
<b>ВСТУП</b>	4
<b>1. Лікарські засоби неорганічної природи</b>	5
1.1. <i>Лікарські засоби галогенів та їх сполук. Аналіз ізотонічного розчину натрію хлориду та розчину кислоти хлоридної.</i>	5
1.2. <i>Лікарські засоби сполук Карбону. Аналіз розчину натрію гідрокарбонату.</i>	9
1.3. <i>Лікарські засоби сполук Кальцію. Аналіз розчину кальцію хлориду гексагідрату.</i>	12
1.4. <i>Лікарські засоби сполук Цинку та Бору. Аналіз розчинів кислоти борної та цинку сульфату.</i>	16
1.5. <i>Лікарські засоби, що виявляють окисно-відновні властивості. Аналіз розчинів перекису водню та натрію тіосульфату.</i>	21
<b>2. Лікарські засоби органічної природи</b>	26
2.1. <i>Лікарські засоби з групи лактонів та амінокислот. Аналіз таблеток кислоти аскорбінової.</i>	26
2.2. <i>Лікарські засоби з групи амінокислот аліфатичного ряду. Аналіз таблеток кислоти глутамінової.</i>	31
2.3. <i>Лікарські засоби з групи похідних амідів сульфанилової кислоти. Аналіз таблеток сульфаниламідів (стрептоциду).</i>	35
2.4. <i>Лікарські засоби з групи похідних амідів сульфанилової кислоти. Аналіз очних крапель сульфацилу натрію.</i>	39
2.5. <i>Лікарські засоби із групи (аміно-)ароматичних карбонових кислот. Аналіз розчину прокаїну гідрохлориду.</i>	42
2.6. <i>Лікарські засоби з групи антибіотиків. Аналіз таблеток хлорамфеніколу.</i>	47
2.7. <i>Лікарські засоби з групи гормонів. Аналіз розчину адреналіну гідротартрату для ін'єкцій.</i>	50
2.8. <i>Лікарські засоби із групи шестичленних гетероциклів та їх конденсованих похідних. Аналіз розчину діетиламіну нікотинової кислоти.</i>	54
<b>3. Приклади завдань до модульного контролю</b>	58
<b>Додаток 1.</b> Випробування на однорідність дозованих одиниць.	67
<b>Додаток 2.</b> Допустимі норми відхилень у масі окремих інгредієнтів для дозованих лікарських засобів	68
<b>Рекомендована література</b>	70

## ВСТУП

Фармацевтична хімія - наука, що вивчає способи отримання лікарських препаратів (засобів), їх фізичні, хімічні властивості, умови зберігання, методи дослідження якісного та кількісного складу. Найважливішими завданнями сучасної фармацевтичної хімії є цілеспрямований пошук нових лікарських речовин, виявлення закономірностей взаємозв'язку структура - біологічна активність, вдосконалення існуючих методів аналізу лікарських речовин.

Ця наука лежить на перетині аналітичної та органічної хімії, медицини та біології і тому концентрує в собі досягнення цих наук. Ця дисципліна є однією з основних в комплексі медико-біологічних та хімічних і дисциплін, покликаних забезпечити підготовку фахівців-хіміків в області отримання і дослідження лікарських засобів.

Фармацевтична хімія є прикладною наукою, яка базується на загальних законах хімічних наук. Базовими дисциплінами для фармацевтичної хімії є - неорганічна, органічна, аналітична хімії, знання яких дозволяє синтезувати і вивчати потенційно біологічно активні сполуки, фармацевтичні субстанції та лікарські засоби.

Чітка організація занять є необхідною умовою успішного освоєння насиченого теоретичним та практичним матеріалом курсу фармацевтичної хімії. Тому особлива увага приділяється підготовці та виконанню лабораторних робіт. Проведення занять забезпечується відповідними приладами, апаратурою, препаратами, реактивами, таблицями, слайдами. Для кожного заняття передбачена відповідна методична розробка.

Комплекс лабораторних робіт передбачає:

- вивчення основних джерел та методів отримання лікарських препаратів;
- вивчення загальних методів аналізу (опис, розчинність, реакція середовища);
- вивчення загальних методів ідентифікації лікарських препаратів за вимогами ДФУ;
- вивчення методів та реакцій кількісного визначення лікарських засобів за вимогами ДФУ;
- вивчення умов зберігання лікарських засобів та їх застосування в медицині.



## 1. Лікарські засоби неорганічної природи.

### Лабораторна робота № 1.1. Лікарські засоби галогенів та їх сполук. Аналіз ізотонічного розчину натрію хлориду та розчину кислоти хлоридної.

**Мета:** Засвоїти методики контролю якості розчинів натрію хлориду та хлоридної кислоти; ознайомитися з вимогами ДФУ до розчинів для ін'єкційних лікарських форм.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** 0,1 н розчин  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ , розведена  $\text{HNO}_3$ ; 0,1 М розчин  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ ; 0,1 н розчин  $\text{NaOH}$ , 0,01М  $\text{NaOH}$ , розчин калію піроантимонату, розчин калію карбонату.

**Індикатори:** розчин хромату калію, лакмус, метилоранж (або метиловий червоний), розчин дифенілкарбазиду, розчин бромтимолового синього.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Вимоги ДФУ до розчинів для ін'єкційних лікарських форм.

2. Вимоги ДФУ до розчинів натрію хлориду та кислоти хлоридної: отримання, умови зберігання, властивості, методи якісного та кількісного визначення, застосування.

**Уміти:** 1. Проводити якісний аналіз досліджувальних речовин.

2. Розраховувати вміст натрію хлориду та кислоти хлоридної в лікарській формі.

3. Належним чином оформлювати результати.

#### Техніка безпеки:

1. Розчин  $\text{AgNO}_3$  знаходиться у викладача.

2. Розчин  $\text{AgNO}_3$  зливати в банку для зливу.

3. В роботі використовується розчин дифенілкарбазиду – це отрута!

4. Дотримуватися правил техніки безпеки під час роботи з газовим пальником.

#### Теоретичні відомості

Ін'єкційні лікарські форми займають значне місце в номенклатурі лікарських засобів. На ін'єкційні препарати в різних фармакопеях світу доводиться від 10% до 15% статей.

**Ін'єкції** (вприскування) - це група рідких лікарських форм, що вводяться в організм за допомогою спеціальних пристроїв з порушенням цілісності шкірних або слизових покривів.

**Інфузії** - стерильні лікарські форми, що вводяться в організм парентерально в кількостях більше 100 мл крапельно або струйно.

Ін'єкційні розчини - порівняно молода лікарська форма. Вперше підшкірно впорскування ліків були здійснені на початку 1851 року російським лікарем Лазаревим. Ін'єкційні розчини являють собою один з видів **лікарських засобів для парентерального застосування**.

Парентеральний шлях введення в організм ліків має ряд переваг перед іншими методами:

- швидка дія і повна біологічна доступність лікарської речовини;
- точність і зручність дозування;
- можливість введення лікарської речовини хворому, що знаходиться в несвідомому стані або, коли ліки не можна вводити через рот;
- відсутність впливу секретів ЖКТ і ферментів печінки, що має місце при внутрішньому вживанні ліків;
- можливість створення великих запасів стерильних розчинів, що полегшує і прискорює їх відпуск з аптек.

Поряд з перевагами ін'єкційний шлях введення має і деякі недоліки:

- при введенні рідин через пошкоджений покрив шкіри в кров легко можуть потрапити патогенні мікроорганізми;
- разом з розчином для ін'єкцій в організм може бути введене повітря, що викликає емболію судин або розлад серцевої діяльності;
- навіть незначні кількості сторонніх домішок можуть мати шкідливий вплив на організм хворого;
- психоемоційний аспект, пов'язаний з хворобливістю ін'єкційного шляху введення;
- ін'єкції ліків можуть здійснюватися тільки кваліфікованими фахівцями.

**Основні вимоги до ін'єкційних лікарських форм:**

1) Стерильність. Всі лікарські форми для парентерального застосування повинні витримувати випробування на стерильність відповідно до вимог ДФУ.

2) Відсутність механічних домішок. Лікарські форми для парентерального застосування повинні витримувати випробування за показником «Механічні включення».

3) Стабільність. В якості допоміжних речовин, що підвищують стабільність діючих речовин, використовують аскорбінову, хлористоводородную, винну, лимонну, оцтову кислоти, натрію карбонат і гідрокарбонат, натрію гідроксид, калію або натрію сульфід, натрію гідросульфід або метабісульфід, натрію тіосульфат, динатрію едетат, натрію цитрат, натрію фосфат одно- або двузамещеного, антимікробні консерванти - метілпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, хлорбутанол, крезол, фенол та інші.

4) Апірогенність. Це передбачає ідсутність в ін'єкційних розчинах продуктів метаболізму мікроорганізмів - так званих пірогенних речовин, або пірогенів. Свою назву пірогени (від лат. Руг - жар, вогонь) отримали через здатність викликати підвищення температури при попаданні в організм.

5) Ізотонічність. Розчини з осмотичним тиском, рівним осмотичного тиску рідин організму: плазми крові, слізної рідини, лімфи і т.д.

б) Ізоіонічність, ізогідричність (останні вимоги пред'являються лише окремим ін'єкційним розчинам). Ізоіонічність - властивість ін'єкційних розчинів містити певні іони в співвідношенні і кількостях, типових для сироватки крові.

### **Натрію хлорид, розчин 0,9%.**

Опис. прозорий, безбарвний розчин, без запаху, солоний на смак.

Показання. Ізотонічна позаклітинна дегідратація; гіпонатріємія та гіпохлоремія із зневодненням; розведення і розчинення лікарських речовин, які вводяться парентерально (в якості базового розчину); як дезінтоксикаційний засіб; кишкова непрохідність.

### **Кислота хлоридна розведена, розчин 8%.**

Опис. Безбарвна прозора рідина кислого смаку.

Розчинність. Змішується з водою і спиртом у всіх співвідношеннях, утворюючи розчини з сильно кислою реакцією.

Показання. Недостатня кислотність шлункового соку (разом з пепсином); метаболічний алкалоз (як складова внутрішньовенних ін'єкційних препаратів).

### **Хід роботи.**

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, лакмусові папірці, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду очищену, розчин NaOH 0.1 М, серветки.
2. Отримати зразки лікарських форм.

### **3. Контроль прозорості та кольоровості розчинів.**

Розчини натрію хлориду та кислоти хлоридної повинні бути прозорими і безбарвними. У разі водних розчинів, випробувану рідину вважають прозорою, якщо вона за своєю прозорістю не відрізняється від води. Безбарвною вважається рідина, якщо її забарвлення не відрізняється від води.

### **4. Хімічний аналіз.**

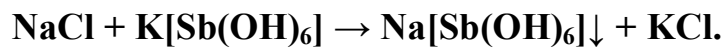
#### *А) якісний аналіз:*

#### **1) розчин натрію хлориду повинен давати характерні реакції на натрій:**

1. Розчин натрію хлориду випарюємо, змочуємо HCl, та вносимо в безбарвне полум'я. Воно забарвлюється в жовтий колір.



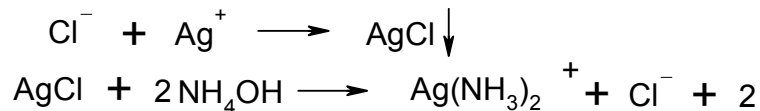
2. До 2 мл розчину натрієвої солі (7 - 10 мг натрій-іону) додаємо 2 мл 15% розчину карбонату калію і нагріваємо до кипіння; осад не утворюється. До розчину додаємо 4 мл розчину піроантімонату калію і знову нагріваємо до кипіння. Охолоджуємо у крижаній воді і при необхідності потираємо внутрішні стінки пробірки скляною паличкою. Поступово утворюється щільний осад білого кольору.



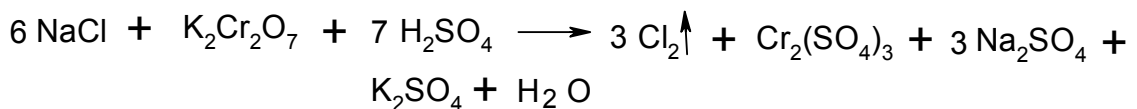
**2) Виявлення  $\text{H}^+$  у розчині хлоридної кислоти** - використовуємо лакмус або метилоранж.

**3) Розчини кислоти хлоридної та натрію хлориду повинні давати характерні реакції на хлорид - іон.**

1. До 2 мл розчину (2 - 10 мг хлорид-іону) додаємо 0,5 мл азотної кислоти розведеної 16% і 0,5 мл срібла нітрату розчину 2%; утворюється білий сирнистий осад, нерозчинний в розведеній азотній кислоті та розчинний в 10% розчині гідроксиду амонію.



2. До розчину додаємо кілька крапель калію дихромату і кислоти сульфатної. Біля вхідного отвору пробірки поміщаємо фільтрувальний папір, змочений розчином дифенілкарбазиду. Папір набуває фіолетово-червоного забарвлення.

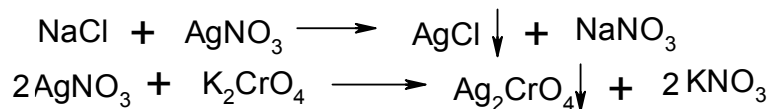


В присутності парів хлору безбарвний дифенілкарбазид окислюється до оранжево-жовтого дифенілкарбазону, а потім до фіолетово-червоного дифенілкарбадіазону, внаслідок чого індикаторний папір змінює колір.

**Б) кількісний аналіз:**

**1) Визначення натрію хлориду. Аргентометрія, пряме титрування.**

До 1 мл розчину хлориду натрію додають 10 мл води та 2 - 3 краплі 5% розчину хромату калію в якості індикатору. Титрують 0,1н розчином нітрату срібла до оранжево - жовтого забарвлення осаду.



Титр = 0,005844 г/мл. Концентрацію розчину NaCl (%) розраховуємо за формулою:

$$w_{\%,A} = \frac{T_{B/A} \cdot V_B \cdot 100}{a}$$

де:  $T_{B/A}$  – титр 0,1 н розчину нітрату срібла;

$V_B$  – об'єм розчину нітрату срібла, що пішов на титрування

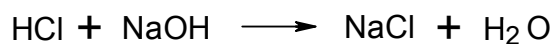
$a$  – об'єм досліджуваного розчину NaCl (1 мл)

Норма відхилення:  $0,9 \pm 6\%$  (0,85 – 0,95)

## 2) Визначення хлоридної кислоти. Алкаліметрія, пряме титрування.

Використовуємо метод нейтралізації, титруючи препарати розчином гідроксиду натрію в присутності індикатора.

В конічну колбу, що містить 20 мл води, додаємо 7 мл розчину хлоридної кислоти. Одержаний розчин титруємо 0,1М розчином натрій гідроксиду. В якості індикатора використовуємо розчин метилового червоного або метилового оранжевого.



1 мл 0,1 М розчину натрій гідроксиду відповідає 36,46 мг HCl.

5. Розрахувати масові частки кислоти хлоридної та натрію хлориду в лікарських формах, оцінити якість виготовлення лікарських форм.
6. Занести результати аналізу в журнал.

### Контроль знань.

1. В яких випадках застосовують фізіологічний розчин натрію хлориду?
2. Які препарати хлоридної кислоти описані в ДФУ?
3. Як приготувати фізіологічний розчин натрію хлориду?
4. Які умови висуває ДФУ до якості розчинів для ін'єкцій?
5. Які аналізи необхідно провести для доведення наявності іонів Na та Cl? Як?
6. Як можна визначити кількісний вміст натрію хлориду та кислоти хлоридної в ЛФ?

### *Лабораторна робота № 1.2. Лікарські засоби сполук Карбону. Аналіз розчину натрію гідрокарбонату.*

**Мета:** Засвоїти методики контролю якості розчину натрію гідрокарбонату для ін'єкцій.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** розчини 0,1н HCl, 6% MgSO<sub>4</sub>, 0,1н AgNO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> (свіжоприготовлений).

**Індикатори:** метилоранж.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Вимоги ДФУ до розчинів для ін'єкційних лікарських форм.

2. Вимоги ДФУ до препаратів натрію гідрокарбонату: отримання, умови зберігання, властивості, методи якісного та кількісного визначення, застосування.

**Уміти:** 1. Проводити якісний аналіз розчину натрію гідрокарбонату згідно вимог ДФУ.

2. Розраховувати вміст натрію гідрокарбонату в лікарській формі.

3. Належним чином оформлювати результати.

### **Техніка безпеки:**

1. Розчин  $\text{AgNO}_3$  знаходиться у викладача.

2. Розчин  $\text{AgNO}_3$  зливати в банку для зливу.

3. Дотримуватись правил техніки безпеки у роботі з електроприладами (електроплитка).

4. Дотримуватись правил техніки безпеки під час роботи з газовим пальником.

### **Теоретичні відомості**

#### **Натрію гідрокарбонат розчин д/інф. 4 %**

Опис. прозорий, безбарвний розчин.

Показання. Метаболічний ацидоз (у т.ч. при цукровому діабеті, інфекціях, інтоксикаціях, захворюваннях нирок, наркозі, в післяопераційному періоді); як симптоматичний засіб для купірування печії, неприємних відчуттів в епігастрії, пов'язаних з підвищеною кислотністю шлункового соку; симптоматичне лікування кашлю з в'язкою мокротою при різних захворюваннях дихальних шляхів; морська і повітряна хвороба. Для місцевого застосування: запальні захворювання порожнини рота, очей, верхніх дихальних шляхів, для розпушення вушної сірки.

#### **II. Хід роботи.**

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин метилоранжу, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду очищену, 0,1н розчини  $\text{HCl}$ , серветки.

2. Отримати зразок лікарської форми.

#### **3. Контроль прозорості та кольоровості розчинів.**

Розчин натрію гідрокарбонату повинен бути прозорим і безбарвним. Еталонний розчин – вода дистильована.

4. Хімічний аналіз.

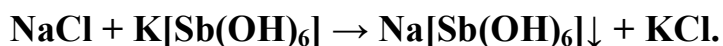
#### **а Якісний аналіз:**

#### **1) розчин натрію гідрокарбонату повинен давати характерні реакції на натрій:**

1. Розчин натрію хлориду випарюємо, змочуємо  $\text{HCl}$ , та вносимо в безбарвне полум'я. Воно забарвлюється в жовтий колір.



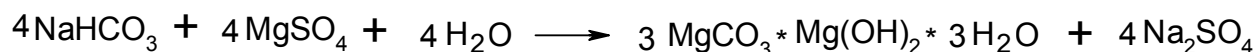
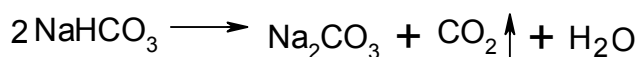
2. До 2 мл розчину натрієвої солі (7 – 10 мг натрій-іону) додаємо 2 мл 15% розчину карбонату калію і нагріваємо до кипіння; осад не утворюється. До розчину додаємо 4 мл розчину піроантімонату калію і знову нагріваємо до кипіння. Охолоджуємо у крижаній воді і при необхідності потираємо внутрішні стінки пробірки скляною паличкою. Поступово утворюється щільний осад білого кольору.



## 2) Виявлення гідрокарбонат-іону

1. До 5 мл розчину гідрокарбонату натрію додаємо 0,5 мл розведеної хлористоводневої кислоти (8%). Виділяється газ, при пропущенні якого через розчин кальцію гідроксиду утворюється білий осад..

2. До 2 мл розчину гідрокарбонату додаємо 5 крапель насиченого розчину магнію сульфату. Після кип'ятіння суміші, утворюється білий осад (на відміну від карбонатів, розчини яких утворюють осад за кімнатної температури).



### ***б Кількісний аналіз. Ацидиметрія, пряме титрування***

30 мл розчину гідрокарбонату титруємо 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти. В якості індикатору використовуємо 0,1 мл 0,1% спиртового розчину метилового оранжевого).



1 мл 0,1 розчину HCl відповідає 0,0084 г натрію гідрокарбонату.

Вміст гідрокарбонату в розчині визначаємо за формулою:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a},$$

де V – об'єм 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, що пішов на титрування;

K – поправочний коефіцієнт (вважаємо рівним 1);

T – титр розчину кислоти (0,0084 г/мл);

a – об'єм розчину гідрокарбонату, взятий на титрування (30 мл).

4. Розрахувати масову частку натрію гідрокарбонату в розчині для ід'екцій, оцінити якість виготовлення лікарської форми.

5. Занести результати аналізу в журнал.

## Питання для самоконтролю

1. Наведіть основні фізико-хімічні властивості гідрокарбонату натрію.
2. Для чого застосовують гідрокарбонат натрію?
3. Якісні реакції визначення гідрокарбонату натрію.
3. Способи добування гідрокарбонату натрію.
4. Як відрізнити розчини гідрокарбонату та карбонату натрію?
5. Якими методами можна кількісно визначити вміст натрію гідрокарбонату в розчині? Поясніть чому? Наведіть рівняння реакцій
6. Яких умов необхідно дотримуватись під час зберігання розчину натрію гідрокарбонату?

### Лабораторна робота № 1.3. Лікарські засоби сполук Кальцію. Аналіз розчину кальцію хлориду гексагідрату.

**Мета:** Засвоїти методики контролю якості розчину натрію гідрокарбонату для ін'єкцій.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** спирт етиловий,  $H_2SO_4$ , 0,1 М розчин NaOH, розчини  $AgNO_3$ ,  $HNO_3$ ,  $(NH_4)_2C_2O_4$ ,  $NH_4OH$ ,  $NH_4Cl$ ,  $CH_3COOH$ ,  $K_2Cr_2O_7$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $HCl$ , дифенілкарбазид, калій фероціанід, хлороформ, аміачний буферний розчин, трилон Б.

