

Волинський національний університет імені Лесі Українки
Факультет хімії, екології та фармації
Кафедра органічної хімії та фармації

Салієва Л. М.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Конспект лекцій

Частина I

Луцьк – 2022

УДК 615.4:006.44(07)

С 16

*Рекомендовано до друку науково-методичною радою
Волинського національного університету імені Лесі Українки
(протокол № 4 від 19 грудня 2022 року)*

Рецензенти:

Савчук Т. І. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та технологій Волинського національного університету імені Лесі Українки

Грозав А. М. – кандидат хімічних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету

Салієва Л. М. **Стандартизація лікарських засобів:** конспект лекцій. Частина I. / Л. М. Салієва. – Луцьк: П “Зоря-плюс” ВОО ВОІ СОІУ, 2022. – 52 с.

Конспект лекцій містить теоретичний матеріал з дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» та рекомендований студентам факультету хімії, екології та фармації спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» денної форми навчання.

УДК 615.4:006.44(07)

© Салієва Л.М., 2022

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ I. Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Ідентифікація”.	5
Тема 1.1. Якісні реакції на катіони.	5
Тема 1.2. Якісні реакції на аніони.	16
Тема 1.3. Якісні реакції на функціональні групи.	20
РОЗДІЛ II. Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Кількісне визначення”.	41
Тема 2.1. Гравіметричні методи аналізу.	42
Тема 2.2. Титриметричні методи аналізу.	43
Тема 2.3. Методи осадження.	43
Тема 2.4. Редокс-методи.	46
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	52

ВСТУП

Стандартизація лікарських засобів – діяльність, що полягає у встановленні правил, норм і характеристик для загального і багаторазового використання стосовно існуючих або потенційних проблем з метою досягнення оптимального ступеня впорядкованості у сфері створення, виробництва, контролю якості, реєстрації та реалізації лікарських засобів.

Конспект лекцій містить два розділи. У першому розділі «Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Ідентифікація”» розглянуто такі теми, як «Якісні реакції на катіони», «Якісні реакції на аніони» та «Якісні реакції на функціональні групи». У другому розділі «Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Кількісне визначення”» розглянуто теми «Гравіметричні методи аналізу», «Титриметричні методи аналізу», «Методи осадження», «Редокс-методи».

У конспекті лекцій зосереджено увагу на хімічних реакціях, що використовуються для ідентифікації катіонів, аніонів або функціональних груп, що входять до складу лікарського засобу; а також аналітичному сигналові, який отримують при ідентифікації лікарського засобу. У стислій та лаконічній формі подано теоретичний матеріал, що стосується методів кількісного визначення ЛЗ; наведено конкретні приклади лікарських препаратів, для стандартизації яких використовують гравіметричні, титриметричні, редокс-методи та методи осадження.

Список літератури містить перелік рекомендованих джерел для вивчення курсу стандартизації лікарських засобів.

Конспект лекцій допоможе студентам краще засвоїти матеріал по темах «Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Ідентифікація”» та «Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Кількісне визначення”».

РОЗДІЛ І

Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Ідентифікація”

Фармацевтичний аналіз є важливою складовою процесу контролю якості лікарських засобів і являє собою науковий напрямок, що вивчає хімічні характеристики, а також підходи до вимірювання й оцінки властивостей біологічно активних речовин протягом всього життєвого циклу лікарських засобів – від розробки і виробництва до реалізації. Об’єктами фармацевтичного аналізу є, як індивідуальні лікарські субстанції, так і готові лікарські форми.

Ідентифікація лікарських засобів є одним з головних контрольних параметрів будь-якої аналітичної нормативної документації (АНД), а також монографій Державної Фармакопеї України (ДФУ).

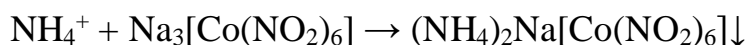
У фармакопейному аналізі реакції ідентифікації не розраховані на повне підтвердження хімічної структури або складу продукту. Вони призначені для підтвердження з прийнятним ступенем вірогідності того, що продукт відповідає інформації, наведеній на етикетці.

Тема 1.1. Якісні реакції на катіони.

1. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони NH_4^+ :

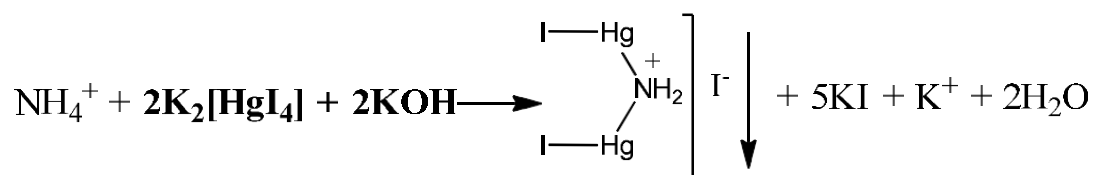
1) З розчином натрію кобальтинітриту, утворюється жовтий осад.

Попередньо, для витіснення амонію з його солей, до випробуваного розчину додають магнію оксид. Утворений аміак направляють в розчин кислоти хлористоводневої з індикатором метиловим червоним, забарвлення індикатора переходить у жовте. При додаванні розчину натрій гексанітрокобальтату випадає осад жовтого кольору.



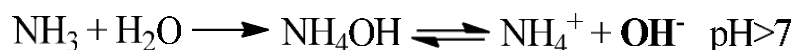
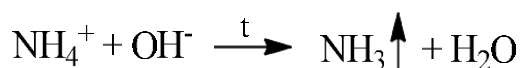
2) З калію тетраїодомеркуратом лужним розчином (р. Неслера).

Утворюється жовто-буре забарвлення або червоно-коричневий осад амонійдйодомеркурату йодиду.



3) З розчином натрію гідроксиду.

При нагріванні утворюється аміак, який виявляється за запахом і лужною реакцією (посинінню **вологого** лакмусового паперу).

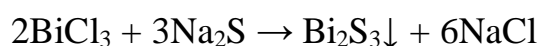
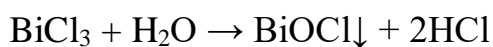
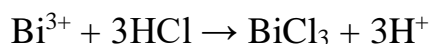


Реакції використовуються для виявлення амоній хлориду (NH_4Cl), який входить до складу лікарських засобів, що використовуються для усунення серцевих набряків і інтенсифікації дії діуретиків.

2. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони Bi^{3+} :

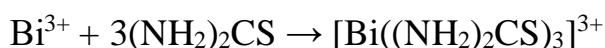
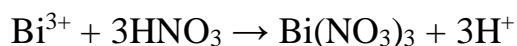
1) З натрію сульфідом, утворюється коричневий осад.