**Індикатори:** розчин хромату калію.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Вимоги ДФУ до розчинів для ін'єкційних лікарських форм.

2. Вимоги ДФУ до препаратів кальцію: отримання, умови зберігання, властивості, методи якісного та кількісного визначення, застосування.

**Уміти:** 1. Проводити якісний аналіз розчину кальцію хлориду згідно вимог ДФУ.

2. Розраховувати вміст кальцію хлориду в лікарській формі.

3. Належним чином оформлювати результати.

**Техніка безпеки:**

1. Дотримуватись правил протипожежної безпеки під час запалювання спиртової суміші.

2. Робота з концентрованою  $H_2SO_4$ , додавати тільки до охолодженої суміші.

3. Розчин нітрату срібла зливати у окрему ємність.

4. Робота з отруйною речовиною - розчином дифенілкарбазиду.

**Теоретичні відомості**



Йони Кальцію  $\text{Ca}^{2+}$  необхідні для формування кісткової і зубної тканин; посилюють життєдіяльність клітин; сприяють скороченню скелетних м'язів і м'язів серця.

У медичній практиці застосовують такі сполуки кальцію.

**1. Кальцію оксид** (палене вапно) (*Calcii oxydum*)  $\text{CaO}$ , який використовується для приготування **вапняної води** (*Aqua calcis*), що застосовується як легка основа в розведенні **1:700 (0,15–0,17 %  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ )**. У суміші з оліями застосовують для змазування опіків.

**2. Гіпс медичний** (*Calcii sulfas*)  $2\text{CaSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$  застосовують у хірургічній практиці для накладення гіпсових пов'язок, в ортопедичній стоматології для зняття зубних відбитків.

**3. Кальцію карбонат осаджений** (*Calcii carbonas praecipitatus*)  $\text{CaCO}_3$  входить до складу зубних порошоків, приймають орально при підвищеній кислотності шлункового соку.

**4. Кальцію хлорид кристалічний** – див. нижче.

**5. Органічні препарати Кальцію** (кальцію лактат, кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат).

**ДФУ ( $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ )**. Безбарвні прозорі кристали без запаху, гірко-солоного смаку. Дуже гігроскопічний, на повітрі відволожується. При **34°C** плавиться у своїй кристалізаційній воді. За температури близько **200°C** втрачає частину кристалізаційної води і перетворюється в  $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  (пористі, дуже легкі шматки; застосовується для *висушування газів*). При **800 С** втрачає повністю кристалізаційну воду і стає безводним. Безводний  $\text{CaCl}_2$  використовується для *висушування рідин* (крім ефіру та етанолу, з якими реагує з утворенням  $\text{CaCl}_2 \times 3\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ). Плавиться при температурі **772°C**. З парами аміаку утворює сполуку  $\text{CaCl}_2 \times 8\text{NH}_3$ .

### **Розчинність**

**$\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$** . Дуже легко розчинний у воді, спричинюючи при цьому охолодження; легко розчинний в 95 % спирті (відмінність від багатьох неорганічних солей). Водні розчини мають *нейтральну реакцію*.

Через велику гігроскопічність в аптеках готують **50 % розчин (*Calcium chloratum solutum 50 %*)**, і з цього концентрату готують необхідні ліки, що містять кальцію хлорид.

**Застосування.** Гіпокальціємія, підвищена потреба в кальції (вагітність, годування грудьми, період посиленого росту організму), недостатнє надходження кальцію з їжею, порушення обміну кальцію, в т.ч. в постменопаузном періоді, підвищене виведення кальцію (хронічна діарея, вторинна гіпокальціємія, в т.ч. на тлі тривалого прийому деяких діуретиків, протисудомних ЛЗ або глюкокортикоїдів), кровотечі різної етіології і локалізації (легеневі, шлунково-кишкові, носові, маткові та ін. ), алергічні захворювання і реакції, в т.ч. сироваткова хвороба, кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, бронхіальна астма, запальні і ексудативні процеси, в т.ч. пневмонія, плеврит, аднексит, ендометрит, підвищена проникність судин (геморагічний васкуліт, променева хвороба), дистрофічні аліментарні набряки, гіпаратиреоз, гіпокальціємія, спазмофілія, свинцеві кольки,

тетанія, туберкульоз легенів, рахіт, гепатит, нефрит, отруєння солями магнію, щавлевої і фтористої кислотами, екзема, псоріаз, слабкість родої діяльності.

Не можна вводити підшкірно і внутрішньом'язово – можливий некроз тканин (кальцію хлорид, починаючи з концентрації 5%, спричиняє сильну подразнюючу дію). При внутрішньовенному введенні кальцію хлориду з'являється відчуття жару спочатку в порожнині рота, а потім по всьому тілу (цей ефект раніше використовували при визначенні швидкості кровотоку – реєстрували час між моментом введення в вену кальцію хлориду і появою відчуття жару).

### Хід роботи.

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин метилоранжу, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду очищену, 0,1н розчини HCl, серветки.

2. Отримати зразок лікарської форми.

3. Контроль прозорості та кольоровості розчинів.

Розчин хлориду кальцію повинен бути прозорим і безбарвним. Еталонний розчин – вода дистильована.

4. Хімічний аналіз

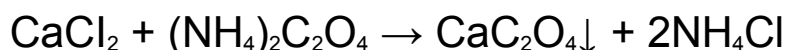
*а) Якісний аналіз:*

**Розчин кальцію хлориду повинен давати характерні реакції на кальцій:**

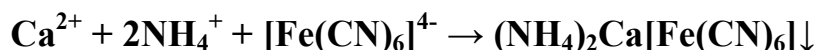
4.1. Розчин кальцію хлориду випарюємо, змочуємо розчином соляної кислоти та вносимо в безбарвне полум'я. Воно забарвлюється в цегляно червоний колір.



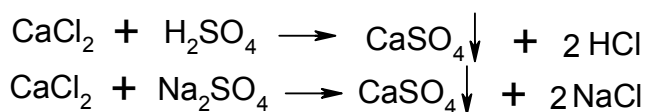
4.2 Фармакопейна реакція. До 0,5 мл досліджуваного розчину додаємо 3 - 5 крапель розчину оксалату амонію. Спостерігаємо утворення білого осаду, розчинного в мінеральних кислотах та нерозчинного в оцтовій кислоті та розчині аміаку. Реакція відрізняється високою чутливістю.



4.3 Фармакопейна реакція. До 0,5 мл розчину додаємо 0,5 мл кислоти ацетатної, потім по краплями розчин фероціаніду калію. Розчин залишається прозорим. Після додавання декількох крапель хлориду амонію спостерігаємо утворення білого кристалічного осаду.



4.4. Нефармакопейна реакція. До 1 мл розчину додаємо 1 мл розведеної сірчаної кислоти або розчину сульфату натрію. Спостерігаємо утворення білого осаду:

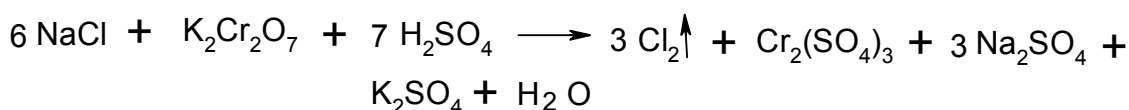


**Розчин кальцію хлориду повинен давати характерні реакції на хлорид-йон**

4.5. До 2 мл розчину (2 – 10 мг хлорид-іону) додаємо 0,5 мл азотної кислоти розведеної 16% і 0,5 мл розчину срібла нітрату 2%; утворюється білий сирнистий осад, нерозчинний в розведеній азотній кислоті та розчинний в 10% розчині гідроксиду амонію.



4.6. До розчину додаємо кілька крапель калію дихромату і кислоти сульфатної. Біля вхідного отвору пробірки поміщаємо фільтрувальний папір, змочений розчином дифенілкарбазиду. Папір набуває фіолетово-червоного забарвлення.

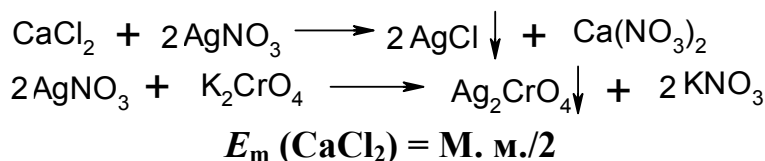


**б) Кількісне визначення:**

**Аргентометричний метод, пряме титрування (метод Мора).**

До 2 мл розчину кальцію хлориду додаємо 10 мл води. В якості індикатору використовуємо кілька крапель 5% розчину хромату калію. Титруємо 0,1 Н розчином срібла нітрату до оранжево-жовтого забарвлення осаду.

Надлишкова крапля титранта взаємодіє з індикатором з утворенням осаду оранжево-червоного кольору  $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$ :



Концентрацію розчину хлориду кальцію (%) розраховуємо за формулою:

$$W_{\%,A} = \frac{T_{B/A} \cdot V_B \cdot 100}{a}$$

де:  $T_{B/A}$  – титр 0,1 н розчину нітрату срібла (0,005549 г/мл);

$V_B$  – об'єм розчину нітрату срібла, що пішов на титрування  
 $a$  – об'єм розчину хлориду кальцію (2 мл)

5. Розрахувати масову частку кальцію хлориду в розчині для ін'єкцій, оцінити якість виготовлення лікарської форми.
6. Занести результати аналізу в журнал.

### **Питання для самоконтролю.**

1. Якісні та кількісні реакції хімічні реакції ідентифікації кальцію хлориду в розчинах.
2. Отримання кальцій хлориду гексагідрату.
3. Застосування сполук кальцію.
4. Особливості зберігання препаратів кальцію.

### ***Лабораторна робота № 1.4. Лікарські засоби сполук Цинку та Бору. Аналіз розчинів кислоти борної та цинку сульфату.***

**Мета:** Засвоїти методики контролю якості розчинів цинку сульфату та кислоти борної (очні краплі).

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:**  $[K_4Fe(CN)_6]$ ,  $BaCl_2$ , розведена  $HCl$ , 0.05 М розчин трилону Б (едетат натрію), аміачно-буферний розчин,  $NaOH$ ,  $Na_2S$ , спирт етиловий, концентрована  $H_2SO_4$ , 0.1 М розчин  $NaOH$ , гліцерин, розчин сульфиду натрію.

**Індикатори:** кислотний хром темно-синій, фенолфталеїн, метиловий червоний.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Діючу інструкцію до контролю якості очних крапель (за ДФУ).

2. Одержання, властивості, реакції ідентичності, Методи якісного та кількісного визначення препаратів бору та цинку; їх застосування, зберігання, основні методи отримання.

**Уміти:** 1. Проводити якісний аналіз розчинів цинку сульфату та кислоти борної згідно вимог ДФУ.

2. Розраховувати вміст цинку сульфату та кислоти борної в лікарській формі.

3. Належним чином оформлювати результати.

**Техніка безпеки:**

1. Дотримуватись правил протипожежної безпеки під час запалювання спиртової суміші.
2. Робота з концентрованою  $H_2SO_4$ , додавати тільки до охолодженої суміші.
3. Всі розчини набирати в піпетки грушею.

### **Теоретичні відомості**

Краплі очні - рідкі очні лікарські форми для місцевого застосування. Це можуть бути істинні розчини, розчини високомолекулярних сполук, найтонші суспензії або емульсії, що містять одну або більше діючих речовин.

Основними вимогами до очних крапель згідно ДФУ, є:

1) Стерильність. Всі очні лікарські форми повинні витримувати випробування на стерильність. Стерилізацію очних лікарських форм проводять відповідно до вимог статті «Стерилізація».

2) Ізотонічність. Повинна знаходитися в межах осмоляльності 0,6 - 2,0% розчину натрію хлориду, тобто відповідати такій для слізної рідини. Допускається застосування гіпер- і гіпоосмотичних очних крапель, але зазвичай склад крапель очних з концентрацією лікарських речовин нижче еквівалентної 0,6% концентрації розчину натрію хлориду, підлягає корекції шляхом додавання відповідних допоміжних речовин (натрію хлориду, натрію сульфату, натрію нітрату та ін.).

3) Оптимальне значення рН. рН слізної рідини - 7,4. Значення рН може відрізнятися від оптимального, але має перебувати в межах від 3,5 до 8,5.

4) Стабільність. Для її забезпечення до складу очних лікарських форм можуть входити антиоксиданти: натрію сульфід, натрію метабісульфід, натрію тіосульфат; речовини, що утворюють комплекси: натрію едетат; консерванти: бензиловий спирт, хлорбутанолгідрат, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, бензалконію хлорид, борна кислота в концентрації 1,9-2,0%; речовини, що регулюють рН середовища: буферні розчини, натрію фосфат одно- і двозаміщений, натрію цитрат, натрію гідроксид, натрію гідрокарбонат та ін.

5) Однорідність дозування. Для всіх дозованих очних лікарських форм повинно проводитися визначення однорідності дозування відповідно до вимог відповідної статті ДФУ.

6) Прозорість.

7). Пролонгованість дії. Збільшення тривалості дії крапель очних може бути досягнуто підвищенням їх в'язкості. Для цього використовують гідроксипропілметилцелюлозу (0,3 - 0,5%), метилцелюлозу (0,1 - 0,7%), полівініловий спирт (1 - 2%), натрій карбоксиметилцелюлоза (1 - 2%) та інші пролонгатори, дозволені для медичного застосування.

8) Точність концентрації діючої речовини

Краплі очні, представлені водними розчинами, контролюють за показниками якості згідно зі статтями ДФУ: «Прозорість», «Колірність», «рН», «Осмоляльність», «Механічні включення (видимі)».

Відповідно до вимог статті ДФУ «Лікарські форми» очні лікарські форми випускають в стерильних однодозових і багатодозових упаковках з контролем першого розкриття.

На упаковці роблять позначку про стерильність лікарського препарату. Вказують назви діючих речовин, їх кількості і перелік назв всіх допоміжних речовин.

На упаковці багатодозових лікарських форм вказують термін зберігання лікарського препарату після першого розкриття.

**Борна кислота**, що застосовується в очних краплях, є водночас ізотонуючою речовиною, консервантом і стабілізатором.

Водний розчин борної кислоти 2% використовують для промивання кон'юнктивального мішка при кон'юнктивітах; 3% водний розчин при мокнучій екземі, дерматиті, попрілостях, піодермії, гострих і хронічних отитах, кольпітах тощо; 3% спиртовий розчин застосовують зовнішньо (антисептичний та дезінфекційний засіб) при піодермії, мокнучій екземі, попрілості, гострому та хронічному середньому отиті.

**Краплі очні** застосовуються при кон'юнктивітах бактеріальної етіології.

Склад: 1 мл препарату містить (діючі речовини):

- цинку сульфату гептагідрату - 2,5 мг;
- кислоти борної - 20 мг.

Допоміжна речовина - вода очищена.

Препарат має антимікробну дію при місцевому застосуванні відносно більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, в тому числі синьогнійної палички.

### **Хід роботи.**

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин фенолфталеїну та кислотного хром темно-синього, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду очищену, 0.1 М розчин NaOH, серветки.

2. Отримати зразок лікарської форми.

3. Контроль прозорості та кольоровості очних крапель.

Розчин повинен бути прозорим і безбарвним. Еталонний розчин – вода дистильована.

4. Хімічний аналіз

#### **а. Якісний аналіз:**

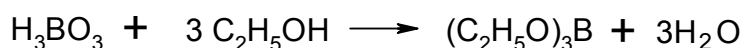
1) **Визначаємо наявність кислоти індикатором.**

До кількох крапель лікарської форми додаємо 0,1 мл 0,05% розчину метилового червоного; має з'явитися червоно-оранжеве забарвлення.

2) **Очні краплі повинні давати якісні реакції на борат-йон.**

А) Кілька крапель лікарської форми випаровуємо досуха (можна використовувати порцелянову чашку або човник). Після охолодження додаємо 1-2 мл концентрованої сірчаної кислоти та 1-2 мл етилового спирту

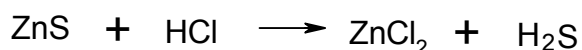
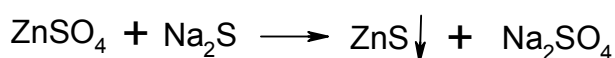
та перемішуємо. Отримана суміш, завдяки присутності борно-етилового ефіру, горить полум'ям, облямованим зеленим кольором.



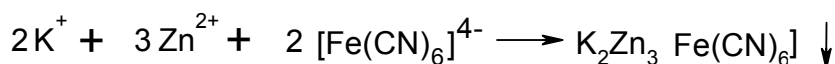
Б) Реакція з куркуміном. Куркумовий папірець змочуємо розчином лікарської форми та додаємо декілька крапель 2 М соляної кислоти. Після висушування спостерігаємо поступову появу рожевого або червоно – бурого забарвлення. Якщо пляму змочити р-ном аміаку, забарвлення переходить в зеленувате, а потім чорніє.

**3) Очні краплі повинні давати якісні реакції на цинк-йон:**

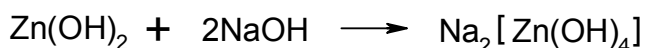
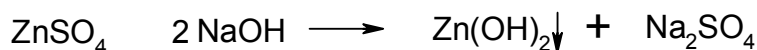
А) До кількох крапель лікарської форми додаємо 1-2 мл розчину сульфиду натрію. Спостерігаємо появу білого осаду, нерозчинного в оцтовій кислоті, проте добре розчинного в HCl.



Б) До 2 мл лікарської форми додаємо 0.5 мл розчину фероціаніду калію; спостерігаємо утворення білого осаду, нерозчинного у розведеній соляній кислоті:

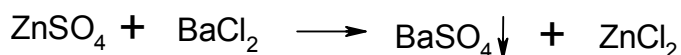


В) До 2 мл лікарської форми додаємо 0.5 мл концентрованого розчину натрію гідроксиду; спостерігаємо утворення білого аморфного осаду. Потім додаємо ще 2 мл концентрованого розчину натрію гідроксиду; осад розчиняється.



**4) Очні краплі повинні давати якісні реакції на сульфат-йон:**

До 0,5 мл лікарської форми додаємо 2 - 3 краплі розчину хлоридної кислоти та 2 - 3 краплі BaCl<sub>2</sub>, спостерігаємо утворення білого осаду, нерозчинного в мінеральних розведених кислотах.



**б) *Кількісне визначення:***

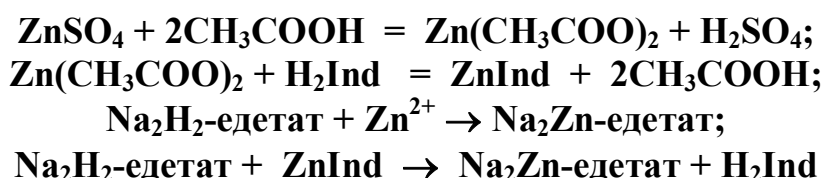
***А. Визначення ZnSO<sub>4</sub>. Комплексонометрія, пряме титрування:***

Метод комплексонометрії заснований на реакції утворення при рН 8-10 міцних внутрішньокмлексних сполук поліамінокарбонових кислот з іонами Zn<sup>2+</sup>.

До 2 мл досліджуваного розчину додаємо 5 мл води та 5 мл аміачно-буферного розчину, 4 - 5 крапель кислотного хром темно-синього і

титруємо 0.05 М розчином Трилону Б (едетат натрію) від фіолетового до синього.

Кислотний хром темно-синій утворює з катіоном цинку добре розчинну у воді забарвлену комплексну сполуку. При титруванні трилоном Б цей комплекс руйнується і утворюється міцніший, як правило безбарвний, комплекс цинку з трилоном Б. При цьому виділяється вільний індикатор. Таким чином, колір розчину після точки еквівалентності відповідає кольору вільного індикатора при даному значенні рН.



Титр = 0,01438 г/мл;

$$X(\text{ZnSO}_4) = \frac{V(\text{трБ}) \cdot k(\text{трБ}) \cdot T(\text{ZnSO}_4) \cdot V(\text{лф})}{a(\text{лф})}, \text{ де}$$

$X$  - маса  $\text{ZnSO}_4$ , г;

$V(\text{трБ})$  - об'єм Трилону Б, який пішов на титрування, мл;

$k(\text{трБ})$  – поправочний коефіцієнт;

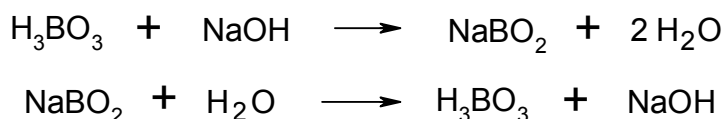
$T(\text{Zn}(\text{SO}_4)_2)$  - титр цинку сульфату за трилоном Б;

$V(\text{лф})$  - об'єм рідкої лікарської форми, мл

$a(\text{лф})$  – наважка лікарської форми, взята для аналізу, мл.

### **Б. Визначення $\text{H}_3\text{BO}_3$ . Алкаліметрія, пряме титрування.**

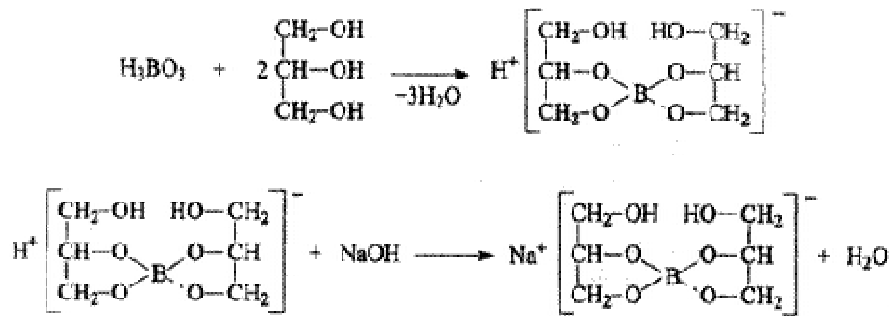
Метод заснований на кислотних властивостях розчинів борної кислоти в гліцерині. Метаборат натрію, який утворюється в процесі титрування борної кислоти у водних розчинах, сильно гідролізується з утворенням луку:



Тому при кількісному визначенні борної кислоти використовують її здатність утворювати одноосновну комплексну кислоту з гліцерином. Дігліцеринборна кислота - сильний електроліт і точно відтитровується лугом. Надлишок гліцерину на результати титрування не впливає.

До 1 мл лікарської форми додають 5 - 7 мл 15% розчину гліцерину, 5 - 7 мл води очищеної, 2 - 3 краплі фенолфталеїну і титрують 0,1 М розчином  $\text{NaOH}$  до появи рожевого забарвлення. В кінці титрування додають додаткову порцію гліцерину, щоб уникнути гідролізу натрієвої солі дігліцеринборної кислоти. Якщо рожеве забарвлення збереглося, титрування закінчують, а якщо забарвлення зникає, то титрування продовжують.





1 мл 0,1 М розчину NaOH відповідає 0,006183 г борної кислоти.

5. Розрахувати вміст лікарських форм у досліджуваних лікарських засобах та зробити висновок про відповідність їх виготовлення вимогам ДФУ.
6. Результати лабораторної роботи оформити документально.

### Питання для самоконтролю.

1. Як ідентифікувати цинку сульфат та кислоту борну в розчині?
2. За допомогою якого методу можна визначити вміст цинку сульфату в розчині?
3. Наведіть основні вимоги інструкції до контролю очних крапель за ДФУ.
4. Отримання, застосування та зберігання цинку сульфату та кислоти борної.
5. Особливості кількісного аналізу борної кислоти. Поясніть необхідність застосування гліцерину.

### *Лабораторна робота № 1.5. Лікарські засоби, що виявляють окисно-відновні властивості. Аналіз розчинів перекису водню та натрію тіосульфату.*

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що виявляють кислотно-основні властивості (розчини перекису водню та натрію тіосульфату).

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** розчин  $\text{H}_2\text{SO}_4$  розведений, 0,02М  $\text{KMnO}_4$ , розчин  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , розчини 0,1 N  $\text{HCl}$ , 6%  $\text{MgSO}_4$ , 0,1 N  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  (свіжоприготовлений), 0,1 М розчин  $\text{I}_2$ .

**Індикатори:** розчин крохмалю

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. особливості якісного експрес-аналізу (за ДФУ).

2. Одержання, властивості, реакції ідентичності, Методи якісного та кількісного визначення препаратів перекису водню та натрію тіосульфату; їх застосування, зберігання, основні методи отримання.

**Уміти:** 1. Проводити якісний аналіз розчинів перекису водню та натрію тіосульфату згідно вимог ДФУ.

2. Розраховувати вміст перекису водню та натрію тіосульфату в лікарській формі.

3. Належним чином оформлювати результати.

### Техніка безпеки:

1. Робота з  $H_2SO_4$  та  $HCl$ !

### Теоретичні відомості

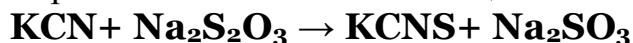
Препарати даної групи проявляють різнопланову фармакологічну дію (антигіпоксичну, антисептичну, кровоспинну, антацидну, судиннорозширюючу, детоксикуючу, десенсибілізуючу, протизапальну), а нітроген (I) оксид є компонентом сумішей для інгаляційного наркозу.

**Водню перексиду розчин** (3 %) містить не менше 2.5 % (м/м) і не більше 3.5 % (м/м)  $H_2O_2$ . Може бути доданий стабілізатор.

**$Na_2S_2O_3$ .**

**Опис.** Безбарвна, прозора рідина. Зберігають у добре закупореній тарі, так як в сухому і теплому приміщенні - вивітряється, а у вологому - розпливається, при  $50\text{ }^{\circ}C$  плавиться в своїй кристалізаційній воді.

Застосовують як протитоксичний та десенсибілізуючий засіб. При отруєннях ціанідами використовують 10% розчин тіосульфату натрію для зв'язування  $CN^-$  і утворення менш токсичних тіоціанатів:



При отруєнні солями важких металів (Ag, As, Pb) тіосульфат натрію зв'язує їх в мало розчинні сульфіді. Йод відновлюється до йодид-іону. При алергії тіосульфат натрію вводять внутрішньовенно у вигляді 10-30% -них розчинів. Так само застосовують зовнішньо 60% розчин, як інсектицид в складі рідини Дем'яновича.

### Експрес-аналіз лікарських форм

Основні вимоги до експрес-аналізу:

- витрата мінімальних кількостей лікарських форм;
- швидкість та простота виконання;
- проведення аналізу без розділення інгредієнтів (по можливості)
- велика точність;
- проведення аналізу без необхідності вилучення приготованого ЛЗ.

Якісний експрес-аналіз лікарських засобів відрізняється від макроаналізу тим, що вимагає витрат меншої кількості речовини і реактиву.

Для виконання якісного експрес-аналізу як правило використовують осаджувальні або кольорові хімічні реакції на відповідні катіони, аніони неорганічних речовин або функціональні групи органічних сполук. Аналіз виконують крапельним методом, при якому витрачається від 0,001 до 0,01 г порошку або 1-5 крапель рідини.

**Основні етапи експрес-аналізу**

1) Органолептичний контроль. Полягає в перевірці лікарської форми за наступними показниками: зовнішній вигляд, запах, однорідність, відсутність

механічних домішок. На смак перевіряються вибірково, а лікарські форми, приготовлені для дітей - всі. Результати контролю реєструються в журналі.

2) Фізичний контроль. Полягає в перевірці загальної маси або об'єму лікарської форми, кількості та маси окремих доз (не менше трьох доз), що входять в дану лікарську форму.

3) Випробування на справжність. Для ідентифікації компонентів в сумішах застосовують найбільш специфічні і чутливі реакції. Але, використовуючи найбільш швидку і просту реакцію, не слід забувати про супутні компоненти суміші, які можуть або створювати несприятливі умови для її протікання, або самі вступати у взаємодію.

Часто використовують реакції осадження, які дозволяють виявити більшість аналізованих іонів; комплексоутворення, в результаті яких утворюються кольорові продукти. Для ряду сполук характерні реакції флуоресценції, забарвлення полум'я і т.д. Аналіз лікарської форми, що складається з одного інгредієнта, простий і зводиться до проведення специфічної реакції на даний інгредієнт. Набагато частіше до складу лікарського засобу входять кілька інгредієнтів, що створює певні труднощі при їх ідентифікації.

Складність аналізу лікарських сумішей пов'язана з тим, що один інгредієнт часто заважає відкриттю іншого з різних причин. Так, два або кілька інгредієнтів можуть реагувати з одним і тим же реактивом. Наприклад, саліцилова кислота і резорцин з розчином заліза (III) хлориду утворюють сінефіолетове фарбування. Іноді препарат не вдається виявити прийнятною для нього реакцією в зв'язку з тим, що продукт реакції вступає у взаємодію з іншим компонентом лікарської суміші. Наприклад, неможливо виявити броміди реакцією з калію перманганатом в присутності великої кількості натрію саліцилати (бром, що виділяється, вступає в реакцію бромовання). У зазначених випадках часто доводиться вдаватися до поділу інгредієнтів лікарської суміші за допомогою води, органічних розчинників (ефір, хлороформ та ін.), розчинів кислот, лугів.

4) Кількісний аналіз. Кількісне визначення інгредієнтів лікарської форми складається з декількох етапів: розрахунку маси або обсягу лікарської форми, необхідної для аналізу, титрування компонентів суміші, розрахунку результатів аналізу і висновків.

Титриметричні (об'ємні) методи аналізу засновані на точному вимірі кількості титранту, витраченого на реакцію з обумовленою речовиною. Титрант додають невеликими порціями до розчину, який містить точно відому масу аналізованої речовини. Кінцеву точку титрування визначають візуально, найчастіше за зміною забарвлення розчину або утворенням осаду. Для визначення кінцевої точки титрування можна також використовувати фізико-хімічні методи, фіксуючи зміну величини рН, потенціалу, сили струму і т.д.

Реакції, які використовують в титриметрії, повинні відповідати таким основним вимогам:

- реакція повинна протікати кількісно;
- реакція повинна протікати з великою швидкістю;
- реакція не повинна ускладнюватися протіканням побічних процесів;
- повинен існувати спосіб визначення точки кінця титрування.

Якщо реакція не задовольняє хоча б одній з цих вимог, вона не може бути використана в титриметричному аналізі.

**Хід роботи.**

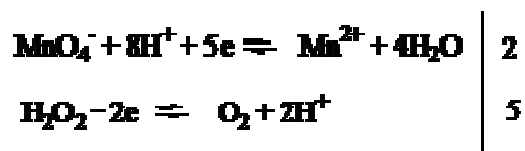
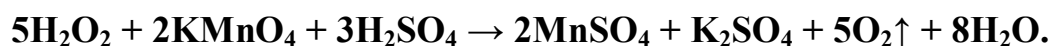
1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин крохмалю, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду очищену, 0,02М  $\text{KMnO}_4$ , 0,1 М розчин  $\text{I}_2$ , серветки.
2. Отримати лікарські форми для аналізу.
3. Контроль прозорості та кольоровості досліджуваних лікарських форм. Розчини повинні бути прозорими і безбарвними. Еталонний розчин – вода дистильована.

### 3. Хімічний аналіз.

#### Якісний аналіз:

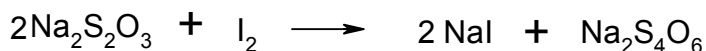
#### А. $\text{H}_2\text{O}_2$

До 2.0 мл розчину  $\text{H}_2\text{O}_2$  додаємо 0.2 мл розведеної сірчаної кислоти, 0.2 мл 0.02 М розчину калій перманганату та витримуємо протягом 2 хв. Розчин поступово знебарвлюється або з'являється блідо-рожеве забарвлення.



#### Б. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

а) До 2.0 мл розчину  $\text{H}_2\text{O}_2$  додаємо розчин калій йодиду йодований. Спостерігаємо знебарвлення розчину.

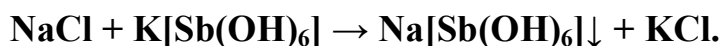


#### б) Розчин натрію тіосульфату повинен давати якісні реакції на $\text{Na}$ :

1. Розчин натрію хлориду випарюємо, змочуємо  $\text{HCl}$ , та вносимо в безбарвне полум'я. Воно забарвлюється в жовтий колір.

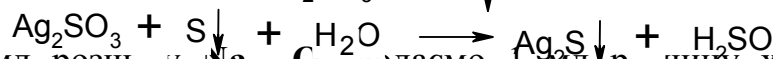
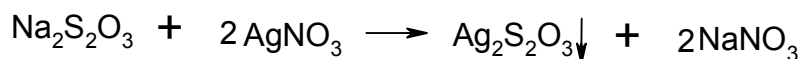


2. До 2 мл розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (7 – 10 мг натрій-іону) додаємо 2 мл 15% розчину карбонату калію і нагріваємо до кипіння; осад не утворюється. До розчину додаємо 4 мл розчину піроантімонату калію і знову нагріваємо до кипіння. Охолоджуємо у крижаній воді і при необхідності потираємо внутрішні стінки пробірки скляною паличкою. Поступово утворюється щільний осад білого кольору.

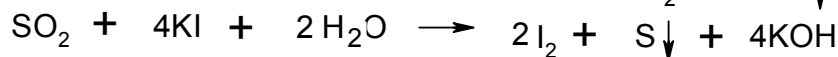
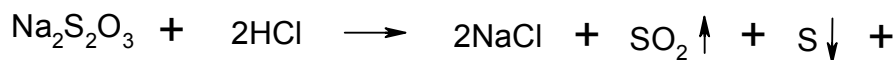


#### в) Розчин натрію тіосульфату повинен давати якісні реакції на $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ :

1. До 2 мл розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  додаємо кілька крапель розчину  $\text{AgNO}_3$ , спостерігаємо перехід кольорів осаду. Білий осад, що з'являється, спочатку жовтіє, а потім набуває чорного кольору.



2. До 2 мл розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  додаємо 1 мл розчину хлоридної кислоти. спостерігаємо появу жовтого осаду та виділення газу, який забарвлює йодкрохмальний папір у синій колір.

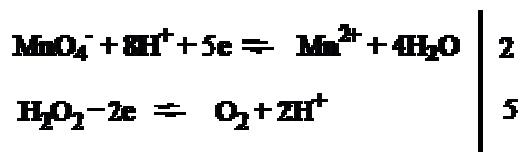


Кількісне визначення:

#### А. $\text{H}_2\text{O}_2$ - перманганатометрія, пряме титрування.

Близько 10.0 мл (точна наважка) розчину перекису водню розводимо водою до об'єму 100.0 мл. До 10.0 мл одержаного розчину додаємо 20 мл розведеної сірчаної кислоти та титруємо розчином калій перманганату 0.02 М до рожевого забарвлення.

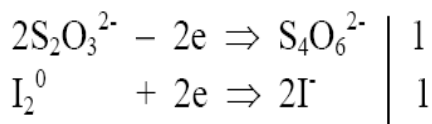
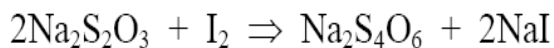
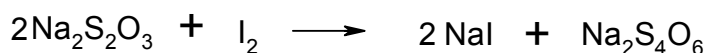
1 мл 0,02 М розчину калій перманганату відповідає 1.701 мг  $\text{H}_2\text{O}_2$ .



$$E_m = M. m. / 2$$

#### Б. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - йодометрія, пряме титрування

До 1 мл розчину натрію тіосульфату додаємо 10-15 мл води очищеної, 1 краплю розчину крохмалю і титруємо 0,1 М розчином  $\text{I}_2$  до появи забарвлення.



1 мл 0,1 розчину  $\text{I}_2$  відповідає 15,811 мг натрію тіосульфату.

4. Розрахувати вміст лікарських форм у досліджуваних лікарських засобах та зробити висновок про відповідність їх виготовлення вимогам ДФУ.

5. Результати лабораторної роботи оформити документально.

**Питання для самоконтролю.**

1. Як довести наявність перекису водню та натрію тіосульфату в розчині?
2. За допомогою якого методу можна визначити вміст перекису водню в розчині? Чому?
3. Як можна визначити вміст натрію тіосульфату в розчині?
4. Наведіть головні вимоги до якісного експрес аналізу (за ДФУ), в чому полягає його відмінність від макроаналізу?
5. Отримання, застосування та зберігання натрію тіосульфату та перекису водню.
6. Особливості кількісного аналізу перекису водню та натрію тіосульфату. Наведіть рівняння реакцій.

## 2. Лікарські засоби органічної природи.

### *Лабораторна робота № 2.1. Лікарські засоби з групи лактонів та амінокислот. Аналіз таблеток кислоти аскорбінової.*

**Мета:** Опанування методів якісного та кількісного експрес-аналізу препарату кислоти аскорбінової.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** розчини ферум(III) хлориду та калій фуроціаніду,  $\text{HNO}_3$  розведена, 0.05 М розчин йоду, купрум сульфату розчин, 1 % розчин амоній тіоціанату,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  розведена, ферум(II) сульфат, 0,05 М розчин йоду, розчин крохмалю, 0.1 н розчин  $\text{NaOH}$ , розчин  $\text{AgNO}_3$ .

**Індикатори:** розчин фенолфталеїну, метиленовий синій.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Зміст статті «Таблетки» за ДФУ, випробування якості таблеток різних видів.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі засоби контролю ЛЗ у вигляді таблеток.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (таблетки).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

**Техніка безпеки:**

1. Робота з  $\text{H}_2\text{SO}_4$  та  $\text{HNO}_3$ .

2. Робота з розчином  $\text{NaOH}$

3. Робота з розчином аргентуму нітрату.

**Теоретичні відомості**

**Таблетки** — препарати у твердій формі, що містять одну дозу однієї або більше діючих речовин. Вони одержуються пресуванням однорідних

об'ємів частинок або іншою технологією. Таблетки призначаються для орального застосування.

Таблетки складаються з однієї або більше діючих речовин або без додавання допоміжних речовин, або з додаванням допоміжних речовин, таких як розріджувачі, зв'язувальні, розпушувальні, ковзні, змащувальні речовини; речовин, здатних змінити поведінку лікарської форми у травному тракті; барвників, дозволених уповноваженим органом; ароматизаторів.

Таблетки — зазвичай прямі цільні циліндри, торцеві поверхні яких плоскі або опуклі, краї поверхонь можуть бути скошені. Таблетки можуть мати риси для поділу, містити символи або інші позначення. Таблетки можуть бути вкриті оболонкою.

Таблетки для орального застосування можуть бути класифіковані як:

- таблетки без оболонки;
- таблетки, вкриті оболонкою;
- таблетки кишковорозчинні;
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки шипучі;
- таблетки розчинні;
- таблетки, що диспергуються;
- таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині;
- таблетки жувальні.

Таблетки зазвичай виробляються пресуванням однорідних об'ємів частинок або агрегатів частинок, одержаних методами грануляції. Під час виробництва таблеток мають бути вжиті відповідні заходи для забезпечення відповідної механічної міцності з метою запобігання крихкості або ламкості під час подальшого обігу. Ця вимога підтверджується випробуваннями **«Стираність таблеток без оболонки»** і **«Стійкість таблеток до роздавлювання»**.

Таблетки можуть мати одну або більше рисок з метою їх поділу на частини, щоб полегшити вживання препарату або доставляти часткові дози. У випадках, коли частини таблеток необхідні для доставки передбаченої дози, зазначеної на етикетці, дієвість ризику оцінюється під час розробки засобу або під час валідації шляхом визначення **однорідності маси розділених частин** за допомогою такого випробування. Довільно відбирають 30 таблеток і розділяють їх вручну за ризикою. Для випробування з кожної таблетки беруть одну частину, а іншу (інші) відкидають. Зважують кожну з 30 частин окремо і розраховують середню масу. Таблетки витримують випробування, якщо не більше однієї індивідуальної маси виходить за межі від 85 % до 115 % від середньої маси. Таблетки не витримують випробування, якщо більше однієї індивідуальної маси виходить за визначені межі або якщо одна індивідуальна маса виходить за межі від 75 % до 125 % від середньої маси.

**Однорідність маси.** Таблетки без оболонки і, якщо не зазначено або не обґрунтовано та не дозволено інше, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають витримувати вимоги випробування на однорідність маси для одиниці

дозованого препарату. Випробування на однорідність маси не вимагається, якщо випробування на однорідність вмісту передбачене або обґрунтоване та дозволене для всіх діючих речовин.

**Вітаміни** (лат. «vita» - життя + аміни) - це група низькомолекулярних речовин, які необхідні для життєдіяльності організму, тобто забезпечують його виживання, ріст та розмноження.

Вітаміни відрізняються від всіх інших органічних харчових речовин наступними ознаками:

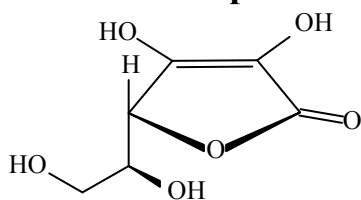
- 1) не включаються до структури тканин (крім вітаміну F);
- 2) не використовуються організмом як джерело енергії (крім вітаміну F);
- 3) не синтезуються в організмі людини (крім вітаміну PP), тобто повинні надходити з їжею;
- 4) є біологічними каталізаторами реакцій, які протікають у клітині та грають одну з ключових ролей в обміні речовин, містяться у всіх тканинах та органах;
- 5) їх нестача призводить до розвитку специфічних гіпо- або авітамінозів;
- 6) жиророзчинні вітаміни при завищених дозах здатні накопичуватися та викликати гіпервітамінози (великі надлишки вітамінів А та Е мають канцерогенний ефект);
- 7) у підвищених дозах використовуються в якості неспецифічних лікарських засобів (при цукровому діабеті – В1, В2, В6; при простудних захворюваннях – вітамін С; при бронхіальній астмі – вітамін PP).

Напочатку вітаміни класифікували за літерами латинської абетки (підчас відкриття кожен новий вітамін позначали відповідною біквою латинського алфавіту) або за їх біологічною активністю. Наприклад: вітамін Е - токоферол (такий, що несе дітонародження), вітамін С - антискорбутний.

Існує також класифікація за фізичними властивостями, згідно з якою всі вітаміни діляться на дві великі групи: та жиророзчинні.

Однак найбільш розповсюдженою є хімічна класифікація, за якою вітаміни розподіляють на аліфатичні (вітамін В15, С, В3), аліциклічні (кальциферолі, ретинолі), ароматичні (вітаміни групи К), гетероциклічні (токоферолі, біофлавоноїди, вітаміни групи PP, піридоксини, тіамін, фолієва кислота, вітамін В2).

#### **Кислота аскорбінова:**



(5R)-5-[(1S)-1,2-Дигідроксіетил]-2,3-дигідроксифуран-2(5H)-он

Отримують екстракцією рослинних компонентів, що містять кислоту аскорбінову. у нативному стані, або синтетично гідрогенізацією D-глюкози



до D-сорбітолу з наступним окисненням до L-сорбози та перетворенням останньої шляхом конвертації на L-аскорбінову кислоту.

Властивості: рН 2,1–2,6 (5% водний розчин); константа дисоціації  $pK_{a1} = 4,17$ ,  $pK_{a2} = 11,57$ ;  $T_{пл} = 90\text{ }^\circ\text{C}$  (з розкладанням); розчиняється у воді (1:3,5), пропіленгліколі (1:20), 95% етанолі (1:25), гліцерині (1:1000); практично не розчиняється в хлороформі, етері та жирних маслах; несумісна з лугами, іонами важких металів (особливо купрумом та ферумом), окисниками, мефенаміном, фенілефрину гідрохлоридом, піриламін малеатом, саліциламідом, натрію нітритом, натрію саліцилатом та теобромін саліцилатом.