Для проведення реакції досліджувану субстанцію розчиняють у кислоті хлористоводневій розведений. Отриманий розчин кип'ятять, охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують (можливий гідроліз вісмуту(III) хлориду і утворення білого осаду основних солей). До фільтрату додають воду, утворюється білий осад вісмуту гідроксиду, який з натрію сульфідом дає коричневий осад.



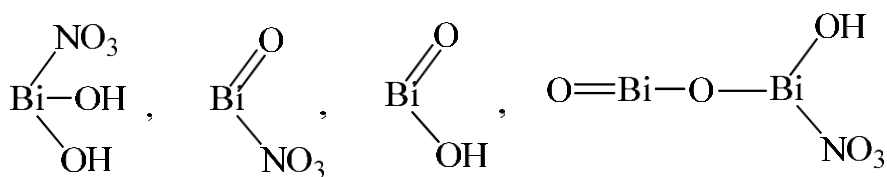
2) З тіосечовиною, утворюється жовто-оранжеве забарвлення або оранжевий осад комплексної солі вісмуту.

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

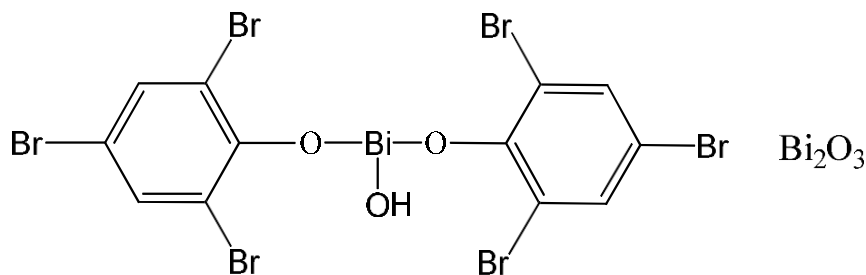


Дані реакції використовуються для виявлення вісмут нітрату основного, дерматолу, ксероформу, що мають в'яжучу та антисептичну дію.

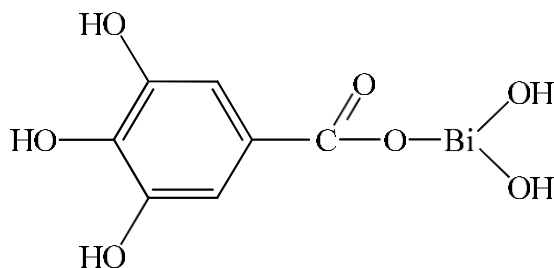
Хімічний склад **вісмуту нітрату основного** непостійний. Це суміш:



Ксероформ – вісмуту трибромфенолят основний з вісмуту оксидом:

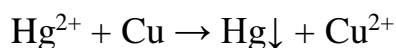


Дерматол – вісмуту галат основний:



3. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони Hg^{2+} (Hg_2^{2+}):

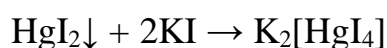
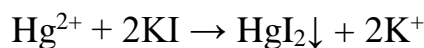
1) При взаємодії іонів ртуті(II) з очищеною мідною фольгою. Утворюється темно-сіра пляма (амальгами міді), яка при натиранні стає блискучою. При нагріванні фольги в пробірці пляма зникає.



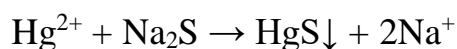
2) З розчином натрію гідроксиду розведеним. Утворюється густий жовтий осад.



3) З розчином KI (додають по краплях). Утворюється червоний осад, розчинний у надлишку реактиву.



4) З розчином натрію сульфідю. Утворюється осад коричнево-чорного кольору, який не розчиняється в розведеній азотній кислоті.

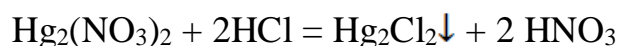


За допомогою даних реакцій можна визначити меркурій (II) оксид (HgO), який використовують у офтальмології, а також дерматології у вигляді мазей. Дану речовину розчиняють у розведеній нітратній кислоті та проводять відповідні якісні реакції.

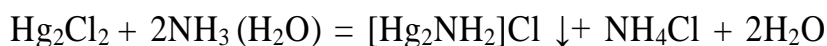
Також завдяки даним реакціям можна визначити меркурій (II) хлорид (HgCl_2), який використовують для дезінфекції. Дану речовину розчиняють у воді та проводять відповідні якісні реакції.

1) Hg_2^{2+} визначають дією HCl або з розчинних хлоридів (NaCl , KCl).

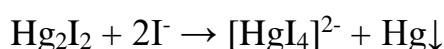
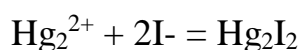
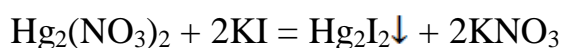
В пробірку поміщають 3-4 краплі розчину солі $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ і стільки ж розчину 2 М HCl . Визначають розчинність отриманого білого осаду Hg_2Cl_2 у HCl , HNO_3 і концентрованому розчині $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$:



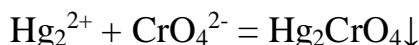
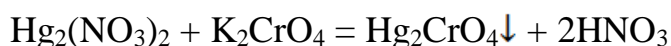
Меркурію хлорид у розведених кислотах не розчиняється, зате специфічно розчиняється в розчинах амоній гідроксиду з утворенням осаду димеркурію амід хлориду, який розкладається на малорозчинний меркурію амід хлорид білого кольору і металеву ртуть чорного кольору. Цю властивість використовують для дробного відкриття йонів $[\text{Hg}_2]^{2+}$:



2) З розчином KI. У пробірку поміщають 3 – 4 краплини розчину солі меркурію (I), додають одну краплю 2 М розчину KI. Спостерігають утворення зеленого осаду Hg_2I_2 , який розчиняється в надлишку KI з утворенням розчинної комплексної сполуки $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$ та виділенням чорного осаду Hg:



3) З дикалію хроматом. У пробірку поміщають 3-4 краплини розчину солі меркурію (I), додають 1-2 краплі розчину K_2CrO_4 . Спостерігають утворення осаду Hg_2CrO_4 цегляно- червоного кольору:

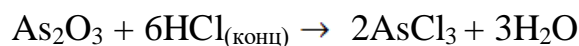


Завдяки даним реакціям можна ідентифікувати лікарський засіб під назвою “Меркурід”, який має протизапальні, імуномодулюючі, дезінтоксикаційні властивості. До складу препарату входить каломель (Hg_2Cl_2), яку розчиняють в бензені та проводять відповідні якісні реакції.

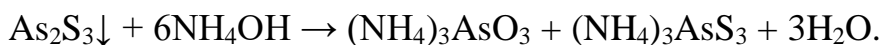
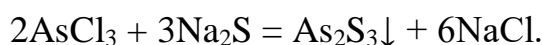
4. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони As^{3+} (As^{5+}):

Як лікарський засіб, у стоматологічній практиці, найчастіше застосовують As_2O_3 для некротизації пульпи.