**Зберігають** у щільно заритих контейнерах із світлозахисного скла в сухому, прохолодному місці.

### Хід роботи.

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин фенолфталеїну, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду дистильовану, 0,1N розчин гідроксиду натрію, серветки.
2. Отримати лікарську форму для аналізу.
3. Згідно з методикою, наведеною у Додатку, проводимо **Випробування на однорідність дозованих одиниць**.

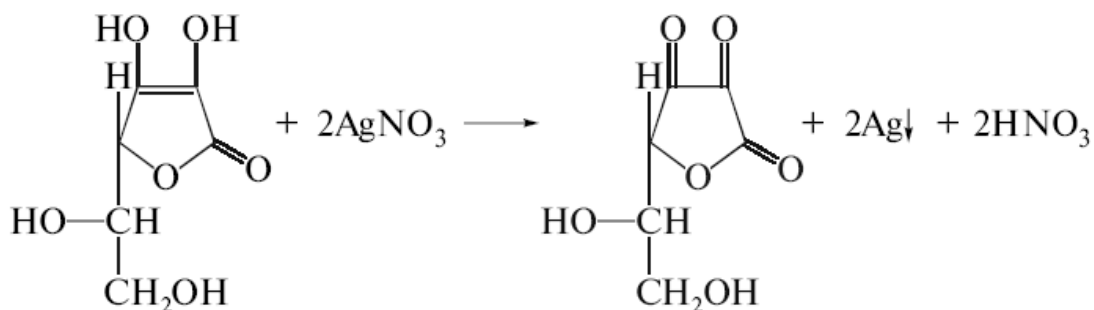
### 4. Хімічний контроль.

#### а) Якісний аналіз:

Кілька драже або таблеток аскорбінової кислоти розтираємо у фарфоровій ступці.

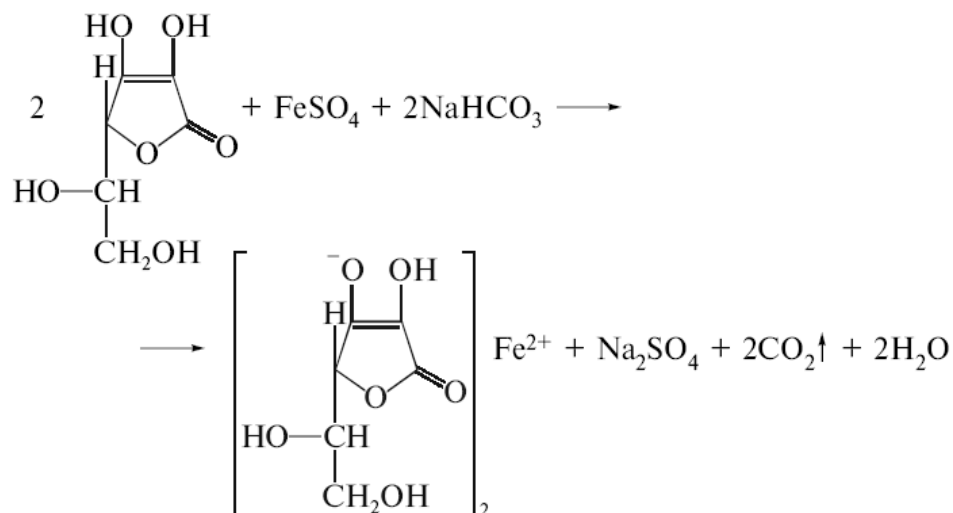
Аскорбінова кислота проявляє дві яскраво виражені властивості: кислотність (її водні розчини забарвлюють лакмус в червоний колір) і здатність до відновлення (вітамін С - найактивніший антиоксидант), які і використовують для проведення якісного та кількісного аналізу.

1). До розчину кислоти аскорбінової додаємо розведену нітратну кислоту та розчин аргентуму нітрату. Спостерігаємо появу сірого осаду металічного срібра.



Також можна використовувати розчин перманганату,  $\text{FeCl}_3$ , реактив Фелінга.

2). Нефармакопейна реакція. До розчину кислоти аскорбінової додаємо розчини ферум (II) сульфату та натрію гідрокарбонату. Спостерігаємо утворення феруму аскорбінату, забарвленого у фіолетовий колір:



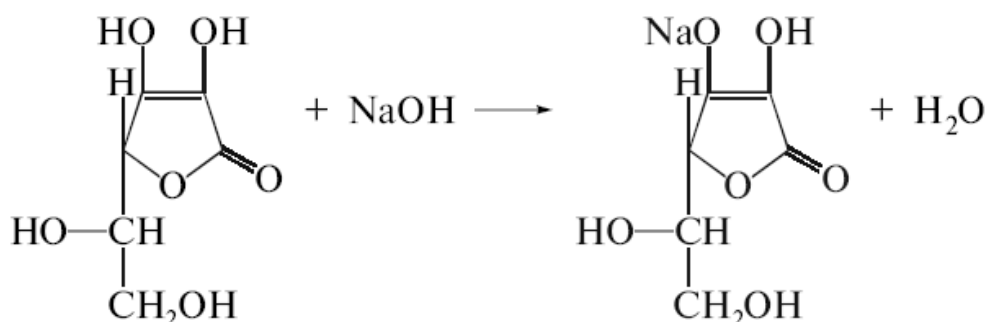
Забарвлення зникає після підкислювання сірчаною кислотою.

3). Розчин кислоти аскорбінової знебарвлює метиленовий синій та розчин йоду. До 2 мл 0,1 М розчину йоду додаємо 1 мл 5% розчину досліджуваної субстанції; реактив повинен втратити колір.

**б) Кількісне визначення:**

**Алкаліметрія, пряме титрування,** індикатор – фенолфталеїн. 0,05 г речовини розчиняємо у 1-2 мл води і титруємо 0,1н розчином NaOH до появи рожевого забарвлення.

1 мл 0,1н розчину NaOH відповідає 0,0176 г кислоти аскорбінової.



Розрахунок вмісту кислоти аскорбінової ( $X_1$ , г) в грамах в лікарській формі проводимо за формулою:

$$X_1 = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot b}{a}$$

V - об'єм стандартного розчину NaOH, який пішов на титрування, мл;

a - маса наважки, взятої для аналізу (0,05 г);

b - середня маса таблетки, г;

K - поправочний коефіцієнт до концентрації титранту;

T - титр стандартного розчину за аскорбіновою кислотою.

5. Розрахувати вміст кислоти аскорбінової у досліджуваному лікарському засобі та зробити висновок про його відповідність вимогам ДФУ.
6. Результати лабораторної роботи оформити документально.

### **Питання для самоконтролю.**

1. Якісні та кількісні реакції для визначення аскорбінової кислоти.
2. Методи отримання аскорбінової кислоти.
3. Застосування препаратів аскорбінової кислоти в медичній практиці.
4. Особливості зберігання ЛП.

### ***Лабораторна робота № 2.2. Лікарські засоби з групи амінокислот аліфатичного ряду. Аналіз таблеток кислоти глутамінової.***

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що містять кислоту глутамінову.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** 1М та 0,1М розчини NaOH, розчин формальдегіду, резорцин, розчин нінгідрину, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розведена, розчин аміаку, розчин CuSO<sub>4</sub>.

**Індикатори:** розчин фенолфталеїну, розчин бромтимолового синього.

**Студент повинен:**

**Знати:** 1. Зміст статті «Таблетки» за ДФУ, випробування якості таблеток різних видів.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі засоби контролю ЛЗ у вигляді таблеток.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (таблетки).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

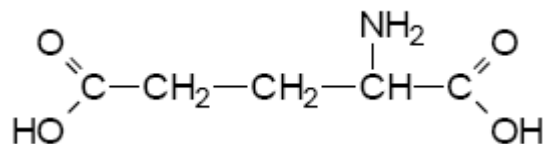
**Техніка безпеки:**

1. Робота з H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та HNO<sub>3</sub>.
2. Робота з розчином NaOH

### **Теоретичні відомості**

Амінокислоти широко використовуються в медичній практиці в якості лікарських засобів.

**Глутамінова кислота** (α-аміноглутарова) є однією з найважливіших амінокислот рослинних і тваринних білків.



Глутамінова кислота не відноситься до числа незамінних, однак, є основою для синтезу багатьох фізіологічно активних сполук, необхідних для нормальної життєдіяльності живого організму. В плазмі крові разом зі своїм  $\gamma$ -моноамідом (глутаміном) становить близько 1/3 всіх вільних амінокислот. Для людини вагою 70 кг потреба в глутаміновій кислоті складає 9,541 г на добу.

Глутамінова кислота відіграє важливу роль в обміні речовин. У значній кількості ця кислота і її амід містяться в білках. В основі фізіологічної активності глутаміновій кислоті - біохімічна реакція, в результаті якої відбувається зв'язування надлишку аміаку в тканинах тварин і рослин. Глутамінова кислота бере участь і в інших важливих процесах обміну речовин: в переамінуванні (поряд з аспарагіновою кислотою); в окислювальному дезамінуванні з утворенням  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти, входить до циклу трікабонових кислот; в декарбоксилірованні, приводить до утворення важливого нейротропного агента  $\gamma$ -аміномасляної кислоти; в синтезі глутатіону, глюкози, орнитину. Крім того, глутамінова кислота є складовою частиною фолієвої кислоти.

Вуглецевий скелет глутаміновій кислоті може бути використаний при синтезі вуглеводів, ліпідів і інших сполук. Таким чином, глутамінова кислота має важливу роль в обміні речовин і має суттєвий вплив на фізіологічний стан організму.

Глутамінова кислота широко використовується в медицині. У клінічній практиці застосування цієї кислоти викликає поліпшення стану хворих при інсуліновій гіпоклікемії, судомах, хворобі Дауна, поліомієліті. Глутамінова кислота сприяє зниженню вмісту аміаку в крові і тканинах при різних захворюваннях. Вона стимулює окислювальні процеси при гіпоксичних станах, тому успішно застосовується при серцево-судинної та легеневої недостатностях.

У медицині глутамінова кислота застосовується в вигляді таблеток, порошків, паст, а також в розчинах для внутрішньовенного введення при лікуванні деяких психічних і нервових захворювань. Призначаються також кальцієва і магнієва солі глутаміновій кислоті.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

### **Хід роботи.**

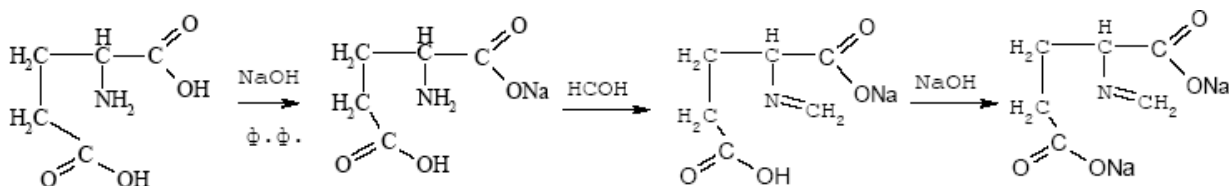
1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин фенолфталеїну, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду дистильовану, 0,1М розчин гідроксиду натрію, серветки.
2. Отримати лікарську форму для аналізу.
3. Згідно з методикою, наведеною у Додатку, провести **Випробування на однорідність дозованих одиниць.**

### **4. Хімічний контроль.**

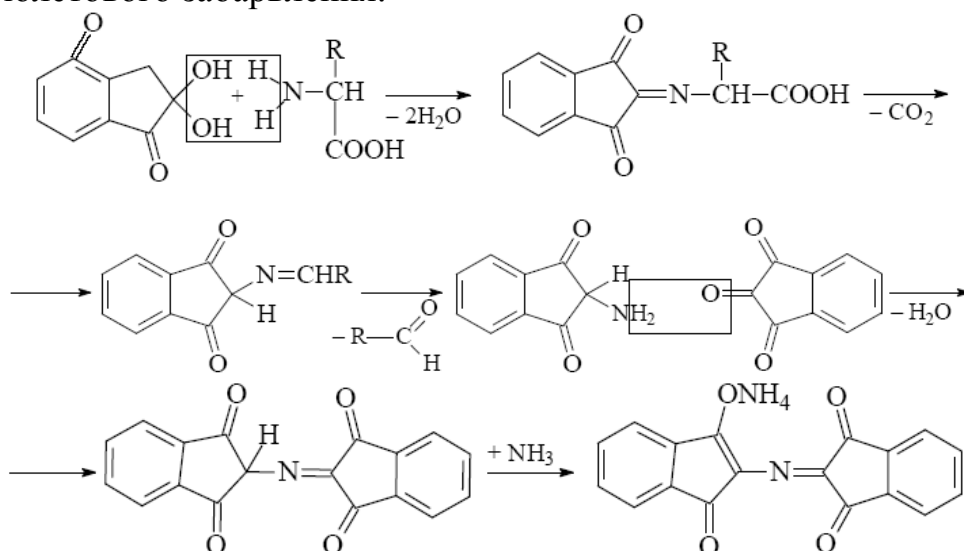
#### **а) Якісний аналіз:**

2-3 таблетки глутаміновій кислоті попередньо розтираємо до однорідності.

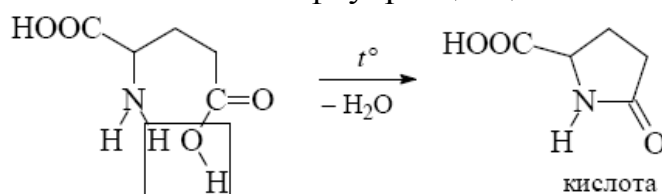
**А.** До розчину кислоти глутамінової додаємо кілька крапель фенолфталеїну в якості індикатору та поступово 1М розчин гідроксиду натрію до появи червоного забарвлення. Потім додаємо розчин формальдегіду до знебарвлення. До одержаного розчину додаємо 1 М розчин натрію гідроксиду (до червоного забарвлення). Загальний об'єм витраченого 1М розчину натрію гідроксиду повинен бути від 4,0 мл до 4,7 мл:



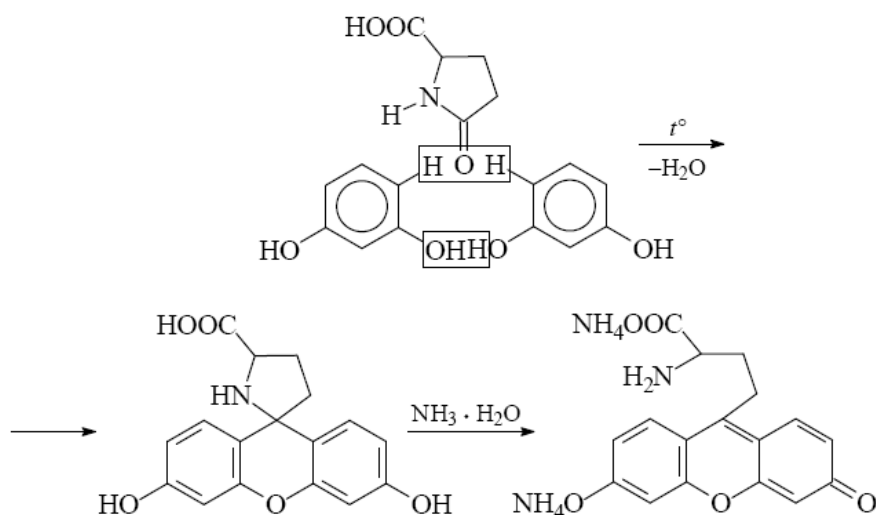
**В.** 20 мг ЛЗ розчиняємо при нагріванні у 1 мл свіжопрокип'яченої води, додаємо 1 мл свіжоприготовленого розчину нінгідрину і нагріваємо до появи синьо-фіолетового забарвлення.



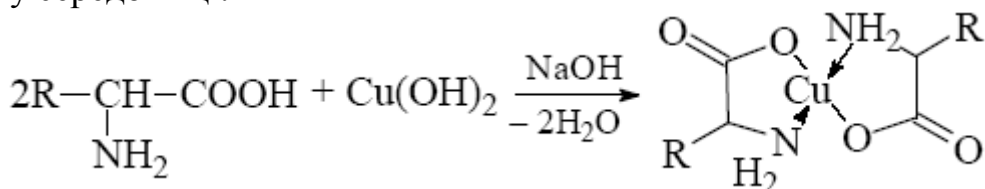
**С.** 2 мг ЛЗ змішуємо з 2 мг резорцину і 5 краплями сірчаної кислоти, нагріваємо до появи зелено-коричневого забарвлення. Після охолодження додаємо 5 мл води і 5 мл розчину аміаку. Спостерігаємо появу червоно-фіолетового забарвлення із зеленою флуоресценцією.



На відміну від інших  $\alpha$ -мінокислот глутамінова кислота здатна до дегідратації з утворенням пірролідонкарбонвої кислоти, яка вступає в реакцію конденсації з резорцином.



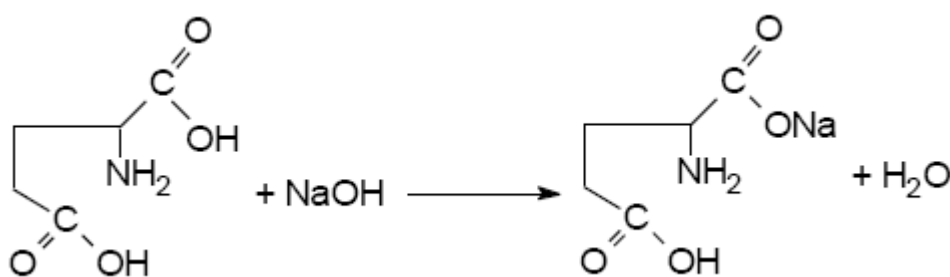
**D.** Нефармакопейна реакція. 20 мг ЛЗ розчиняємо у воді та додаємо кілька крапель розчину NaOH. Після додавання розчину CuSO<sub>4</sub> спостерігаємо появу темно-синього забарвлення внаслідок утворення комплексної солі у лужному середовищі.



**б) Кількісний аналіз:**

**Алкаліметрія, пряме титрування**

Одну таблетку (точна наважка) глютамінової кислоти при слабкому нагріванні розчиняємо у 50 мл води, вільної від карбон діоксиду (свіжопрокип'яченої), охолоджуємо і титруємо 0.1 М розчином гідроксиду натрію до переходу жовтого забарвлення в блакитне. В якості індикатору використовуємо 0.1 мл розчину бромтимолового синього.



1 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 14.71 мг C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>.

5. Розрахувати вміст кислоти глютамінової у досліджуваному лікарському засобі та зробити висновок про відповідність його вимогам ДФУ.
6. Результати лабораторної роботи оформити документально.

**Питання для самоконтролю.**

1. Поясніть амфотерні властивості кислоти глютамінової.
2. Якісні та кількісні реакції для визначення глютамінової кислоти.
3. Методи отримання глютамінової кислоти.
4. Застосування препаратів кислоти глютамінової в медичній практиці.
5. Особливості зберігання ЛП.

*Лабораторна робота № 2.3. Лікарські засоби з групи похідних аміду сульфанілової кислоти. Аналіз таблеток сульфаніламиду (стрептоциду).*

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що містять похідні сульфанілової кислоти.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 та 10 мл, мірні колби на 50 та 100 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.  
піпетки на 1, 2 та 10 мл.

**Реактиви:** 1М розчин HCl, 1% розчин NaNO<sub>2</sub>, β-нафтол, ацетат натрію, KBr, 10% розчин NaOH, 0.1н розчин нітриту натрію, концентрована H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, розчин натрію нітропрусиду.

**Індикатори:** йодкрохмальний папір.

**Студент повинен:**

**Знати:** 1. Зміст статті «Таблетки» за ДФУ, випробування якості таблеток різних видів.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі засоби контролю ЛЗ у вигляді таблеток.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (таблетки).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

**Техніка безпеки:**

1. Робота з HNO<sub>2</sub> та HCl
2. Робота з розчином 10% NaOH
3. Робота з концентрованою H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**Теоретичні відомості**

Сульфаніламіді були першими хімотерапевтичними (системними) антибактеріальними засобами, які знайшли широке застосування в практичній медицині. З появою пеніциліну і інших антибіотиків, а останнім часом фторхінолонів, їх використання дещо скоротилося, проте значення препарати цієї групи не втратили і в ряді випадків успішно призначаються при інфекційних захворюваннях, викликаних чутливими до них мікроорганізмами.

За часом циркуляції в організмі після одноразового прийому сульфаніламіді поділяють на 4 групи:

- а) короткої дії (сульфаніламід, сульфатіазол, сульфаєтідол, сульфадимідин та ін.);
- б) середньої дії (сульфадіазин та ін.);
- в) тривалої дії (сульфаметоксіпіридазин, сульфонометоксин, сульфадиметоксин та ін.);
- г) наддовгої дії (сульфален і ін.).

**Механізм дії.** Сульфаніламід викликають бактеріостаз. Вони є конкурентними антагоністами параамінобензойної кислоти (ПАБК), необхідної мікроорганізмам для синтезу фолієвої кислоти: остання в коферментній формі бере участь в утворенні пуринових та піримідинових основ, що забезпечують зростання і розвиток мікроорганізмів. Сульфаніламід близькі за хімічною будовою до ПАБК і тому захоплюються мікробною клітиною замість ПАБК. В результаті зупиняється синтез фолієвої кислоти. Клітини людини не здатні синтезувати фолієву кислоту (вона надходить з їжею), чим і пояснюється вибірковість антимікробної дії цих препаратів. Сульфаніламід не впливають на бактерії, які самі утворюють ПАБК. У присутності гною, крові, продуктів руйнування тканин, що містять велику кількість ПАБК, препарати не ефективні. Лікарські засоби, які в результаті біотрансформації утворюють ПАБК (новокаїн, дикаїн), є антагоністами сульфаніламідів.