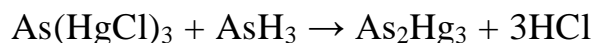
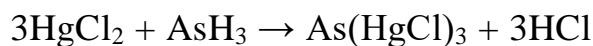
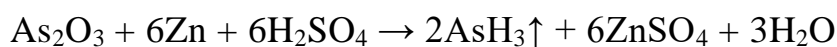
Дану речовину розчиняють в концентрованій соляній кислоті і проводять відповідні реакції на As^{3+} :



1) З розчином натрій сульфїду солі арсену(III) утворюють жовтий осад As_2S_3 , нерозчинний у концентрованій хлоридній кислоті і розчинний у розчині амоніаку:



2) *Сполуки арсену під дією цинку та хлоридної або сульфатної кислоти відновлюються до арсину, який з меркурій дихлоридом утворює сполуки, забарвлені від жовтого до оранжевого кольору, а після обробки розчином калій йодиду – в бурувато-коричневий колір:*

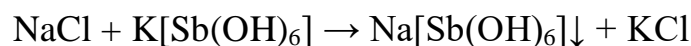


Мінімальна кількість арсену, яка може бути відкрита цим методом становить 0,0005 мг.

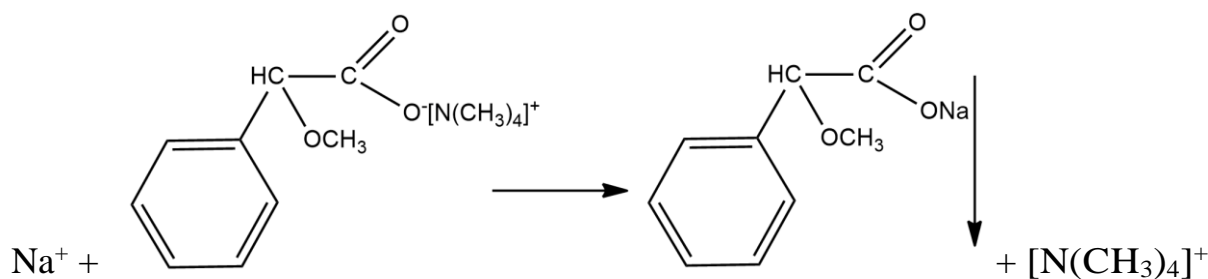
Сполуки As^{5+} дуже токсичні, тому в медицині не використовуються

5. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони Na^+ :

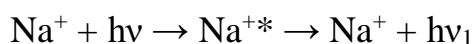
1) З розчином калію піроантимонату (калію гексагідроксостибіату (V)). Утворюється білий осад.



2) З реактивом метоксифенілоцтової кислоти. Утворюється об'ємний білий кристалічний осад.



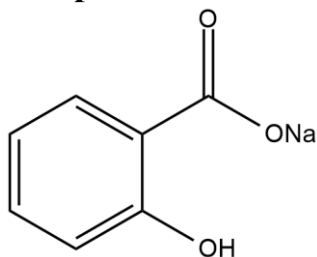
3) Сіль натрію, змочена хлористоводневою кислотою, забарвлює безбарвне полум'я в жовтий колір.



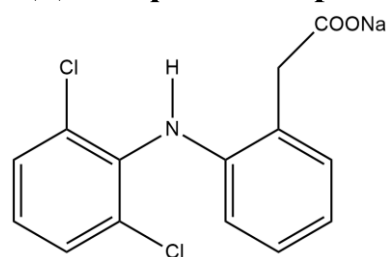
Реакцією з розчином калію піроантимонату можна ідентифікувати Фізрозчин (0,9% р-н NaCl), який нормалізує водно-сольовий баланс і ліквідує дефіцит рідини в організмі людини, що розвивається при дегідратації або через акумуляцію позаклітинної рідини у вогнищах великих опіків і травм, при операціях на органах черевної порожнини, перитоніті.

З реактивом метоксифенілоцтової кислоти можна ідентифікувати такі лікарські засоби, як «Натрію саліцилат», який має протизапальні, жарознижувальні, анальгезивні, антиагрегантні властивості, а також «Диклофенак натрію», який має виражену протизапальну, аналгетичну та антипіретичну активність.

Натрію саліцилат:



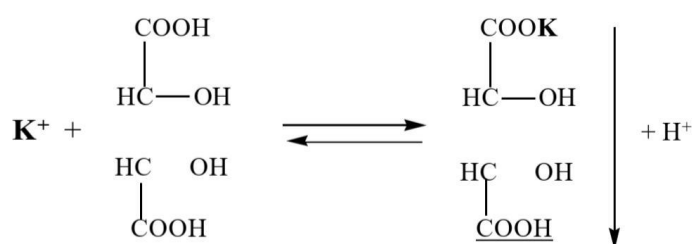
Диклофенак натрію:



6. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони K^+ :

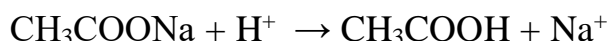
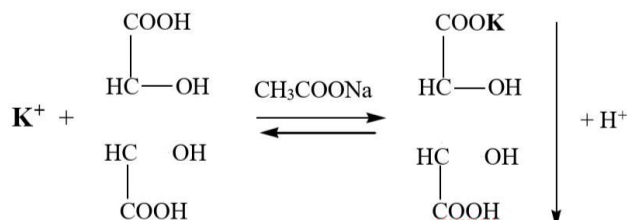
1) З кислотою винною (виннокам'яною, тартратною) при охолодженні, утворюється білий кристалічний осад.

Згідно з ДФУ, досліджуваний розчин попередньо нагрівають з розчином натрію карбонату (за відсутності Mg^{2+} , Ca^{2+} осад не утворюється). Далі до гарячого розчину додають розчин натрію сульфід (за відсутності катіонів важких металів осад не утворюється). Зазначені йони заважають проведенню реакції. Після цього розчин охолоджують в крижаній воді, додають розчин винної кислоти і відстоюють, утворюється білий кристалічний осад.

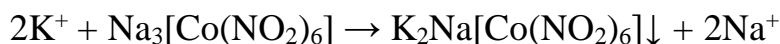


В умовах аптеки реакцію можна виконати за наступною методикою: до розчину солі калію додають розчин винної кислоти і розчин натрію ацетату, охолоджують і струшують або потирають стінки пробірки скляною паличкою. Поступово випадає білий кристалічний осад, розчинний в мінеральних кислотах і лугах.

Ацетат натрію дозволяє зв'язати сильну кислоту, яка утворюється в результаті реакції, що попереджає розчинення осаду калію гідротартрату.

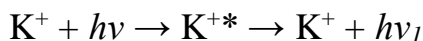


2) З натрію кобальтинітритом (гексанітрокобальтатом (III) натрію), утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад.



Реакцію проводять в слабкокислому середовищі (в присутності оцтової кислоти), так як в лужному середовищі може випасти осад $\text{Co}(\text{OH})_3$, а в сильнокислому розкладається реактив ($[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]^{3-} + 6\text{H}^+ \rightarrow \text{Co}^{3+} + 6\text{HNO}_2$).

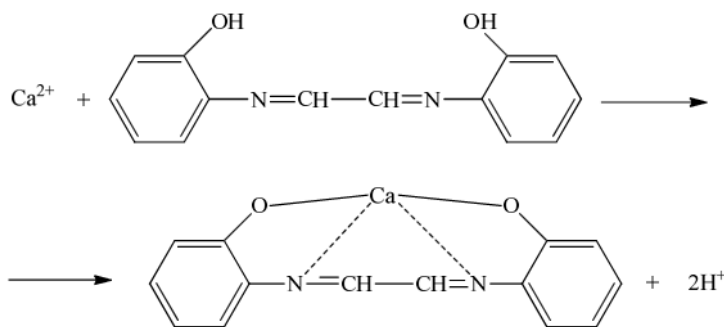
3) Солі калію забарвлюють безбарвне полум'я у фіолетовий колір, а при розгляданні через синє скло – в пурпурно-червоний.



Реакціям можна визначити наявність калій хлориду (KCl), який широко використовують у різних фармацевтичних препаратах. Його основна роль у парентеральних і офтальмологічних препаратах — отримання ізотонічних розчинів. Калій хлорид також застосовують з терапевтичною метою при лікуванні гіпокаліємії.

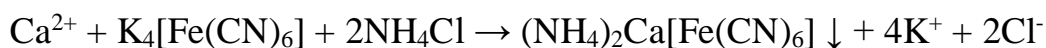
7. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони Ca^{2+} :

1) З розчином гліоксальгідроксіанілу в присутності суміші натріюгідроксиду та натрію карбонату – спостерігається червоне забарвлення хлороформного шару.

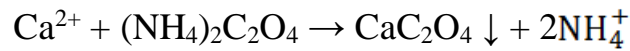


Проведенню цієї реакції не заважає присутність інших катіонів II групи періодичної системи Менделєєва, так як натрію карбонат перешкоджає утворенню комплексних сполук з іншими лужноземельними металами.

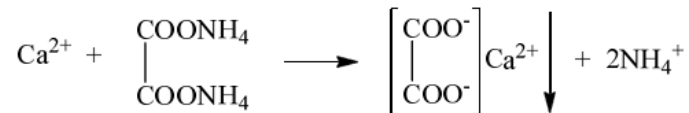
2) З розчином калію фероціаніду (калію гексаціаноферату(II), жовтою кров'яною сіллю) в середовищі оцтової кислоти, в присутності амонію хлориду утворюється білий кристалічний осад.



3) З розчином амонію оксалату, утворюється білий кристалічний осад, який не розчиняється в розведеній оцтовій кислоті і розчині аміаку, розчиняється в розведених мінеральних кислотах.

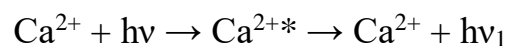


або



Амонію оксалат являє собою амонійну сіль щавлевої, етандіової ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ або HOOC-COOH) кислоти.

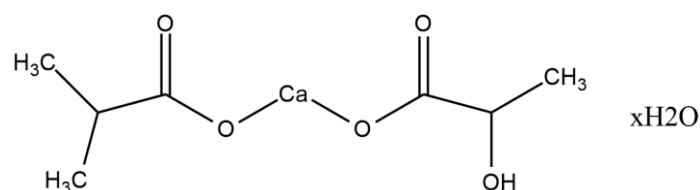
4) Солі кальцію забарвлюють безбарвне полум'я в оранжево-червоний (цегляно-червоний) колір.



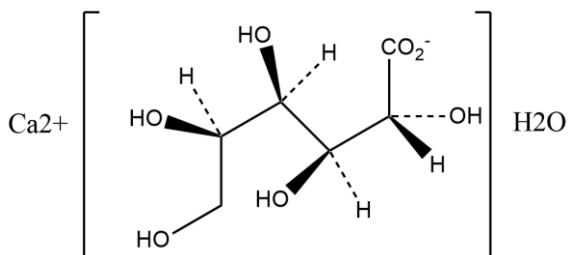
Завдяки реакції з розчином калію фероціаніду можна виявити:

- кальцій лактат, який у фармації використовують як антимікробний консервант;
- кальцій глюконат, який використовують для зменшення проникності судинної стінки при різній патології, гепатиті, токсичних ураженнях печінки, нефриті, еклампсії, гіперкаліємічній формі пароксизмальної міоплегії, шкірних захворюваннях, кровотечах. Як антидот — при отруєннях солями магнію, щавлевою кислотою та її розчинними солями, а також розчинними солями фтористої кислоти
- кальцій пантотенат, який використовують як вітамін, що сприяє загоюванню ран.

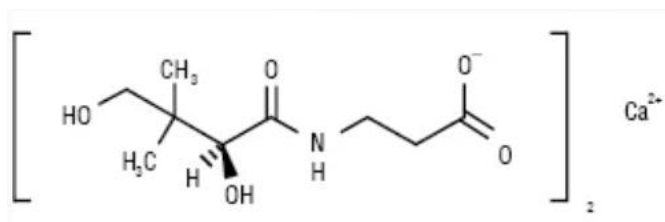
Кальцій лактат:



Кальцій глюконат:

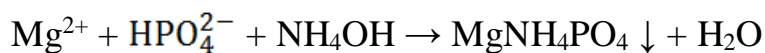


Кальцій пантотенат:



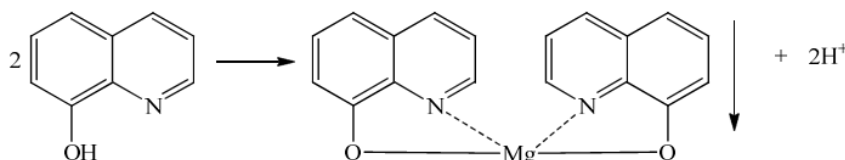
8. Ідентифікація субстанцій, що містять катіони Mg²⁺:

1) З розчином динатрію гідрофосфату в присутності розчинів аміаку і амонію хлориду, утворюється білий кристалічний осад магнію-амонію фосфату.



Присутність амонію хлориду попереджає утворення білого аморфного осаду Mg(OH)₂.

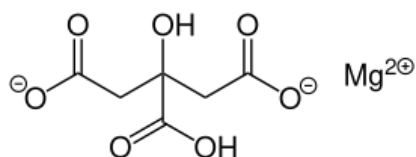
2) З гідроксихіноліном у присутності розчинів аміаку і амонію хлориду, утворюється зеленувато-жовтий кристалічний осад магнію оксихіноляту.