Основний шлях введення сульфаніламідів - через рот. У тонкому кишечнику вони швидко і повно всмоктуються (крім обтяжених препаратів - фталазол, фтазин, салазосульфаніламід, що призначаються при кишкової інфекції), в крові зв'язуються з білками плазми, а потім, поступово звільняючись, починають проявляти протимікробну дію, антимікробну активність має тільки вільна фракція. Майже всі сульфаніламід добре проходять тканинні бар'єри, в тому числі гепатогематичний, гематоенцефалічний, плацентарний.

### **Хід роботи.**

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин фенолфталеїну, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду дистильовану, 0,1М розчин гідроксиду натрію, серветки.
2. Отримати лікарську форму для аналізу.
3. Згідно з методикою, наведеною у Додатку, провести **Випробування на однорідність дозованих одиниць.**

### **4. Хімічний контроль.**

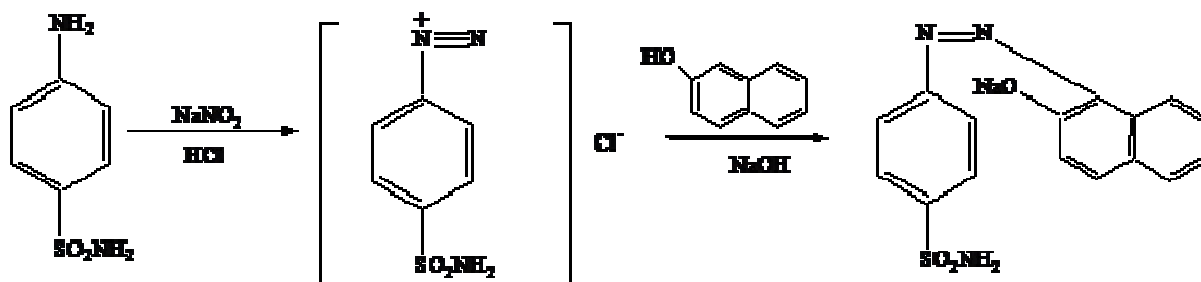
#### **а) Якісний аналіз.**

2-3 таблетки стрептоциду попередньо розтираємо до однорідності.

А. Близько 5 мг ЛЗ розчиняємо в 10 мл 1 М розчину хлористоводневої кислоти. 1 мл одержаного розчину доводимо дистильованою водою до об'єму 10 мл. Одержаний розчин без подальшого підкислювання має давати реакцію на первинні ароматичні аміни (2.3.1; ДФУ I видання, стор. 68).



До 2 мл одержаного розчину додаємо 0.2 мл 1% розчину нітриту натрію і через 1-2 хв. додають 1 мл основного розчину β-нафтолу. Спостерігаємо появу інтенсивного оранжевого або червоного забарвлення та утворення осаду такого самого кольору:



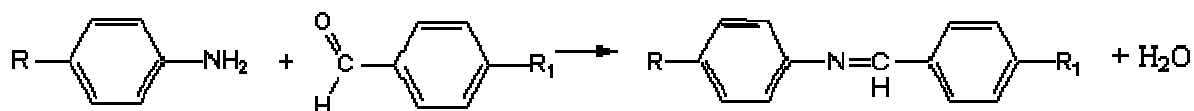
Примітка. Приготування лужного розчину β-нафтолу, що містить 0,5 г натрію ацетату. 2 г β-нафтолу розчиняємо в 40 мл 10% розчину гідроксиду натрію і додаємо 0,5 г ацетату натрію. Після розчинення доводимо об'єм розчину дистильованою водою до 100 мл і перемішуємо. **Розчин використовуємо свіжо приготованим.**

**В.** Другу частину одержаного розчину нагріваємо у сухій пробірці на полум'ї пальника. Отримуємо плав синьо-фіолетового кольору з відчутним запахом амоніаку та аніліну (відміна від інших сульфаніламідних препаратів).

### С. Лігнінова проба (для експрес-аналізу)

Реакція на первинну ароматичну аміногрупу: на шматок газетного невибіленого паперу (!) наносимо декілька кристалів ЛЗ і змочуємо декількома краплями HCl. Пляма повинна набути оранжево-жовтого забарвлення.

Хімізм процесу можна зобразити так. Газетний папір містить лігнін, у якому є ароматичні альдегіди. При взаємодії з ароматичними амінами утворюються азометинові барвники (**основи Шиффа**) оранжевого кольору:



### Д. Реакція з реактивом Легалья

До 1 мл розчину ЛЗ додаємо 1 мл розчину NaOH, потім 1 мл реактиву Легалья (розчин натрію нітропрусиду  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ ). Після перемішування підкислюємо суміш, додаючи по краплях розчин хлоридної кислоти. Спостерігаємо появу червоно-коричневого забарвлення розчину з можливим утворенням осаду такого ж кольору.

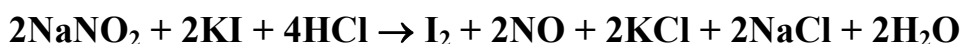
**б) Кількісний аналіз:**

## Нітриметрия

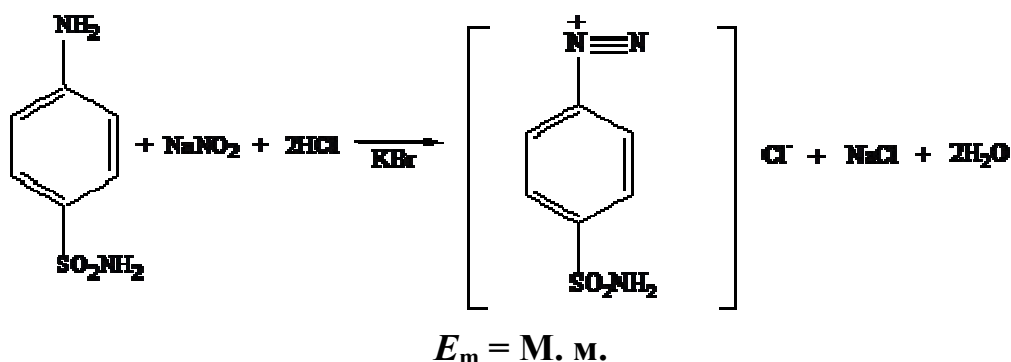
Цей метод можна використовувати для кількісного визначення більшості сульфаніламідів, в молекулах яких міститься вільна ароматична аміногрупа: стрептоциду, сульацил-натрію, сульгіню, уросульфану, норсульфазолу, норсульфазол-натрію, сульфадимезину, сульфадиметоксину, сульфапиридазину та ін.

Близько 0.14 г ЛЗ (точна наважка) переносимо в конічну колбу місткістю 250 мл, додаємо 10 мл води і 10 мл розведеної хлористоводневої кислоти. **Увага!** Концентрація кислоти повинна бути не менше 8-10 %. Доводимо об'єм розчину водою до 80 мл. Потім додаємо 1 г бромиду калію та при постійному перемішуванні титруємо 0.1 М розчином нітриту натрію, додаючи його на початку зі швидкістю 2 мл за хвилину, а в кінці титрування (за 0.5 мл до точки еквівалентності) по 0.05 мл за хвилину.

У якості зовнішнього індикатору використовуємо йодкрахмальний папір. Надмірна крапля титранта  $\text{NaNO}_2$  реагує з КІ йодкрахмального паперу в середовищі  $\text{HCl}$  з утворенням йоду  $\text{I}_2$  і тому йодкрахмальний папір *синіє*.



1 мл 0.1 М розчину натрію нітриту відповідає 17.22 мг  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ .



Титрування з йодкрахмальною папером ведуть до тих пір, поки крапля досліджуваного розчину, взята через 1 хв після додавання 0,1 н розчину натрію нітриту, не буде негайно викликати синє забарвлення на папері.

5. Розрахувати вміст стрептоциду у досліджуваному лікарському засобі та зробити висновок про відповідність його виготовлення вимогам ДФУ.
6. Результати лабораторної роботи оформити документально.

## Питання для самоконтролю.

1. Поясніть механізм дії сульфаніламідних препаратів.
2. Яка існує класифікація сульфаніламідів?
2. Якісні та кількісні реакції для визначення сульфаніаміду.

3. Методи отримання сульфаниламідних препаратів.
4. Застосування стрептоциду в медичній практиці.
5. Особливості зберігання ЛП.

***Лабораторна робота № 2.4. Лікарські засоби з групи похідних амідів сульфанилової кислоти. Аналіз очних крапель сульфацилу натрію.***

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що містять сульфацил натрію.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 та 10 мл, мірні колби на 50 та 100 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** 0,1н розчин HCl, 1% розчин NaNO<sub>2</sub>, β-нафтол, ацетат натрію, 10 % розчин CuSO<sub>4</sub>, 10% розчин NaOH.

**Індикатори:** розчини метилового оранжевого та метиленового синього

**Студент повинен:**

**Знати:** 1. Властивості ЛФ, що містить сульфацил натрію .

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі засоби контролю ЛЗ у вигляді очних крапель.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (очні краплі).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

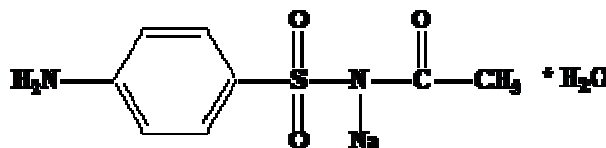
**Техніка безпеки:**

1.Робота з HNO<sub>2</sub> та HCl

2. Робота з розчином 10% NaOH

**Теоретичні відомості**

**Сульфацетамід натрію, Sulfacetamidum natriicum**



**C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S, H<sub>2</sub>O**

М.м. 254.2

Сульфацетамід натрію, очні краплі. Прозора, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина.

Антибактеріальний засіб для місцевого застосування в офтальмології, похідне сульфаниламида. Володіє широким спектром антимікробної дії. Виявляє бактеріостатичну дію. Сульфацетамід активний відносно

грампозитивних і грамнегативних бактерій (в т.ч. патогенних коків, *Escherichia coli*), *Chlamydia spp.*, *Actinomyces spp.*

При місцевому застосуванні проникає в тканини і рідини ока. Всмоктується в системний кровотік через запалену кон'юнктиву.

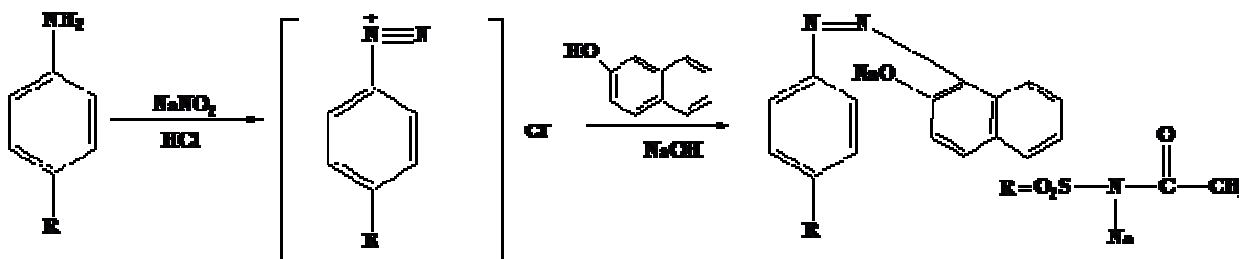
### Хід роботи.

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин метилового оранжевого, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду дистильовану, 0,1N розчин кислоти соляної, серветки.
2. Отримати лікарську форму для аналізу.

### 3. Хімічний контроль.

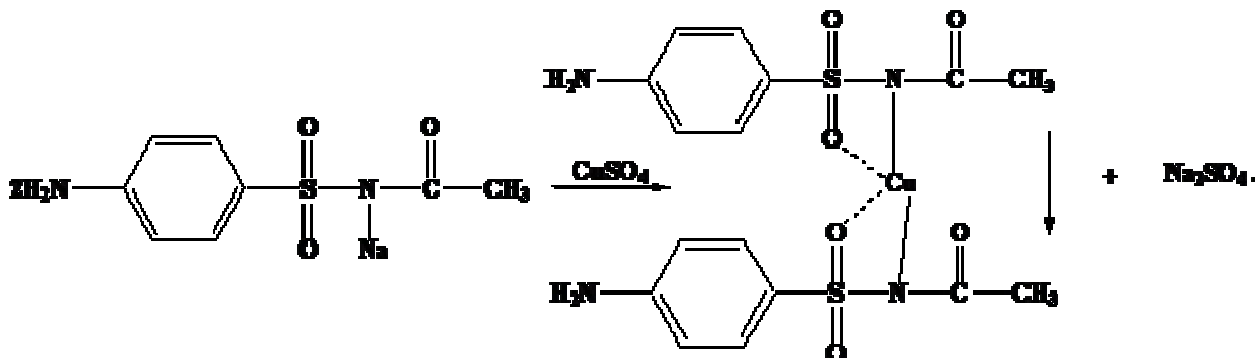
#### а) Якісний аналіз:

А. До 2-3 крапель ЛФ додаємо 5-6 крапель розведеної соляної кислоти та 2-3 краплі 1%-го розчину  $\text{NaNO}_2$ . Отриману суміш вливаємо в 1-2 мл основного розчину  $\beta$ -нафтолу. Спостерігаємо появу вишнево-червоного забарвлення.



Примітка. Приготування лужного розчину  $\beta$ -нафтолу, що містить 0,5 г натрію ацетату. 2 г  $\beta$ -нафтолу розчинити в 40 мл розчину натрію гідроксиду 10% і додати 0,5 г натрію ацетату. Ретельно перемішати. Довести об'єм розчину водою до 100 мл. **Розчин використовувати свіжо приготованим.**

В. До 2-3 крапель ЛФ додаємо 2-3 краплі розчину *сульфату міді* ( $C=100$  г/л). Повинен утворитися осад голубувато-зеленого кольору. На відміну від інших сульфаніламідних препаратів осад не змінюється при стоянні.



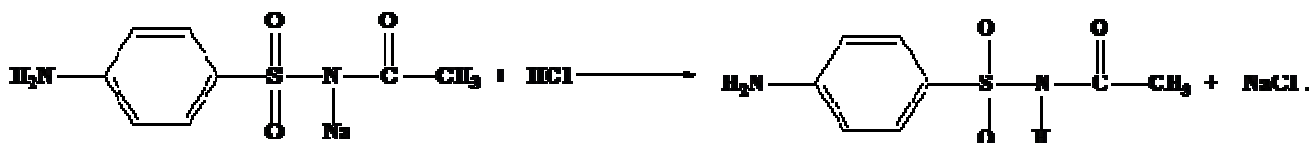
С. Скляну паличку, змочену ЛЗ, вносимо в безбарвне полум'я. Воно забарвлюється в жовтий колір:



**б) Кількісний аналіз:**

**Метод нейтралізації.**

1 мл ЛФ розводимо у мірному циліндрі водою до 10мл (розчин 1). До 1 мл розчину 1 додаємо 2 краплі розчину метилового оранжевого, 1 краплю розчину метиленового синього та титруємо 0,1н розчином соляної кислоти до фіолетового забарвлення.



1 мл 0.1 н розчину кислоти хлористоводневої відповідає 25.42 мг  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ .

Розрахунок вмісту сульфацилу натрію (X,%) у лікарській формі:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot V_2 \cdot 100}{a \cdot V_1} \quad \%$$

V - об'єм стандартного розчину хлористоводневої кислоти, який пішов на титрування, мл;

a – аліквота ЛФ, взята для аналізу (1 мл);

$V_1$  – аліквота розведеного розчину, взята для аналізу (1 мл);

$V_2$  - об'єм розчину, отриманий при першому розведенні (10 мл);

K – поправочний коефіцієнт до концентрації стандартного розчину;

T – титр стандартного розчину за визначаємою речовиною.

5. Розрахувати вміст сульфацилу натрію у досліджуваній лікарській формі та зробити висновок про її відповідність вимогам ДФУ.

6. Результати лабораторної роботи оформити документально.

**Питання для самоконтролю.**

1. Механізм дії сульфаніламідних препаратів.
2. Яка існує класифікація сульфаніламідів?
2. Якісні та кількісні реакції для визначення сульфацилу натрію.
3. Методи отримання сульфаніламідних препаратів.
4. Застосування сульфацилу натрію в медичній практиці.
5. Особливості зберігання ЛП.

Лабораторна робота № 2.5. Лікарські засоби із групи (аміно-)ароматичних карбонових кислот. Аналіз розчину прокаїну гідрохлориду.

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що містять прокаїну гідрохлорид.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 та 10 мл, мірні колби на 50 та 100 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** розчин HCl, розчини HNO<sub>3</sub> та H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розведені, розчин HCl 0.02M, 0.01 розчин Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 10% розчин NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> безводний, розчин AgNO<sub>3</sub>, розчин NH<sub>3</sub>, KJ, розчин CuSO<sub>4</sub> 5%, пергідроль.

**Індикатори:** розчин калій хромату.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Вимоги до розчинів для ін'єкцій за ДФУ.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі види контролю ЛЗ у вигляді розчинів для ін'єкцій.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (розчин для ін'єкцій).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

**Техніка безпеки:**

1. Робота з HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та HCl!

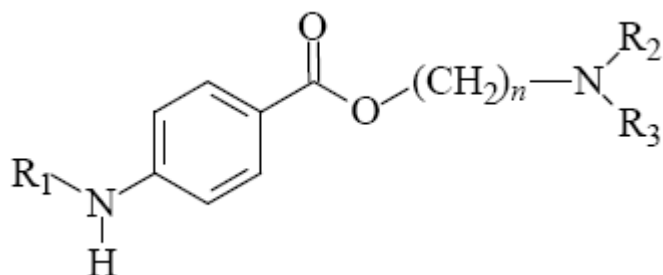
2. Робота з NaOH.

3. Нагрівання у фарфоровому тиглі на відкритому вогнищі.

### Теоретичні відомості

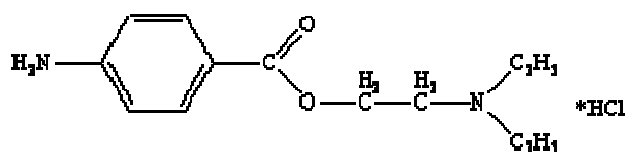
Найпростішим представником аміноароматичних карбонових кислот є кислота амінобензойна. Складні ефіри п-амінобензойної кислоти застосовують в якості місцевоанестезуючих засобів. Передумовою створення синтетичних знеболюючих речовин стало відкриття структури анестезіофornoї групи, яка зумовлює місцевий ефект анестезії, в природному алкалоїді кокаїні.

На жаль, кокаїн має не тільки місцевоанестезуючий ефект, але і викликає пристрасть (кокаїнізм), тому було синтезовано і досліджено кілька тисяч сполук різних класів, що містять анестезіофornoї групи. Ці речовини впливають на процес генерації збудження і здатність блокувати проходження імпульсу по нервових волокнах. Найбільш активну дію, але без ефекту звикання, проявили похідні п-амінобензойної кислоти загальної формули:



До них відносяться бензокаїн, прокаїну гідрохлорид, тетракаїну гідрохлорид.

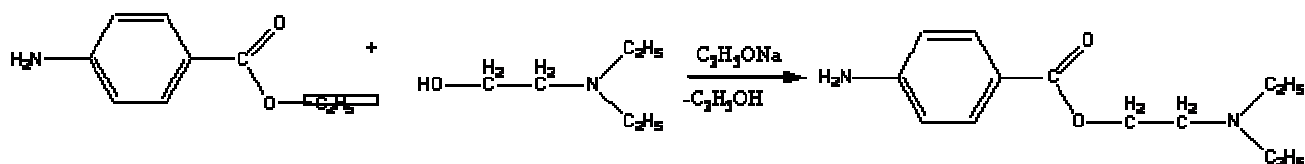
## Прокаїну гідро хлорид (новокаїн)



Синтезований у 1904 р.

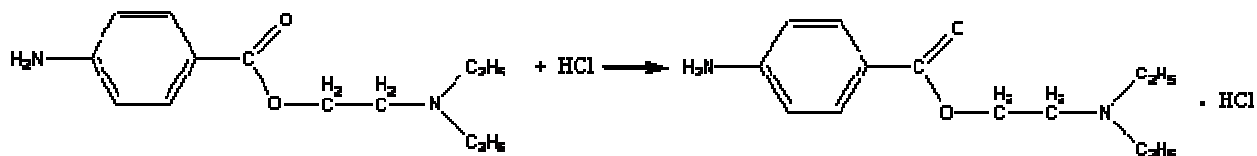
### Одержання

З анестезину реакцією алкоголізу з  $\beta$ -діетиламіноетанолом у присутності Na- алкоголяту

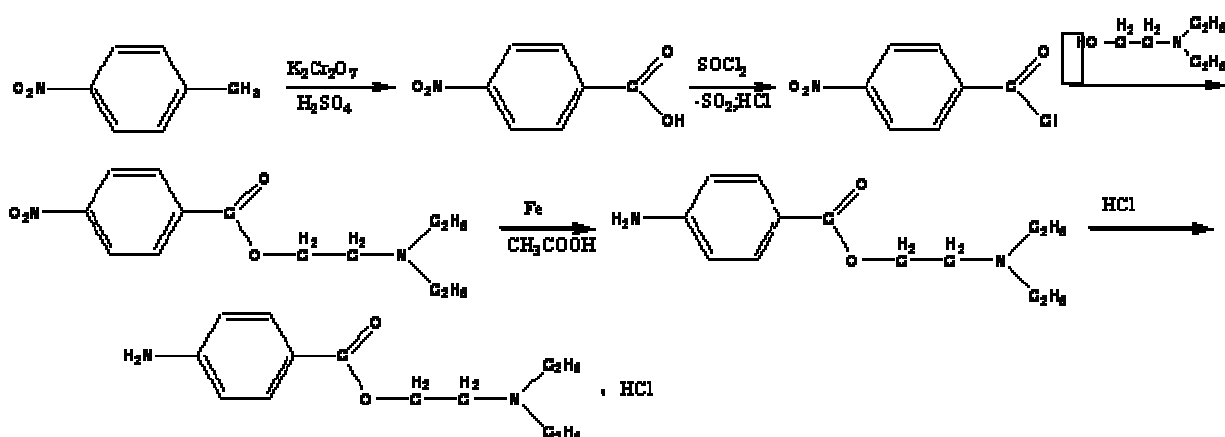


При взаємодії естерів зі *спиртами* відбувається *переестерифікація* – обмін спиртовими залишками.