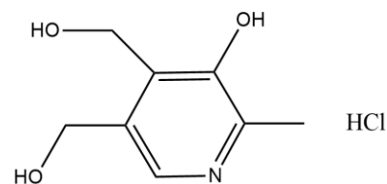
Завдяки даним реакціям можна визначити лікарський засіб “Магне-В₆”, який використовують для зміцнення нервової системи та покращення сну.

1 таблетка містить магнію цитрату безводного та піридоксину гідрохлориду (вітаміну В₆).

Магній цитрат:



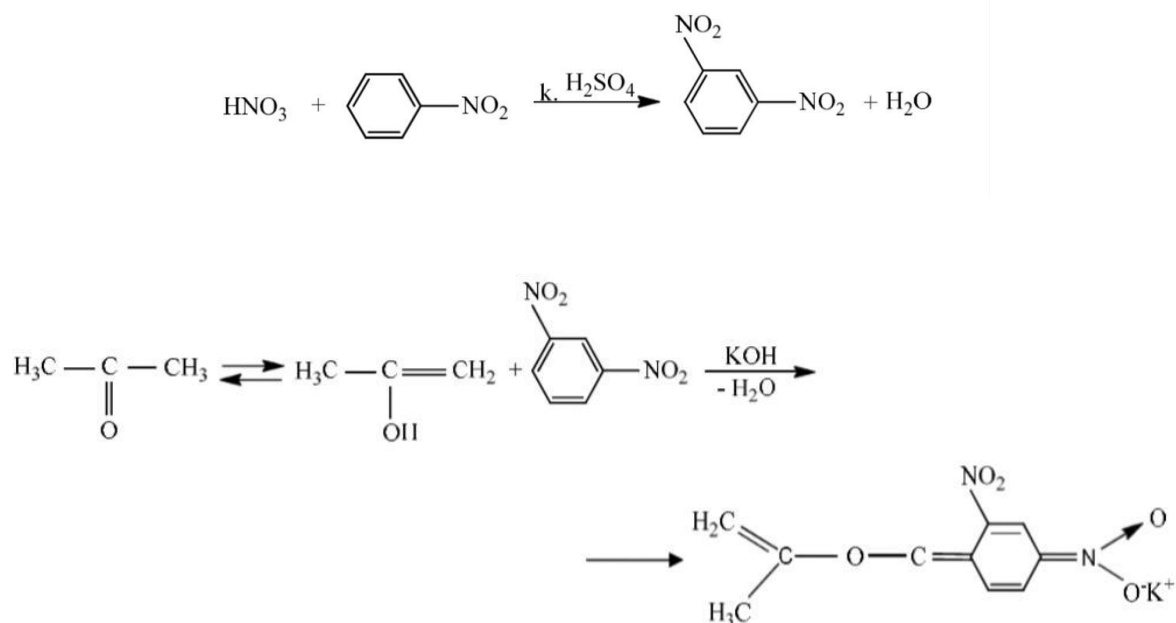
Піридоксин гідрохлорид:



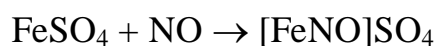
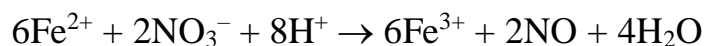
Тема 1.2. Якісні реакції на аніони.

1. Ідентифікація субстанцій, що містять аніони NO_3^- :

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



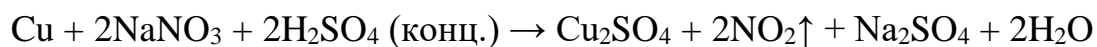
2) З розчином ферум (II) сульфатом. До 5-6 крапель насиченого розчину ферум(II) сульфату додають 2-3 краплі розчину препарату, який містить нітрат-іони і перемішують, потім обережно по стінці пробірки приливають 5-6 крапель концентрованої сульфатної кислоти, так аби рідини не змішалися; на межі двох рідин з'являється буре кільце:



3) Нітрат-іони не знебарвлюють розчин калію перманганату, підкислений кислотою сірчаною розведеною, так як вони не є відновниками

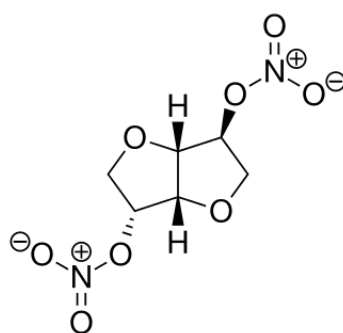
(відмінність від нітритів).

4) З концентрованої сірчаною кислотою і металевю міддю при нагріванні, виділяються бурі пари діоксиду азоту:



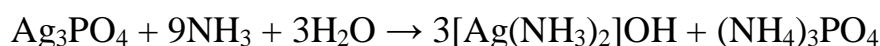
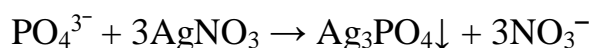
Реакціями можна ідентифікувати нітросорбід, який в медицині використовують при нападах стенокардії, відновному лікуванні після інфаркту міокарда, хронічній серцевій недостатності.

Даний лікарський засіб містить діючу речовину під назвою **ізосорбід динітрат**:

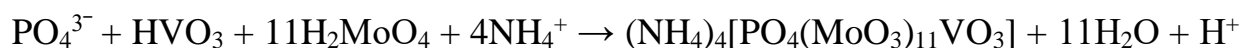


2. Ідентифікація субстанцій, що містять аніони PO_4^{3-} (HPO_4^{2-}):

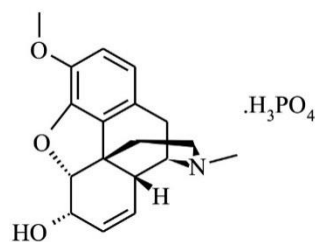
1) PO_4^{3-} визначають з розчином срібла нітрату, утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється в розчині аміаку.



2) З молібденованадієвим реактивом, утворюється жовте забарвлення. Молібденованадієвий реактив являє собою розчин амонію молібдату і амонію ванадату в азотній кислоті.



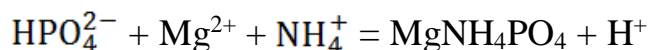
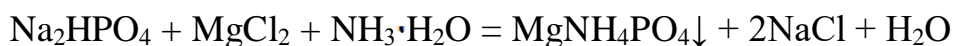
Реакцією з розчином срібла нітрату можна ідентифікувати кодеїн фосфат, який входить до складу лікарського засобу «Пенталгін-ФС». Даний препарат чинить аналгетичну, жарознижувальну, протизапальну, спазмолітичну, седативну дію.



Кодеїн фосфат:

3) HPO_4^{2-} визначають сумішшю $\text{MgCl}_2 + \text{NH}_4\text{Cl} + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – магнезіальною сумішшю (фармакопейною).

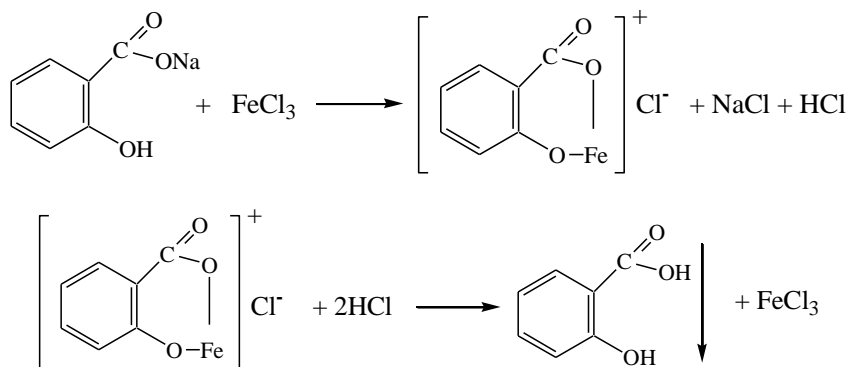
У пробірку вносять 4-5 краплин досліджуваного розчину, додають кілька краплину розчину магнезіальної суміші. Спостерігають утворення білого кристалічного осаду – амонію магнію фосфату:



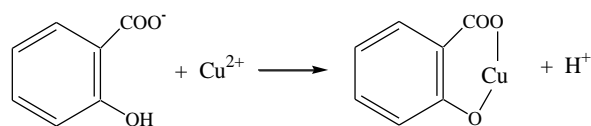
Реакцією можна ідентифікувати динатрій гідрофосфат (Na_2HPO_4), який використовується для збільшення осмотичного тиску у просвіті кишечника і стимуляції перистальтики, а також для очищення кишечника після операцій, рентгеноконтрастних досліджень із барій сульфатом.

3. Ідентифікація субстанцій, що містять саліцилат-аніони.

1) З розчином ферум (III) хлориду. З'являється синьо-фіолетове або червоно-фіолетове забарвлення, яке зберігається під час додавання невеликої кількості розведеної AsOH , але зникає при додаванні розведеної хлоридної кислоти. При цьому утворюється білий кристалічний осад саліцилової кислоти.



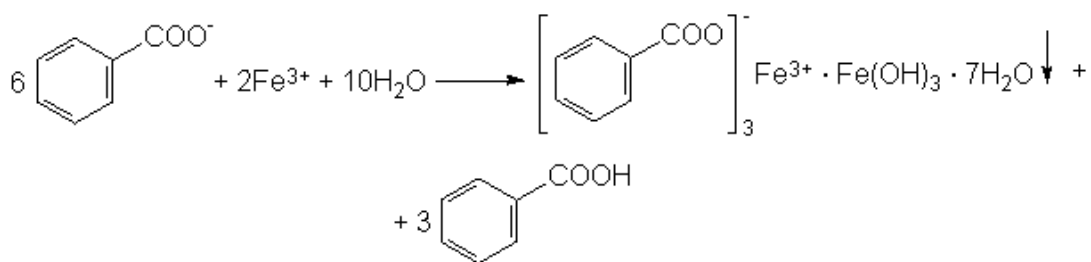
2) З розчином купрум (II) сульфату нейтральні розчини саліцилатів утворюють розчин зеленого кольору.



За даними реакціями можна ідентифікувати лікарський засіб під назвою «Натрію саліцилат», який, як уже згадувалося раніше, має протизапальні, жарознижувальні, анальгезивні, антиагрегантні властивості.

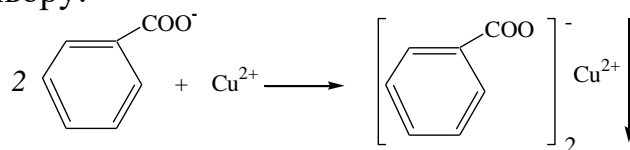
4. Ідентифікація субстанцій, що містять бензоат-аніони $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$.

1) З розчином ферум (III) хлориду. Утворюється рожево-жовтий осад, розчинний в ефірі:



Реакцію проводять в нейтральному середовищі, бо в лужному феруму (III) хлорид утворює бурий осад гідроксиду феруму (III), а в кислому комплексна сіль розчиняється.

2) З розчином купруму сульфату нейтральні розчини бензоатів утворюють осад бірюзового кольору:

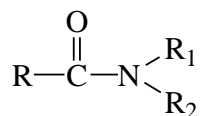


Завдяки даним реакціям можна ідентифікувати бензоат натрію, який використовують при комплексній терапії запальних захворювань дихальних шляхів: гострих та хронічних трахеїтах, бронхітах, пневмоніях.

Тема 1.3. Якісні реакції на функціональні групи.

1. Ідентифікація субстанцій, що містять амідну функціональну групу:

Аміди – похідні карбонових кислот, у яких гідроксильну групу заміщено на залишок первинного або вторинного, аліфатичного чи ароматичного аміну:

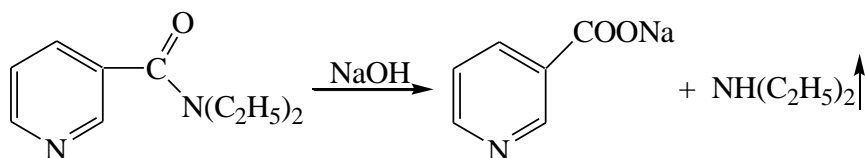


Окремим випадком амідів є похідні сечовини – уретани, уреїди.

Основною якісною реакцією, яка застосовується для ідентифікації амідів є **реакція гідролізу**. Гідроліз може бути каталізовано лугами або кислотами.

Якщо амід утворено аміаком або легким аміном, то під час нагрівання з розчинами лугів виділяється амоніак чи відповідний амін, який ідентифікують за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового папірця.

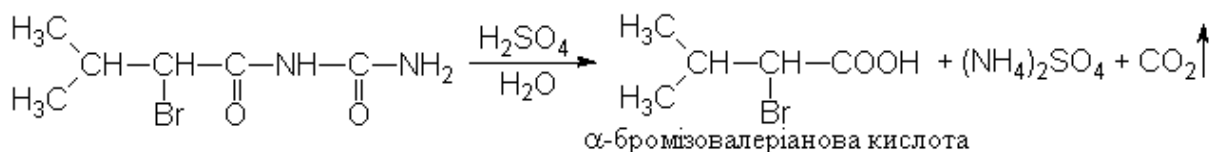
Методика: Під час кип'ятіння 2-3 крапель діетиламід у нікотинової кислоти з 3 мл розчину натрій гідроксиду виділяється діетиламін, який ідентифікують за характерним запахом:



Нікетамід (діетиламід у нікотинової кислоти) у медицині використовується при колапсі, асфіксії, шоківих станах, гострих та хронічних порушеннях кровообігу, зниженні тонуусу судин і пригніченні дихання при інфекційних захворюваннях та у період одужання, отруєннях снодійними і анальгетиками.