Етанол  $C_2H_5OH$ , що утворився, легко відганяється, тому що його температура кипіння значно нижча за температуру кипіння діетиламіноетанолу.



Одержану основу новокаїну переводять у сіль дією розрахованої кількості *спиртового розчину хлоридної кислоти HCl*:



### Склад:

діюча речовина: procaine;

1 мл розчину містить: новокаїну (прокаїну гідрохлориду) 20 мг;

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна рідина.

**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб

Наявність діетиламіноетанолового ланцюжка в молекулі прокаїну (який носить характер основи) не тільки сприяє посиленню анестезуючої дії прокаїну порівняно з анестезином, але і забезпечує можливість утворення стійких водорозчинних солей. Розчинність прокаїну гідрохлориду у воді дає можливість застосовувати його для ін'єкцій, що є його перевагою перед анестезином.

За фізіологічною активністю прокаїну гідрохлорид (новокаїн) приблизно в **10 разів** слабший за кокаїн, але приблизно в 10 разів менш токсичний останнього. Широко використовують його для анестезії. Наркоманії не спричиняє. **Антагоніст сульфаніламідів.**

Застосовують для інфільтраційної, провідникової, епідуральної, спинномозкової, внутрішньокісткової анестезії у вигляді **1–5 %** розчинів з розчином адреналіну гідрохлориду (**1:1000**) (для зменшення всмоктування і пролонгування дії новокаїну). Для поверхневої анестезії мало придатний, тому що повільно проникає крізь неушкоджені слизові оболонки.

Широко застосовують для лікувальних блокад. Використовують для розчинення пеніциліну з метою продовження його дії.

Приймають всередину при гіпертонії, спазмах кровоносних судин, пізньому токсикозі вагітних з гіпертонічним синдромом, виразці шлунка, коліті, нейродермітах, екземі, кератиті, глаукомі та ін.

Застосовують ректально при гемороях, спазмах гладкої мускулатури кишечника, тріщинах заднього проходу, тошноті.

Входить до складу комбінованого препарату “Меновазин” (з ментолом і анестезином).

### **Хід роботи.**

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин аргентуму нітрату, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду дистильовану, серветки.

2. Отримати лікарську форму для аналізу.

### **3. Хімічний контроль.**

#### **а) Якісний аналіз:**

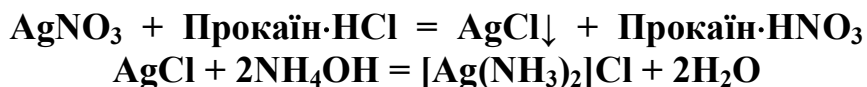
**А. Окиснення субстанції розчином калій перманганату у сульфатнокислому середовищі**

До 0,5 мл ЛЗ додаємо **2** мл води, вільної від CO<sub>2</sub>, додаємо **0,5** мл розведеної сульфатної кислоти і збовтуємо. До одержаного розчину додаємо **1** мл рочину KMnO<sub>4</sub> (1 г/л). Спостерігаємо знебарвлення розчину (відмінність від інших анестетиків).

**В. Реакція з розчином аргентум нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної**

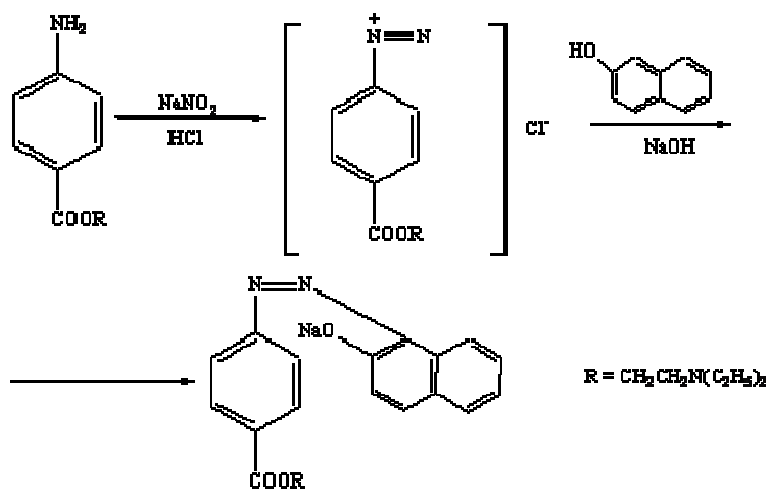


До 0,5 мл ЛЗ додаємо 2 мл води та 2-3 краплі розчину розведеної нітратної кислоти  $\text{HNO}_3$ , 0,4 мл розчину аргентум нітрату  $\text{AgNO}_3$ , перемішуємо та відстоюємо. Спостерігаємо утворення білого сирнистого осаду Рідину над осадом декантуємо. Осад промиваємо трьома порціями води по 1 мл кожна. Цю операцію проводимо швидко у захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була повністю прозорою. Осад суспендуємо у 2 мл води і додаємо 1,5 мл розчину амоніаку  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Осад розчиняється; допускається наявність декількох крупних часток, які розчиняються повільно.



### С. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу (утворення азобарвника)

Декілька крапель ЛЗ розчиняємо в 2 мл води, підкислюємо хлоридною кислотою  $\text{HCl}$ , додаємо 0,2 мл розчину нітриту натрію  $\text{NaNO}_2$  і через 1–2 хв додаємо 1 мл лужного розчину  $\beta$ -нафтолу. Спостерігаємо появу вишнево-червоного забарвлення. Можливе утворення осаду такого ж кольору.

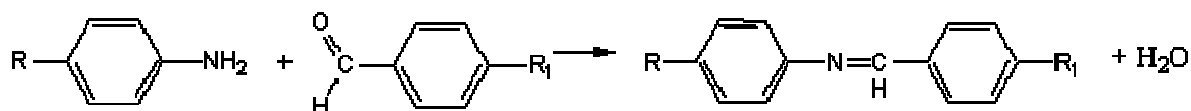


Примітка. Приготування лужного розчину  $\beta$ -нафтолу, що містить 0,5 г натрію ацетату. 2 г  $\beta$ -нафтолу розчинити в 40 мл розчину натрію гідроксиду 10% і додати 0,5 г натрію ацетату. Ретельно перемішати. Довести об'єм розчину водою до 100 мл. **Розчин використовувати свіжо приготованим.**

### Д. Нефармакопейні методи і реакції ідентифікації

#### 1. Лігнінова проба (на ароматичну аміногрупу, проводимо реакцію на газетному папері!)

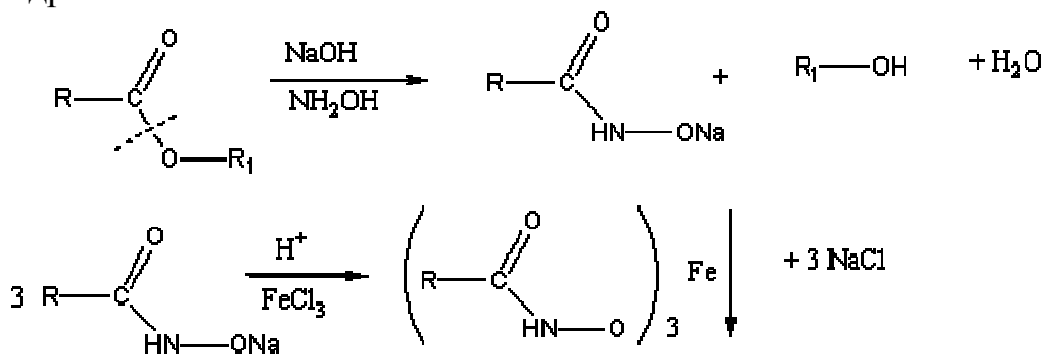
На шматок газетного небіленого паперу наносимо 2-3 краплі ЛЗ і змочуємо розчином хлоридної кислоти. спостерігаємо появу жовтої плями, яка згодом набуває оранжевого забарвлення:



Група  $-\text{N}=\text{CH}-$  називається *азометиною* групою; вона міститься в молекулах багатьох препаратів (нітрофуранового ряду – нітрофураїл (фурацилін), нітрофурантоїн (фурадонін), фуразолідон; фтивазиду та ін.) і зумовлює жовте або оранжеве забарвлення субстанцій.

## 2. Гідроксамова реакція (на естерну групу)

До кількох крапель ЛЗ додаємо 1 мл розчину гідроксиду натрію для утворення лужного середовища, а потім 1 мл розчину гідроксиламіну гідрохлориду  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ . В результаті утворюються гідроксамові кислоти, які після додавання 1 мл розчину  $\text{FeCl}_3$  дають забарвлені в червоний колір солі – гідроксамати:

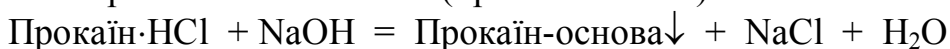


## 3. Реакція з пергідролем

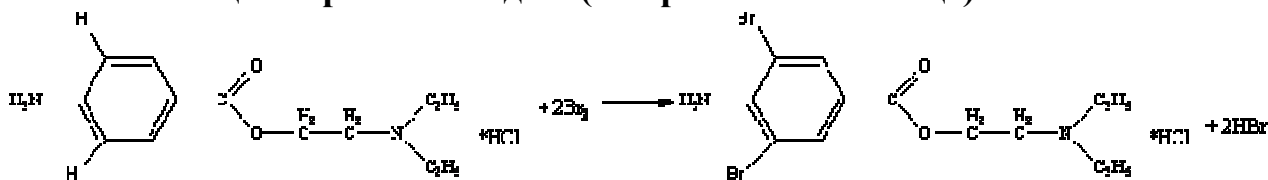
До розчину прокаїну гідрохлориду додаємо *пергідроль* (30 % розчин гідроген пероксиду  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) і *концентровану сульфатну кислоту* ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ); поступово з'являється *бузкове* забарвлення.

## 4. ДФ X. Осадження прокаїн-основи

До розчину прокаїну гідрохлориду додаємо розчин *гідроксиду натрію*; утворюється безбарвний *олійстий осад* (прокаїн-основа):



## 5. Реакція з бромною водою (на ароматичне кільце):



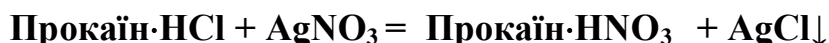
До розчину прокаїну гідрохлориду додаємо *бромну воду*; утворюється осад дибромпохідного.

## б) Кількісний аналіз:

**Аргентометрія** (за зв'язаною  $\text{HCl}$ )

**Метод Мора, пряме титрування**

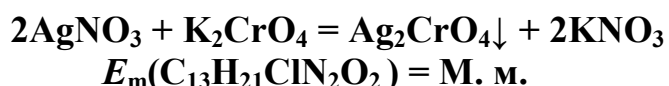
Точний об'єм (2 мл) досліджуваного розчину препарату титруємо 0,02н (або 0,1н) розчином  $\text{AgNO}_3$  у нейтральному середовищі в присутності індикатора калій хромату  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  до появи оранжево-червоного осаду.



1 мл 0,02 н розчину аргентум нітрату відповідає 0,005454 г новокаїну.

1 мл 0,1 н розчину аргентум нітрату відповідає 0,02727 г новокаїну.

Надлишкова крапля титранту  $\text{AgNO}_3$  взаємодіє з індикатором  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  з утворенням осаду *оранжево-червоного кольору* ( $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$ ):



4. Розрахувати вміст прокаїну гідрохлориду у досліджуваній лікарській формі та зробити висновок про її відповідність вимогам ДФУ.
5. Результати лабораторної роботи оформити документально.

### Питання для самоконтролю.

1. Методи отримання прокаїну гідрохлориду.
2. Лікарські засоби з групи новокаїну.
3. Якісні та кількісні реакції для визначення прокаїну гідрохлориду.
4. Застосування новокаїну в медичній практиці.
5. Особливості зберігання ЛП.

### Лабораторна робота № 2.6. Лікарські засоби з групи антибіотиків. Аналіз таблеток хлорамфеніколу.

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що містять хлорамфенікол.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 та 10 мл, мірні колби на 50 та 100 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** розчин  $\text{HCl}$ , розчини  $\text{HNO}_3$  та  $\text{H}_2\text{SO}_4$  розведені, розчин  $\text{HCl}$  0.02М, 0.01 розчин  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , 10% розчин  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  безводний, розчин  $\text{AgNO}_3$ , розчин  $\text{NH}_3$ ,  $\text{KJ}$ , розчин  $\text{CuSO}_4$  5%, пергідроль.

**Індикатори:** розчин калій хромату.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Вимоги до розчинів для ін'єкцій за ДФУ.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі види контролю ЛЗ у вигляді розчинів для ін'єкцій.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (розчин для ін'єкцій).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.
4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Зміст статті «Таблетки» за ДФУ, випробування якості таблеток різних видів.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі засоби контролю ЛЗ у вигляді таблеток.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (таблетки).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

**Техніка безпеки:**

1. Робота з  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  та  $\text{HCl}$ !

2. Робота з  $\text{NaOH}$ .

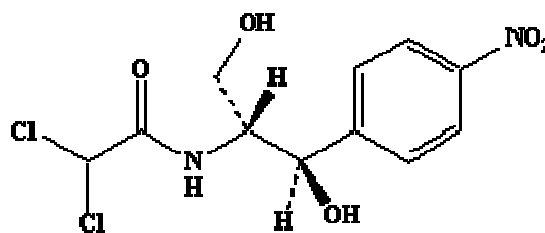
3. Нагрівання у фарфоровому тиглі на відкритому вогнищі.

### Теоретичні відомості

Термін антибіотик був запропонований в 1942 році Ваксманом. Це продукти життєдіяльності (або їх синтетичні аналоги) живих клітин (бактеріальних, грибових, рослинного і тваринного походження), які вибірково пригнічують функціонування інших клітин - мікроорганізмів, пухлин і т.д.

За той період, який минув з часу відкриття П. Ерліха, було отримано більше 10 000 різних антибіотиків, тому важливою проблемою є систематизація цих препаратів. В даний час існують різні класифікації антибіотиків, проте жодна з них не є загальноприйнятною.

### **Хлорамфенікол.**



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$

М. м. 323,1

### **Хід роботи.**

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин  $\text{HCl}$  0.02М, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, розчин йоду, воду дистильовану, серветки.
2. Отримати лікарську форму для аналізу.
3. Згідно з методикою, наведеною у Додатку, провести **Випробування на однорідність дозованих одиниць.**

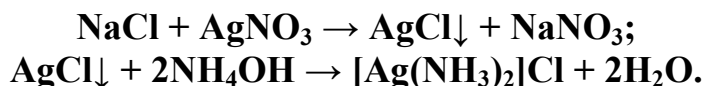
#### 4. Хімічний контроль.

##### а) Якісний аналіз:

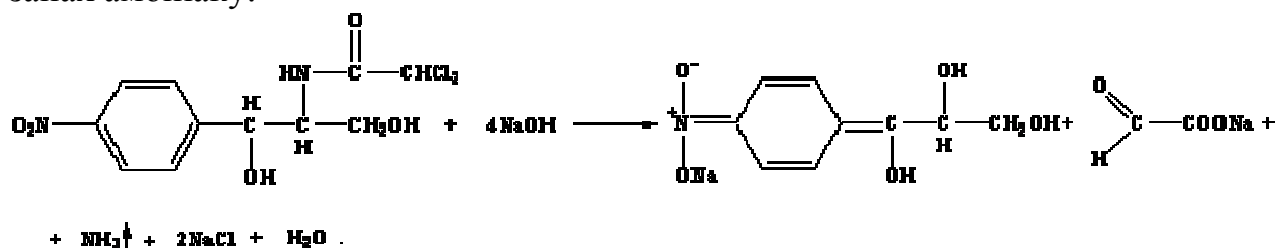
Попередньо розтираємо 2-3 таблетки хлорамфеніколу.

**А.** 50 мг субстанції поміщаємо у фарфоровий тигель і додаємо 0.5 г безводного карбонату натрію, нагріваємо на відкритому полум'ї протягом 10 хв і охолоджуємо. Залишок змішуємо із 5 мл розведеної нітратної кислоти і фільтруємо. До 1 мл одержаного фільтрату додаємо 1 мл води. Одержаний розчин дає реакцію на хлориди (ДФУ, С. 73).

2 мл розчину підкислюємо розведеною нітратною кислотою, додаємо 0,4 мл розчину аргентум нітрату, перемішуємо та відстоюємо. Спостерігаємо утворення білого сирнистого осаду. Декантуємо рідину над осадом, осад промиваємо трьома порціями води по 1 мл. Цю операцію проводимо швидко у захищеному від яскравого світла місці. Допускається, щоб рідина над осадом не була повністю прозорою. Осад суспендуємо у 2 мл води і додаємо 1,5 мл розчину амоніаку; **осад швидко розчиняється**; допускається наявність декількох крупинок, які розчиняються повільно:



**В.** До 0,1 г ЛФ додаємо 5 мл розведеного розчину гідроксиду натрію і нагріваємо. Спостерігаємо появу жовтого забарвлення, що при подальшому нагріванні переходить у червоно-оранжеве. При кип'ятінні розчину забарвлення посилюється, виділяється цегляно-червоний осад і з'являється запах амоніаку:



**С.** Реакція з сульфатом міді (не фармакопейна).

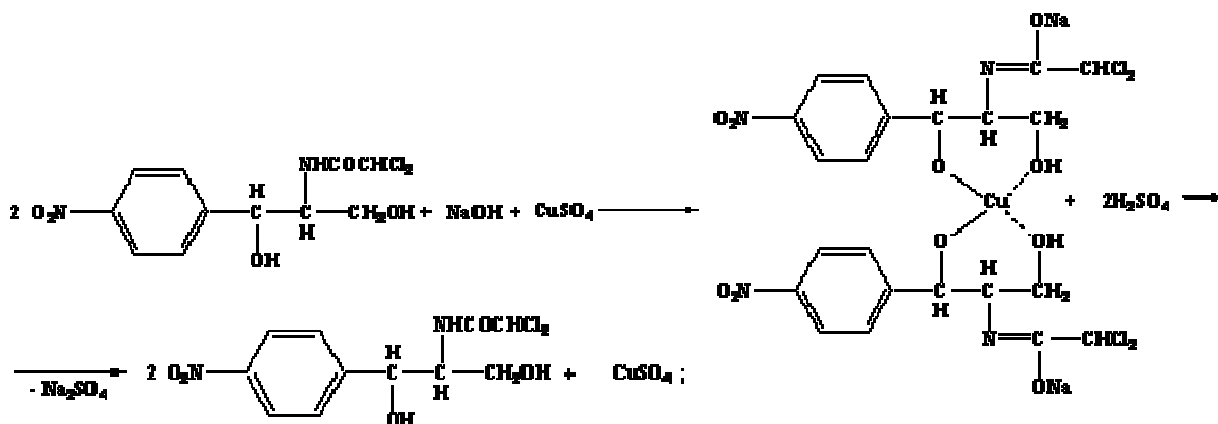
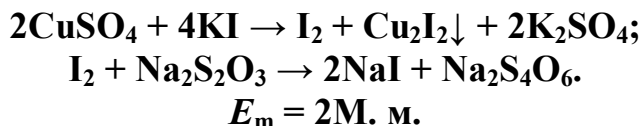
**б) Випробування на чистоту.** Кислотність або лужність. До 0.1 г ЛФ додаємо 20 мл води, вільної від карбон діоксиду, і перемішуємо. Додаємо 0.1 мл розчину бромтимолового синього; забарвлення розчину має змінитися при додаванні не більше 0.1 мл 0.02М розчину хлоридної кислоти або 0.02 М розчину гідроксиду натрію.

##### в) Кількісний аналіз:

###### *Купрійодометрія, титрування за замісником*

Близько 0,1 г препарату (точна наважка) розчиняємо у 10 мл води, додаємо 5 мл розчину гідроксиду натрій 10 % та 5 мл розчину купрум сульфату 5 %. Суміш збовтуємо 2 хвилини, потім фільтруємо крізь

невеличкий ватний тампон (не дуже щільний, який входить на 1-1,5 см у трубку лійки) і промиваємо водою 3 рази по 5 мл. До фільтрату додаємо по краплях розчин розведеної сульфатної кислоти до знебарвлення, 2 г йодиду калію і титруємо 0,01 М розчином тіосульфату натрію до знебарвлення. В якості індикатору використовуємо розчин крохмалю.



Паралельно проводимо контрольний дослід.

1 мл 0,01 М розчину тіосульфату натрію відповідає 0,00646 г хлорамфеніколу.

4. Розрахувати вміст хлорамфеніколу у досліджуваній лікарській формі та зробити висновок про її відповідність вимогам ДФУ.
5. Результати лабораторної роботи оформити документально.

### Питання для самоконтролю

1. Хімічна класифікація антибіотиків.
2. Способи добування антибіотиків.
3. Класифікація антибіотиків за механізмом дії.
4. Класифікація антибіотиків за спектром дії.
5. Протипоказання та побічні ефекти антибіотиків.
6. Основні шляхи отримання антибіотиків.