Якщо амід утворено легкою органічною кислотою з незначною молекулярною масою, під час кислотного гідролізу відчувається запах відповідної кислоти.

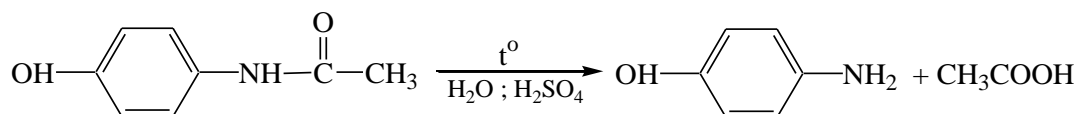
Методика: 0,2 г **бромізовалу** нагрівають з сумішшю 3 мл води і 2 мл концентрованої сульфатної кислоти – відчувається гострий запах ізовалеріанової кислоти:



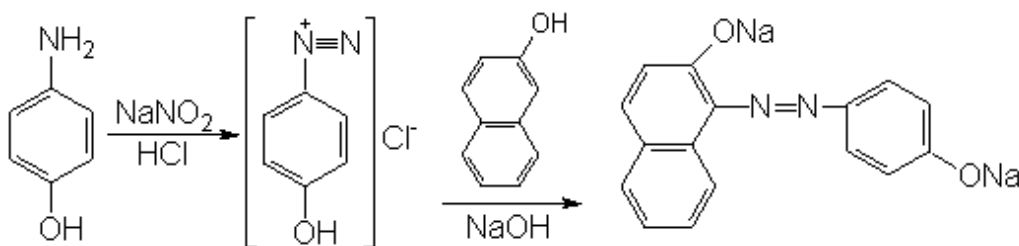
Бромізовал у медицині використовують при порушенні сну, як заспокійливий засіб. У дітей при хореї, коклюші. Для передопераційної премедикації.

Реакція кислотного гідролізу дозволяє ідентифікувати не лише кислоту, але й амін.

Методика: 0,1 г **парацетамолу** обережно кип'ячать з 2 мл розведеної сульфатної кислоти протягом 2 хвилин – з'являється запах етанової кислоти:



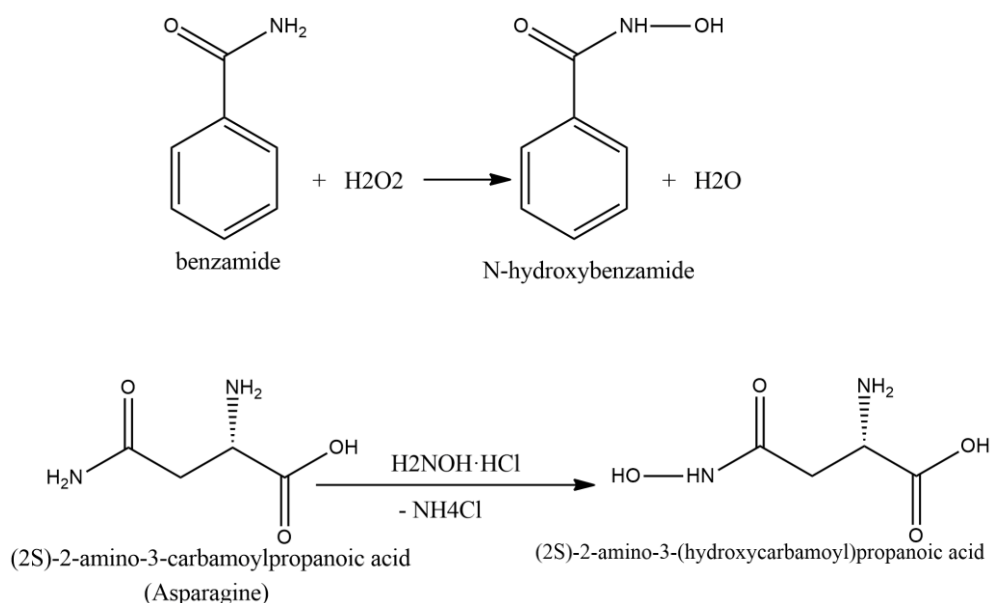
Після охолодження реакційна суміш дає реакцію на первинні ароматичні аміни:



Парацетамол (N-(4-гідроксифеніл)ацетамід) в медицині використовують, коли виникає головний і зубний біль, мігрень, невралгія, міалгія, альгодисменорея, біль при травмах, опіках; лихоманка при інфекційно-запальних захворюваннях.

Відомі реакції, які дозволяють розрізнити *незаміщені аміді ароматичних і алифатичних кислот*. Більшість *ароматичних амідів* на відміну від *алифатичних* під час взаємодії з гідроген пероксидом утворюють гідроксамові

кислоти. Більшість аліфатичних амідів перетворюються на гідроксамові кислоти у процесі обробки гідроксиламіном у водному або спиртовому розчині, в той час як ароматичні амідів в цих умовах реагують набагато важче:



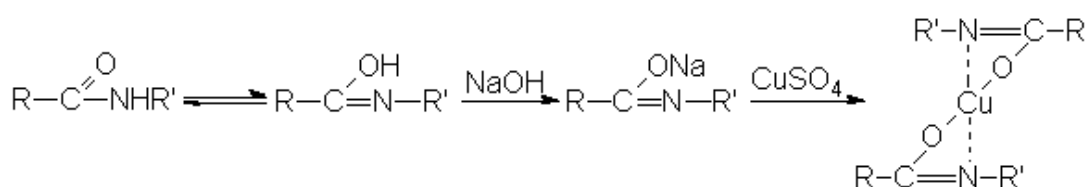
Ароматичні амідів. До суспензії 50 мг амідів в 2-3 мл води під час перемішування додають 4-5 крапель 6% розчину гідроген пероксиду і нагрівають до кипіння. Якщо при цьому речовина повністю не перейде у розчин, додають ще декілька крапель розчину перекису водню. Після охолодження додають краплю 4% розчину ферум(III) хлориду. Якщо протягом 1 хв. Не з'явиться виразне фіолетове забарвлення, то розчин злегка підігрівають, не доводячи до кипіння. Помітне на холоді, слабке червонувате забарвлення переходить в інтенсивне синьо-червоне, при подальшому нагріванні – коричневе; поступово випадає лапатий темно-коричневий осад.