*Лабораторна робота № 2.7. Лікарські засоби з групи гормонів. Аналіз розчину адреналіну гідротартрату для ін'єкцій.*

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що містять адреналіну гідротартрат.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 та 10 мл, мірні колби на 50 та 100 мл, груші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** розчин FeCl<sub>3</sub>, розчин NH<sub>3</sub>, розчин KBr 100г/л, резорцин, розчин H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KCl, спирт 96%, 0,01М розчин NaOH.

**Індикатори:** розчин фенолфталеїну.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Вимоги до розчинів для ін'єкцій за ДФУ.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі види контролю ЛЗ у вигляді розчинів для ін'єкцій.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (розчин для ін'єкцій).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

### Техніка безпеки:

1. Робота з H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

### Теоретичні відомості

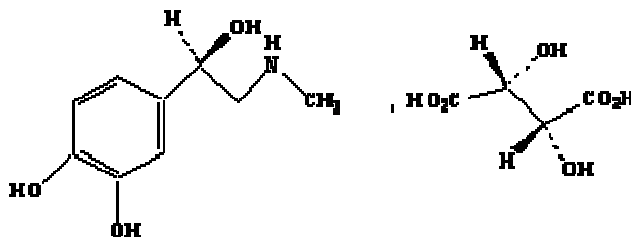
**Гормон** - це сигнальна молекула, що секретується ендокринними клітинами, взаємодіє зі специфічними рецепторами клітин-мішеней та регулює їх функції

Не тільки адреналін, а й його попередники (прекурсори) - норадреналін, дофамін - є нейромедіаторами і називаються **катехоламіни**, так як є похідними пірокатехіна (катехол). Рецептори катехоламінів є у всіх тканинах організму людини. З допомогою нейромедіаторів організм регулює такі фізіологічні функції як частоту і силу серцевих скорочень, розширення або звуження кровоносних судин; розщеплення вуглеводів, ліпідів, білковий обмін.

### **Solutio Adrenalini hydrotartratis 0,18 % pro injectionibus**

Склад:

Адреналіну гідротартрату	1,82 г
Натрій метабісульфіту	1 г
Натрій хлориду	8 г
Води для ін'єкцій	до 1 л



1 мл ін'єкційного розчину адреналіну гідротартрату містить не менше 0,0016 г і не більше 0,0020 г (1R)-1-(3,4-дигідроксифеніл)-2-

(метиламіно)етанолгідроген(2R,[3R]-2,3-дигідроксибутандіоату, у  
перерахунку на суху речовину.

**Опис.** Безбарвна прозора рідина.

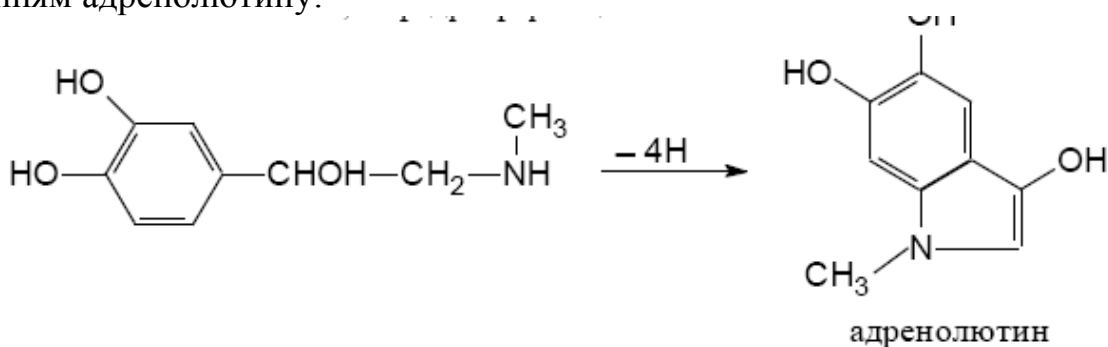
### Хід роботи.

1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин аргентуму нітрату, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду дистильовану, серветки.
2. Отримати лікарську форму для аналізу.

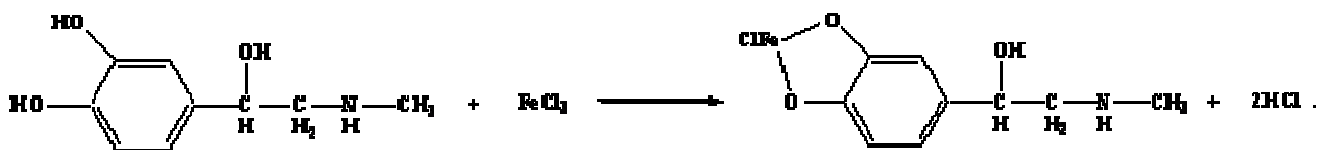
### 3. Хімічний контроль.

#### а) Якісний аналіз:

**А. Нефармакопейна реакція.** До кількох крапель ЛФ додаємо 1-2 мл 0,01н розчину гідроксиду натрію. Спостерігаємо появу жовто-зеленої флуоресценції внаслідок окислення адреналіну у лужному середовищі з утворенням адренолютину:

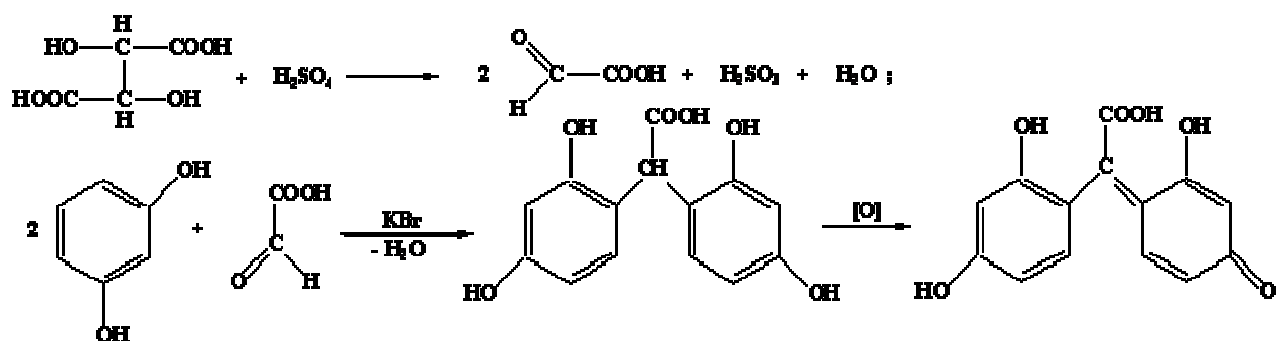


**В. До 10 крапель лікарської форми додаємо 1 краплю розчину ферум (III) хлориду, спостерігаємо появу смарагдово-зеленого забарвлення. Після додавання однієї краплі розведеного розчину амоніаку забарвлення переходить у вишнево-червоне, а потім в оранжево-червоне:**

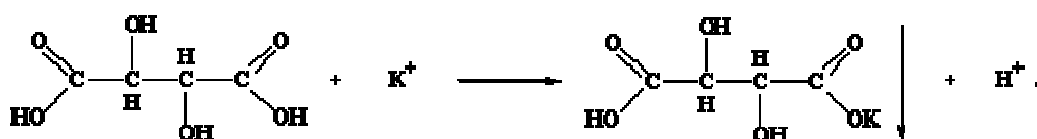


**С. До 1 мл ЛФ додаємо 0,1 мл розчину 100 г/л калій броміду, 0,1 мл розчину 20 г/л резорцину, 3 мл кислоти сульфатної і нагріваємо на водяній бані 5 хв. Спостерігаємо появу темно-синього забарвлення. Розчин охолоджуємо та вливаємо у воду; забарвлення розчину змінюється на червоне:**





**D. Реакція на тартрати.** До 0,5 мл ЛФ додаємо декілька кристалів калій хлориду, 0,5 мл 96 % спирту і потираємо внутрішні стінки пробірки скляною паличкою; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах їдких лугів:

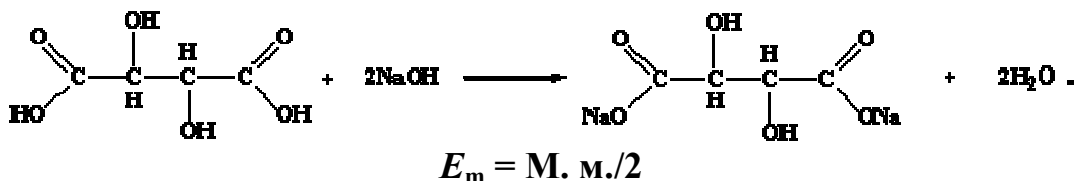


**б) Кількісний аналіз:**

**Метод нейтралізації.**

**Алкаліметрія, пряме титрування**

Близько 2 мл ЛФ (точна наважка) розводимо водою до 5 мл і титруємо 0,01 М розчином натрій гідроксиду до одержання рожевого забарвлення, В якості індикатору використовуємо фенолфталеїн.



1 мл 0,01 М розчину натрій гідроксиду відповідає 0,001667 г адреналіну гідротартрату.

4. Розрахувати вміст адреналіну гідротартрату у досліджуваній лікарській формі та зробити висновок про її відповідність вимогам ДФУ.

5. Результати лабораторної роботи оформити документально.

### Питання для самоконтролю.

1. Хімічна класифікація гормонів.
2. Типи біологічної дії гормонів.
3. Класифікація гормонів за розчинністю.
4. Чому для кількісного визначення адреналіну гідротартрату можна використовувати метод алкаліметрії?

5. Умови зберігання та застосування адреналіну гідротартрату .
6. Отримання адреналіну гідротартрату.

**Лабораторна робота № 2.8. Лікарські засоби із групи шестичленних гетероциклів та їх конденсованих похідних. Аналіз розчину діетиламіну нікотинової кислоти.**

**Мета:** Оволодіти методиками контролю якості лікарських засобів, що містять діетиламін нікотинової кислоти.

**Прилади:** рефрактометр.

**Посуд:** піпетки на 1, 2 та 5 та 10 мл, мірні колби на 50 та 100 мл, ґруші, пробірки, колби для титрування, скляні палички, бюретка для титрування.

**Реактиви:** розчин  $\text{CuSO}_4$ , розчин  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , розчин  $\text{HgCl}_2$ , роданбромідний реактив, розчин  $\text{NaOH}$ .

**Індикатори:** розчини метилового оранжевого та метиленового синього.

Для допуску до заняття студенти повинні:

**Знати:** 1. Вимоги до розчинів для ін'єкцій за ДФУ.

**Уміти:** 1. Виконувати всі можливі види контролю ЛЗ у вигляді розчинів для ін'єкцій.

2. Визначати вміст ЛЗ у лікарській формі (розчин для ін'єкцій).

3. Робити висновок про якість виготовлення лікарського препарату та його відповідність вимогам ДФУ.

4. Оформлювати результати контролю документально в робочому журналі.

**Техніка безпеки:**

1. Робота з  $\text{HNO}_2$  та  $\text{HCl}$
2. Робота з розчином  $\text{NaOH}$

**Теоретичні відомості**

Лікарські засоби похідні піридину відносяться до азотовмісних гетероциклічних сполук. Основу їх хімічної структури становить піридин.

Біологічна активність нікотинової кислоти і її амід майже однакова, але в організмі зустрічається переважно нікотинамід, так як нікотинова кислота легко піддається амідуванню. Амід нікотинової кислоти - найважливіший учасник процесів біологічного окислення. Він входить до складу анаеробних дегідрогеназ.

**Кордіамін** - 25% -вий водний розчин діетиламіду нікотинової кислоти. Це безбарвна або жовтувата рідина з своєрідним запахом, змішується з водою і спиртом у будь яких відношеннях.

**Зберігання.** Зберігають кислоту нікотинову і нікотинамід в добре закупореній тарі, що захищена від дії світла. Недотримання умов зберігання

може призвести до поступового розкладання препарату з утворенням формальдегіду. Діетиламід нікотинової кислоти зберігають у захищеному від світла місці в бутлях з помаранчевого скла. Кислота нікотина та її діетиламід відносять до списку Б.

**Застосування в медицині.** Кислоту нікотинову і нікотинамід застосовують як вітамінні препарати. Вони є специфічними протипелагричними засобами, а також мають судинорозширювальну дію.

### Хід роботи.

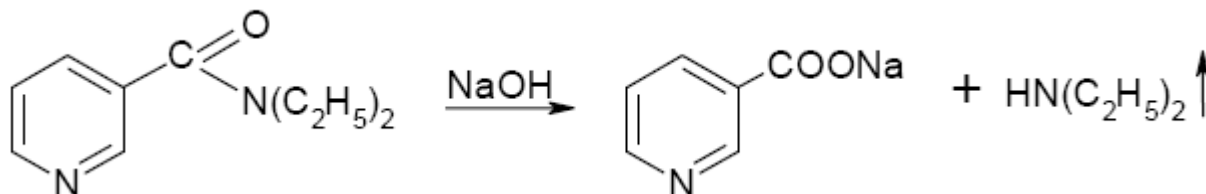
1. Для роботи підготувати пробірки, грушу, скляну паличку, розчин аргентуму нітрату, градуйовані піпетки, колбочки для титрування, воду дистильовану, серветки.

2. Отримати лікарську форму для аналізу.

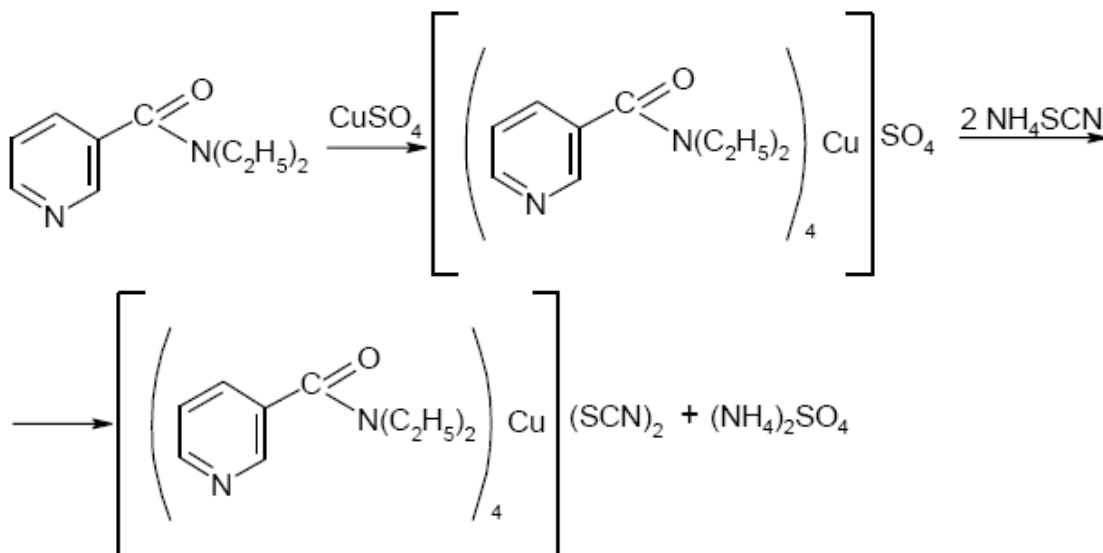
### 3. Хімічний контроль.

#### а) Якісний аналіз:

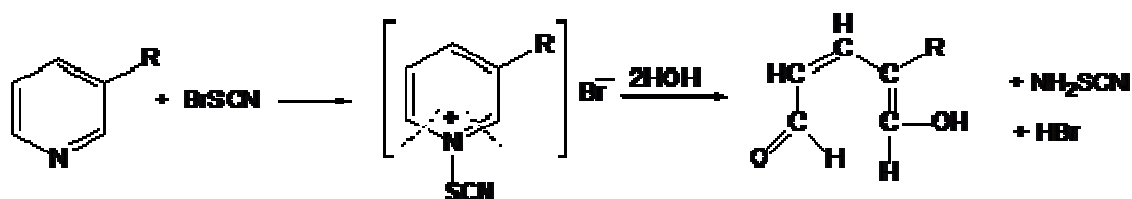
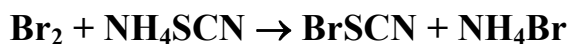
А. До 3 мл розчину гідроксиду натрію додаємо 2–3 краплі кордіаміну і доводимо до кипіння. Завдяки лужному гідролізу діетиламіду нікотинової кислоти з'являється характерний запах діетиламіну  $(C_2H_5)_2N$ , подібний до запаху аміаку.



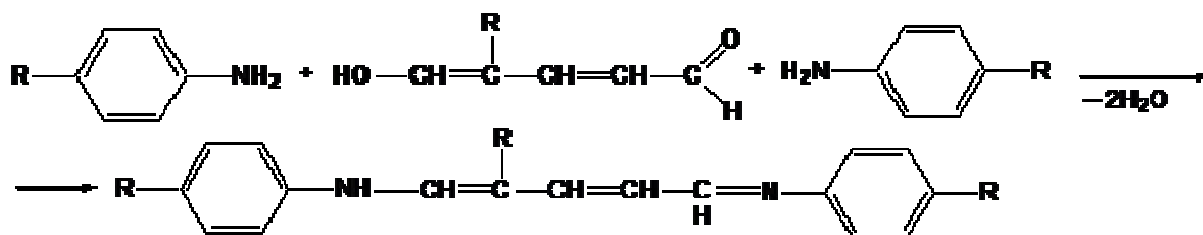
В. До 2 мл кордіаміну додаємо 5 мл розчину купрум сульфату  $\text{CuSO}_4$ . Спостерігаємо появу синього забарвлення. Додаємо 3 мл розчину тіоціанату амонію  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , що призводить до утворення яскраво-зеленого осаду.



С. До 1 мл кордіаміну додаємо 2 мл бромродану (Бром тіоціанат). Бромродан BrSCN одержують при взаємодії бромру Br<sub>2</sub> з амоній тіоціанатом NH<sub>4</sub>SCN за реакцією:



Після перемішування спостерігаємо появу жовто-оранжевого забарвлення внаслідок утворення основ Шиффа.



Д. З розчинами сулеми HgCl<sub>2</sub>, реактивом Драгендорфа K[BiI<sub>4</sub>], реактивом Бушарда або Вагнера KI<sub>3</sub>, реактивом Майєра K<sub>2</sub>[HgI<sub>4</sub>], таніном, розчинами фосфорно-молібденової, силіцій-вольфрамової кислот та ін. кордіамін утворює нерозчинні у воді комплексні сполуки.

### б) Випробування на чистоту

#### Кислотність

До 2 мл кордіаміну додаємо 2 мл води і 3 краплі розчину фенолфталеїну; розчин має залишатися безбарвним. Рожеве забарвлення має з'явитися від додавання не більше 0,1 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію NaOH.

#### в) Кількісне визначення. Рефрактометрія

На призму рефрактометра наносимо декілька крапель води і за шкалою знаходимо показник заломлення. Витираємо призму насухо, наносимо на неї декілька крапель кордіаміну і знаходимо показник заломлення досліджуваного розчину (визначаємо 3 рази, беручи кожного разу нову порцію препарату; для розрахунку беремо середнє зі всіх значень).

Вміст діетиламідру нікотинової кислоти (X %) знаходимо за формулою:

$$n = n_0 + CF$$

де  $n$  – показник заломлення препарату;

$n_0$  – показник заломлення води;

$F$  – рефрактометричний фактор (для кордіаміну  $F = 0,002$ )

Приклад розрахунку концентрації діетиламідру нікотинової кислоти в препараті кордіаміні:

$$n_0 = 1,333$$

$$n = 1,383$$

Можна розрахувати вміст діючої речовини (г) в 1мл ін'єкційного розчину:

$$X, \text{г} = \frac{n - n_0}{F - 100}$$

$$X, \text{г} = \frac{1,383 - 1,333}{0,002 \cdot 100} = 0,25 \text{г}$$

Вміст  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  в 1 мл препарату має бути **0,240–0,258 г**

4. Розрахувати вміст адреналіну гідротартрату у досліджуваній лікарській формі та зробити висновок про її відповідність вимогам ДФУ.
5. Результати лабораторної роботи оформити документально.

### Питання для самоконтролю.

1. Дайте загальну характеристику лікарських препаратів похідних нікотинової кислоти.
2. Напишіть хімічні назви препаратів: кислота нікотинова, нікотинамід, діетіламіднікотинової кислоти.
3. Дайте опис препаратів похідних нікотинової кислоти. Охарактеризуйте розчинність даних препаратів.
4. Охарактеризуйте фізико-хімічні властивості препаратів похідних нікотинової кислоти.
5. Напишіть реакції одержання: нікотинової кислоти, нікотинаміду, діетіламіну нікотинової кислоти.
6. Запропонуйте методи визначення автентичності лікарських препаратів даної групи.
7. Наведіть методи кількісного визначення препаратів: кислоти нікотинової, нікотинаміду, кордіаміну.
8. Вкажіть умови зберігання та медичне застосування препаратів похідних нікотинової кислоти.

### 3. Приклади завдань до модульного контролю.

#### 1. Вкажіть вірну відповідь:

1). Проводиться ідентифікація заліза сульфату гептагідрату з розчином калію феріціаніду. Який іон при цьому визначається?

- А сульфід-іон
- Б сульфат-іон
- В сульфід-іон
- Г іони заліза (III)
- Д іони заліза (II)

2). Препарати кальцію хлориду та цинку сульфату кількісно можна визначити:

- А нітритометрично
- Б йодометрично
- В комплексонометрично
- Г ацидиметрично
- Д алкаліметрично

3). Проводиться ідентифікація цинку сульфату з розчином калію фероціаніду. При цьому утворюється осад:

- А червоного кольору
- Б рожевого кольору
- В білого кольору
- Г синього кольору
- Д оранжево-червоного кольору

4). Кількісне визначення заліза сульфату гептагідрату згідно ДФУ проводять методом:

- А ацидиметрії
- Б комплексонометрії
- В цериметрії
- Г алкаліметрії
- Д аргентометрії

5). Хімік фармацевтичної фірми катіон натрію у досліджуваній субстанції може підтвердити з розчином:

- А калію хлориду
- Б калію піроантімонату
- В калію фероціаніду
- Г калію гідроксиду
- Д калію нітрату

6). Однією з реакцій ідентифікації лікарських сполук, які вміщують катіон кальцію згідно вимог ДФУ є реакція з:

- А гліоксальгідроксианіліном
- Б гідроксихіноліном
- В гідроксиламіном
- Г алізарином
- Д сірчаною кислотою

- 7). Провізор-аналітик проводить ідентифікацію лікарської речовини за сульфід-іоном згідно ДФУ. Який реактив при цьому використовується?
- А розчин калію йодиду
  - Б розчин заліза (III) хлориду
  - В розчин аміаку
  - Г розчин йоду
  - Д розчин калію хромату
- 8). За допомогою якого реактиву можна розрізнити розчини натрію карбонату від гідрокарбонату?
- А натрію сульфат
  - Б магнію сульфат
  - В натрію хлорид
  - Г калію хлорат
  - Д калію йодид
- 9). На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки натрію хлориду. Вкажіть метод кількісного визначення діючої речовини:
- А нітритометрія
  - Б йодометрія
  - В алкаліметрія
  - Г ацидиметрія
  - Д аргентометрія
- 10). Ідентифікувати кислоту хлористоводневу можна по запаху вільного хлору, який виділяється при нагріванні лікарського засобу з:
- А натрію нітратом
  - Б барію хлоридом
  - В натрію гідроксидом
  - Г марганцю (IV) оксидом
  - Д міді (II) сульфатом
- 11). Проводиться кількісне визначення розчину перекису водню методом перманганатометрії. Яке середовище створюється в розчині перед титруванням?
- А нейтральне
  - Б середовище фосфатного буферу
  - В кисле
  - Г лужне
  - Д середовище аміачного буферу
- 12). Кількісне визначення кислоти хлористоводневої проводять методом:
- А ацидиметрії
  - Б гравіметрії
  - В алкаліметрії
  - Г комплексонометрії
  - Д перманганатометрії
- 13). Виберіть лікарську речовину, яку можна визначити методом перманганатометрії:
- А сульфат магнію

- Б пероксид водню
  - В нікотинову кислоту
  - Г парацетамол
  - Д новокаїн
- 14). Який з реактивів можна використовувати для ідентифікації кислоти борної відповідно до вимог ДФУ?
- А хлороформ
  - Б метанол
  - В ацетальдегід
  - Г анілін
  - Д ацетон
- 15). Який метод кількісного визначення можна застосувати для аналізу натрію гідрокарбонату?
- А комплексометрії
  - Б ацидиметрії
  - В алкаліметрії
  - Г перманганатометрії
  - Е нітритометрії
- 16). За вимогами ДФУ кількісне визначення кислоти борної проводять методом алкаліметрії у присутності:
- А розчину маніту
  - Б розчину сорбіту
  - В розчину фруктози
  - Г розчину ртуті (II) ацетату
  - Д розчину глюкози
- 17). Проводиться ідентифікація цинку сульфату з розчином калію фероціаніду. При цьому утворюється осад:
- А червоного кольору
  - Б рожевого кольору
  - В білого кольору
  - Г синього кольору
  - Д оранжево-червоного кольору
- 18). Яким реактивом можна ідентифікувати калію ацетат?
- А натрію гідроксидом
  - Б оксалатом амонію
  - В хлоридом барію
  - Г натрію гексанітрокобальтатом
  - Д магнію сульфатом
- 19). Нінгідрин є загальногруповим реактивом на лікарські речовини похідні:
- А альдегідів
  - Б амінокислот алифатичного ряду
  - В ароматичних кислот
  - Г складних ефірів
  - Д амідів кислот
- 20). Специфічною реакцією на глютамінову кислоту є реакція з:



- А нітропрусидом натрію
  - Б дифеніламіном
  - В резорцином
  - Г калію тіоціанатом
  - Д алоксаном
- 21). Проводиться кількісне визначення препарату «Кислота глютамінова» згідно ДФУ. Який методом використовується для кількісного визначення?
- А аргентометрії
  - Б нітритометрії
  - В броматометрії
  - Г алкаліметрії
  - Д комплексометрії
- 22). Питоме оптичне обертання 10% розчину кислоти глютамінової має бути від  $+30,50^\circ$  до  $+32,50^\circ$ . Для його розрахунку необхідно виміряти:
- А густину
  - Б температуру плавлення
  - В кут обертання
  - Г в'язкість
  - Д показник заломлення
- 23). Для кількісного визначення стрептоциду застосовують титрування нітритом натрію, тому що його молекула містить:
- А гідроксильну групу
  - Б альдегідну групу
  - В первинну ароматичну аміногрупу
  - Г карбоксильну групу
  - Д карбонільну групу
- 24). Однією з хімічних реакцій ідентифікації діетиламідів нікотинової кислоти є реакція виділення діетиламіну, який має характерний запах. Аналітик проводить цю реакцію при кип'ятінні досліджуваної речовини з розчином:
- А срібла нітрату
  - Б натрію гідроксиду
  - В дифеніламіну
  - Г барію хлориду
  - Д фенолфталеїну
- 25). Кордіамін, який застосовується як стимулятор нервової системи, є:
- А водним розчином амідів нікотинової кислоти
  - Б водним розчином нікотинової кислоти
  - В водним розчином діетиламідів нікотинової кислоти
  - Г водним розчином гідразидів ізонікотинової кислоти
  - Д водним розчином оксиметиламідів нікотинової кислоти
- 26). Ідентифікацію кислоти аскорбінової за ДФУ проводиться з використанням реактиву:
- А нітрату барію
  - Б сульфату цинку

- В оксалату амонію
  - Г хлориду кальцію
  - Д нітрату срібла
- 27). Розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу знебарвлюється під дією відновників. Укажіть лікарський препарат, який можна ідентифікувати за допомогою розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу:
- А бензойна кислота
  - Б саліцилова кислота
  - В ніотинова кислота
  - Г аскорбінова кислота
  - Д ацетилсаліцилова кислота
- 28). Аскорбінову кислоту кількісно можна визначити:
- А нітритометрично
  - Б ацидиметрично
  - В алкаліметрично
  - Г комплексонометрично
  - Д тіоціанатометрично
- 29). При кількісному визначенні аскорбінової кислоти йодометричним методом згідно ДФУ як індикатор використовується:
- А дифенілкарбазон
  - Б крохмаль
  - В бромфеноловий синій
  - Г фенолфталеїн
  - Д мурексид
- 30). Яким методом можна визначити кількісний вміст аскорбінової кислоти в присутності глютамінової кислоти.
- А комплексонометричним методом
  - Б нітритометричним методом
  - В йодометричним методом
  - Г алкаліметричним методом
  - Д ацидиметричним методом
- 31). Якщо нікотинамід кип'ятити з розчином натрію гідроксиду, буде відчуватися запах:
- А етилацетату
  - Б піридину
  - В бензальдегіду
  - Г формальдегіду
  - Д аміаку
- 32). При кількісному визначенні нікотинамиду використовується метод:
- А аргентомерії
  - Б алкаліметрії, пряме титрування
  - В ацидиметрії у водному середовищі
  - Г ацидиметрії у неводному середовищі
  - Д комплексонометрії
- 33). Проводиться експрес-аналіз очних крапель, що містять адреналіну гідротартрат.

Смарагдово-зелене забарвлення, яке утворилося після додавання розчину хлориду заліза (III), свідчить про наявність в молекулі адреналіну:

- А альдегідних груп
- Б фенольних гідроксильних груп
- В ароматичних аміногруп
- Г складноефірних груп
- Д карбоксильних груп

34). Підтвердити наявність нітрогрупи в структурі левоміцетину можна після відновлення нітрогрупи до аміногрупи за допомогою реакції утворення:

- А тіохрому
- Б індофенолу
- В азобарвника
- Г флуоресцеїну
- Д талейохініну

## 2. Розв'язати задачі:

1). За результатами аналізу кислоти хлористоводневої розведеної зміст хлороводню був рівним 8,3%. На титрування було витрачено 23,8 мл 0,1 гідроксиду натрію, поправочний коефіцієнт  $K = 0,99$ . Яка маса наважки була взята для аналізу?

2). Який обсяг 0,1 розчину нітрату ртуті (II), поправочний коефіцієнт  $K = 1,01$  піде на титрування 1,0002 г калію броміду? Написати рівняння хімічних реакцій, вкажіть метод

3). За результатами аналізу вміст цинку сульфату був рівним 99,0%. На титрування було витрачено 15 мл 0,05M розчину трилону Б. Яка наважка була взята для аналізу?

4). На титрування 0,2974 г натрію йодиду за методикою ДФУ було витрачено 17,7 мл 0,1 розчину нітрату срібла. Напишіть рівняння хімічних реакцій, поясніть причину зміни забарвлення індикатора, вкажіть метод і розрахуйте вміст в (%) натрію йодиду в препараті

5). Розрахуйте вміст натрію хлориду в лікарській формі, якщо на титрування 0,2145 г препарату пішло 18,0 мл 0,1 розчину нітрату срібла. Напишіть рівняння хімічних реакцій, поясніть вибір індикатора, вкажіть метод.

6). Скільки необхідно взяти в грамах кислоти борної, щоб на титрування її 0,1 розчином гідроксиду натрію пішло 20 мл (теоретично). Вкажіть метод, обґрунтуйте особливості аналізу кислоти борної, напишіть рівняння хімічних реакцій

7). На титрування 0,2974 г калію йодиду по методиці ДФУ було витрачено 17,7 мл 0,1 розчину нітрату срібла. Напишіть рівняння хімічних реакцій, поясніть причину зміни забарвлення індикатора, вкажіть метод і розрахуйте вміст в (%) калію йодиду в препараті

8). Яку масу натрію тіосульфату необхідно взяти для кількісного визначення, щоб на титрування затратити 20 мл 0,1 М розчину йоду (теоретично)? Напишіть рівняння хімічної реакції, вкажіть індикатор, особливості його використання, вкажіть метод.

9). Розрахуйте процентний вміст водню пероксиду (М.м. 34.0) в розчині, якщо на титрування 10 мл препарату витрачено 18.40 мл 0.02 М розчину калію перманганату ( $K = 1.0018$ ); об'єм мірної колби 100 мл, об'єм піпетки 10 мл.

10). Розрахуйте об'єм 0.1 М розчину срібла нітрату ( $K = 1.0008$ ), який буде витрачено на титрування 0.3145 г калію йодиду (М.м. 166.0), якщо його відсотковий вміст в субстанції 99.7%.

11). Розрахуйте об'єм 0.1 М розчину натрію тіосульфату ( $K = 1.0012$ ), який буде витрачено на титрування 0.2016 г йоду (М.м. 253.8) методом йодометрії, якщо вміст діючої речовини в субстанції 99.6 %.

12). Розрахуйте масу наважки цинку сульфату (М.м. 287.5), якщо на її титрування витрачено 20.72 мл 0.1 М розчину натрію едетату ( $K = 1.0000$ ), а його відсотковий вміст в субстанції 99.8%.

13). Розрахуйте вміст натрію хлориду (М.м. 58.4) в лікарській формі «Розчин натрію хлориду ізотонічний для ін'єкцій», якщо на титрування 10 мл лікарського засобу витрачено 15.02 мл 0.1 М розчину срібла нітрату ( $K = 1.0000$ ).

14). Розрахуйте вміст натрію гідрокарбонату (М.м. 84.0) в лікарській формі: *Natrii hydrocarbonatis* 0.5, якщо на титрування наважки 0.10 г витрачено 2.38 мл 0.5 М розчину кислоти хлористоводневої ( $K = 1.0002$ ).

15). Розрахуйте, який об'єм 0.1 М розчину натрію гідроксиду ( $K = 1.0000$ ) буде витрачено на титрування 1.0 г лікарської форми: *Unguenti borici* 1% 10.0 (М.м. кислоти борної 61.8).

16). Розрахуйте вміст кальцію хлориду (М.м. 219.1) в лікарській формі «Розчин кальцію хлориду 10% для ін'єкцій», якщо на титрування 10 мл лікарського засобу витрачено 9.40 мл розчину 0.05 М натрію едетату ( $K = 1.0000$ ), об'єм мірної колби 100 мл, об'єм піпетки 10 мл.

17). Розрахуйте процентний вміст натрію гідрокарбонату (М.м. 84.0) в субстанції, якщо на титрування наважки 1.4980 г ацидиметричним методом витрачено 17.80 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої ( $K = 1.0000$ ).

18). Розрахуйте масу наважки калію ацетату (М.м. 98.2), якщо на її титрування методом ацидиметрії в неводних розчинниках витрачено 8.54 мл 0.1 М розчину кислоти хлорної ( $K = 1.0020$ ); об'єм титранту в контрольному досліді 0.40 мл, вміст діючої речовини в субстанції 99.7 %; втрата в масі при висушуванні 2.5%.

19). Розрахуйте об'єм 0.1 М розчину натрію едетату ( $K = 0.9998$ ), який буде витрачено на титрування 0.7422 г кальцію глюконату (М.м. 448.4) методом комплексонометрії, якщо вміст діючої речовини в субстанції 99.7 %.

20). Розрахуйте об'єм 0.1 М розчину натрію нітриту ( $K = 1,0000$ ), який буде витрачено на титрування 0.2525 г парацетамолу (М.м. 151.2) методом нітритометрії, якщо його процентний вміст в субстанції 98.6%; об'єм титранту в контрольному досліді 0.60 мл.

21). Розрахуйте масу наважки кислоти бензойної (М.м. 122.1), якщо на її титрування методом алкаліметрії витрачено 16.35 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду ( $K = 1.0000$ ); вміст діючої речовини в субстанції 99.7 %.

22). Розрахуйте об'єм 0.1 М розчину натрію гідроксиду ( $K = 1.0000$ ), який буде витрачено на титрування 0.1220 г кислоти саліцилової (М.м. 138.1) алкаліметричним методом, якщо вміст діючої речовини в субстанції 99.6 %; втрата в масі при висушуванні 0.45 %.

23). Розрахуйте процентний вміст натрію бензоату (М.м. 144.1) в субстанції, якщо на титрування наважки 1.4963 г методом ацидиметрії витрачено 20.05 мл 0.5 М розчину кислоти хлористоводневої ( $K = 1.0000$ ), втрата в масі при висушуванні 2.5 %.

24). Розрахуйте об'єм 0.1 М розчину натрію нітриту ( $K = 1.0000$ ), який буде витрачено на титрування 0.2417 г сульфаніламідру (М.м. 172.2) нітритометричним методом, якщо вміст діючої речовини в субстанції 99.8 %; об'єм титранту в контрольному досліді 0.30 мл.

25). Розрахуйте масу наважки лікарської форми, якщо на титрування стрептоциду (М.м. 172.2) витрачено 8.50 мл 0.1 М розчину натрію нітриту ( $K = 1.0000$ ); об'єм титранту в контрольному досліді 0.30 мл.

26). Розрахуйте кількісний вміст діетиламідю нікотинової кислоти в розчині для ін'єкцій, якщо  $n_0=1.3330$ ,  $n=1.3828$ ,  $F=0.002$ .

27). Розрахуйте масу наважки норадреналіну гідротартрату (М.м. 337.3), якщо на її титрування витрачено 7.95 мл 0.1 М розчину хлорної кислоти ( $K=1.0030$ ), вміст діючої речовини в субстанції 99.5 %, вміст води 5 %.

28). Розрахуйте об'єм 0.1 М розчину натрію нітриту ( $K=1.0012$ ), який буде витрачено на титрування 0.5025 г хлорамфеніколу (М.м. 323.1), якщо його вміст в субстанції 98.5 %.

29). Зробіть висновок про доброякісність розчину:

Laevomycetini 2.0

Novocaini 1.0

Spiriti aethylici 70% ad 100 ml,

якщо на титрування суми інгредієнтів в 1 мл лікарської форми витрачено 4.92 мл 0.02 М розчину натрію нітриту ( $K=1.0000$ ), а на титрування новокаїну 1.85 мл того ж розчину (М.м. хлорамфеніколу (левоміцетину) 323.1; М.м. прокаїну гідрохлориду (новокаїну) 272.8).

30). Обчислити вміст калію хлориду ( $M = 74.56$  г/моль) в субстанції у відсотках, якщо на титрування наважки 0.9850 г використано 6.50 мл 0,2 М розчину срібла нітрату ( $K_n = 1.0100$ ). Об'єм мірної колби – 50.0 мл, об'єм аліквоти – 5.0 мл.

## Додаток 1. Випробування на однорідність дозованих одиниць

**Вимога.** ЛФ витримала випробування, якщо не більше 2 індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, що перевищує допустиме відхилення, вказане в таблиці. При цьому жодна індивідуальна маса не повинна відхилитися від середньої маси на величину, яка в 2 рази перевищує значення, вказане в таблиці.

**Методика.** Визначають середню масу зважуванням 20 одиниць дозованої ЛФ або вмісту 20 індивідуальних упаковок однодозованих ЛФ: зважують кожну одиницю окремо з точністю до 0,001 г, якщо не вказано інакше в фармакопейній статті або нормативній документації, і розраховують середню масу.

Таблиця - Допустимі відхилення від середньої маси дозованих лікарських форм

Дозована лікарська форма	Середня маса, мг	Допустиме відхилення, %
Таблетки без оболонки і таблетки, вкриті плівковою оболонкою	80 мг та менше	10
	Більше 80 мг, але менше 250 мг	7,5
	250 мг та більше	5
Таблетки с оболонкою, отриманою методом дражування	Для всіх випадків	15
Капсули і гранули без покриття, порошки для прийому всередину і зовнішнього застосування	Менше 300 мг	10
	300 мг та більше	7,5
Тверді лікарські форми для приготування лікарських форм для парентерального застосування	Більше 40 мг	10
	40 мг та менше*	–
Супозиторії	Для всіх випадків	5

\*- замість випробування на однорідність маси проводиться випробування на однорідність вмісту діючої речовини

## Додаток 2. Допустимі норми відхилень у масі окремих інгредієнтів для дозованих лікарських засобів

Відхилення, допустимі у масі окремих інгредієнтів у **концентрованих розчинах**: при вмісті речовини до 20 % включно - не більше  $\pm 2$  %, при вмісті речовини понад 20 % - не більше  $\pm 1$  % зазначених відсотків.

### Для парентеральних лікарських засобів

Відхилення, допустимі в масі наважки окремих лікарських речовин у рідких лікарських формах при виготовленні масооб'ємним способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	$\pm 20$
0,02-0,1	$\pm 15$
0,1-0,2	$\pm 10$
0,2-0,5	$\pm 8$
0,5-0,8	$\pm 7$
0,8-1	$\pm 6$
1-2	$\pm 5$
2-5	$\pm 4$
>5	$\pm 3$

### Для очних лікарських засобів

Відхилення, допустимі в масі наважки окремих лікарських речовин у рідких лікарських формах при виготовленні масооб'ємним способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	$\pm 20$
0,02-0,1	$\pm 15$
0,1-0,2	$\pm 10$
0,2-0,5	$\pm 8$



0,5-0,8	±7
0,8-1	±6
1-2	±5
2-5	±4
>5	±3

**Для твердих лікарських засобів (таблетки, порошки)**

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів

прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	±20
0,02-0,05	±15
0,05-0,2	±10
0,2-0,3	±8
0,3-0,5	±6
0,5-1	±5
1-2	±4
2-5	±3
5-10	±2
>10	±1

## Рекомендована література

### Основна література

1. Архипова А.В. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии /А.В. Архипова, Л.И. Коваленко, А.Н. Кочерга, Г.А. Мелентьева, С.Ф. Митрягина, М.Н. Щербакова. – М.: Медицина, 1978. – 360 с.
2. Безуглий П.О. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, І.С. Гриценко, І.В. Українець та ін. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. – 552 с.
3. Державна Фармакопея України. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 532 с.
4. Державна Фармакопея України. Доповнення 1. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
5. Государственная фармакопея СССР. – М.: Медицина, 1967. – 1078 с.
6. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. /МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
7. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. /МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
8. Кулешова М.И. Анализ лекарственных форм изготовляемых в аптеках /М.И. Кулешова, Л.Н. Гусева, О.К. Сивицкая. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
9. Логинов Н.Я. Аналитическая химия /Н.Я. Логинов, А.Г. Воскресенский, И.С. Солодкин. – М.: Просвещение, 1975. – 478 с.
10. Максютин Н.П. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Ф.А. Митченко, Л.А. Кириченко, Т.А. Когет. – К.: Здоров'я, 1976. – 248 с.

### Додаткова література

1. Більченко М.М. Лабораторний практикум з аналітичної хімії. Кількісний аналіз /М.М. Більченко. – Суми: Університетська книга, 2007. – 142 с.
2. Воскресенский П.И. Техника лабораторных работ. / П.И. Воскресенский. – М.: Химия, 1973, – 718 с.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія /Ю.І. Губський. – Київ – Вінниця: НОВА КНИГА, 2009. – 664 с.
4. Крешков А.П. Основы аналитической химии /А.П. Крешков. – М.: Химия, 1970. – Т. 1. – 472 с. – Т. 2. – 456 с. – Т. 3. – 472 с.
5. Ластухін Ю.О. Органічна хімія /Ю.О. Ластухін, С.А. Воронов. – Львів: Центр Європи. – 2009. – 868 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства /М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1977. – Т. 1. – 560 с. – Т. 2. – 624 с.
7. Речицький О.Н. Органічна хімія в схемах /О.Н. Речицький, С.Ф. Решнова. – Херсон: ХДУ, 2014. – Т. 1. – 438 с. – Т. 2. – 442 с. – Т. 3. – 274 с.