Прикладом ароматичного амідів може бути **бензамід**, який, в медицині, використовується як, протипухлинний засіб.

Аліфатичні амідів. До 50 мг амідів додають 1 мл насиченого за кімнатної температури розчину гідроксиламін гідрохлориду в спирті і суміш кип'ятять протягом 3 хв. Після охолодження додають 1-2 краплі 5% розчину ферум(III) хлориду – виникає характерне для гідроксамових кислот червоне або червоно-фіолетове забарвлення.

Прикладом алифатичного аміду може бути **аспаргін**, який допомагає підтримувати рівновагу центральної нервової системи і володіє терапевтичними властивостями, але токсичний при використанні в надлишку. Він також бере участь у метаболічному контролі мозку і нервової системи, що мають деякі терапевтичні застосовується в цих областях. У центральній нервовій системі аспарагін необхідний для підтримки рівноваги, запобігання надмірній нервозності або надмірного спокою.

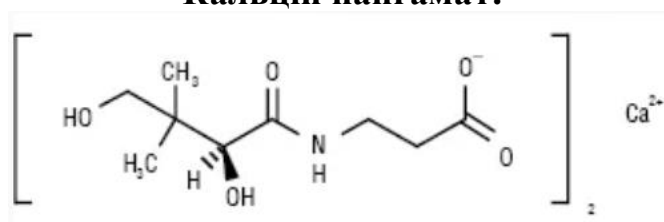
Амідам, утворені первинними амінами або аміаком, притаманне явище амідо-імідольної таутомерії, за рахунок якої вони мають слабкі кислотні властивості й здатні утворювати комплекси з солями важких металів, наприклад, купруму:



Методика: 0,05 г кальцій пангамату розчиняють в 5 мл розчину натрій гідроксиду і фільтрують. До фільтрату додають 3 краплі розчину купрум(II) сульфату – з'являється синє забарвлення.

Для ідентифікації амідів рекомендується також проводити реакцію з солями кобальту.

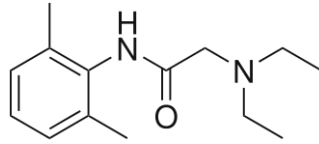
Кальцій пангамат:



Як уже згадувалося раніше, кальцій пантотенат використовують як вітамін, що сприяє загоюванню ран.

Методика: Розчиняють 0,1 г основи лідокаїну (2-діетиламіноацето-2',6'-ксилідину) в 1 мл 96% етанолу і додають 0,5 мл 10% розчину кобальт(II) нітрату – утворюється синьо-зелений осад.

Лідокаїн:

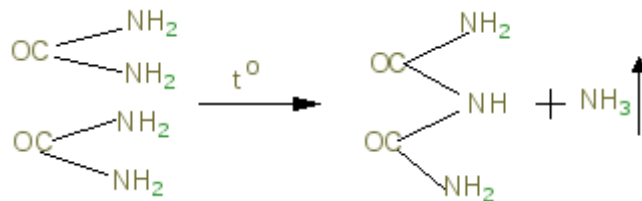


Використання **лідокаїну** в медицині: усі види місцевої анестезії, провідникова, спинномозкова анестезія, блокада периферичних нервів і нервових сплетінь, лікування та профілактика шлуночкових аритмій, глікозидна інтоксикація.

Такий амід як **сечовина**, а також її ацильні похідні – уреїди дають біуретову реакцію.

Методика: Нагрівають 0,5 г сечовини в пробірці до розплавлення, прогрівають поки рідина стане мутною і охолоджують. Розчиняють плав у суміші 10 мл води і 1 мл 2 моль/л розчину натрій гідроксиду і додають 0,05 мл розчину купрум(II) сульфату – утворюється червоно-фіолетове забарвлення.

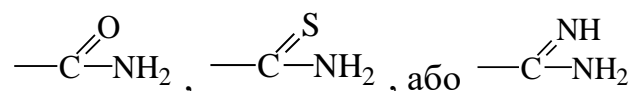
При плавленні сечовини утворюється **біурет**:



Далі **біурет** взаємодіє з іонами Cu^{2+} в лужному середовищі:



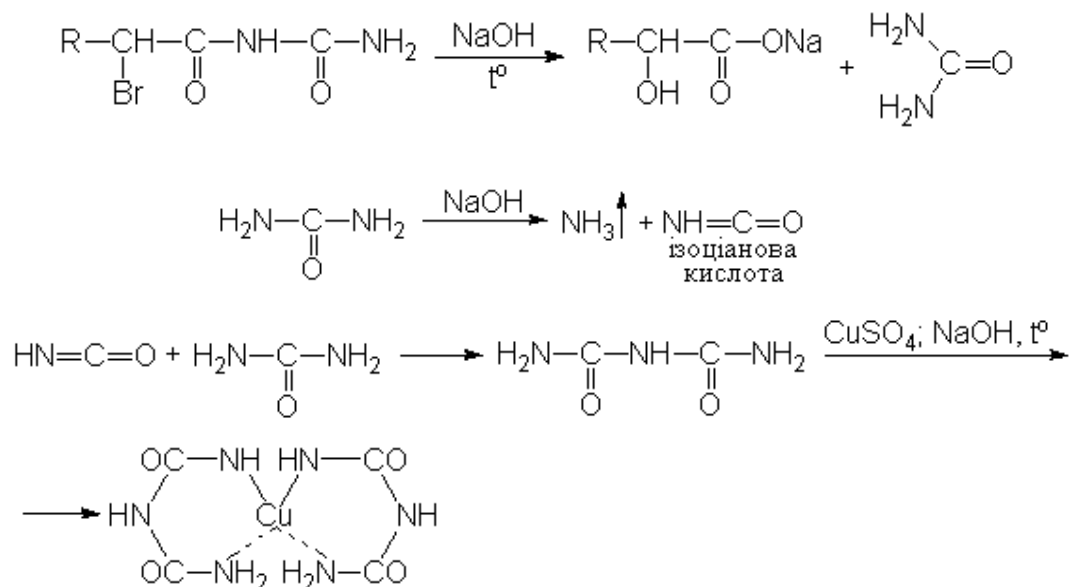
Ця реакція є спільною для сполук, що містять не менш двох груп:



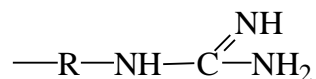
Використання **сечовини та її похідних**: широко використовують у фармацевтичній промисловості, вона є вихідною сполукою для синтезу

речовин: фенобарбіталу, вероналу, бромуралу та багатьох інших; входить до складу гігієнічних (зубні пасти) і косметичних кремів.

Під час нагрівання бромізовалу з розчином CuSO_4 в лужному середовищі з'являється рожево-червоне або (при надлишку CuSO_4) червоно-фіолетове забарвлення:

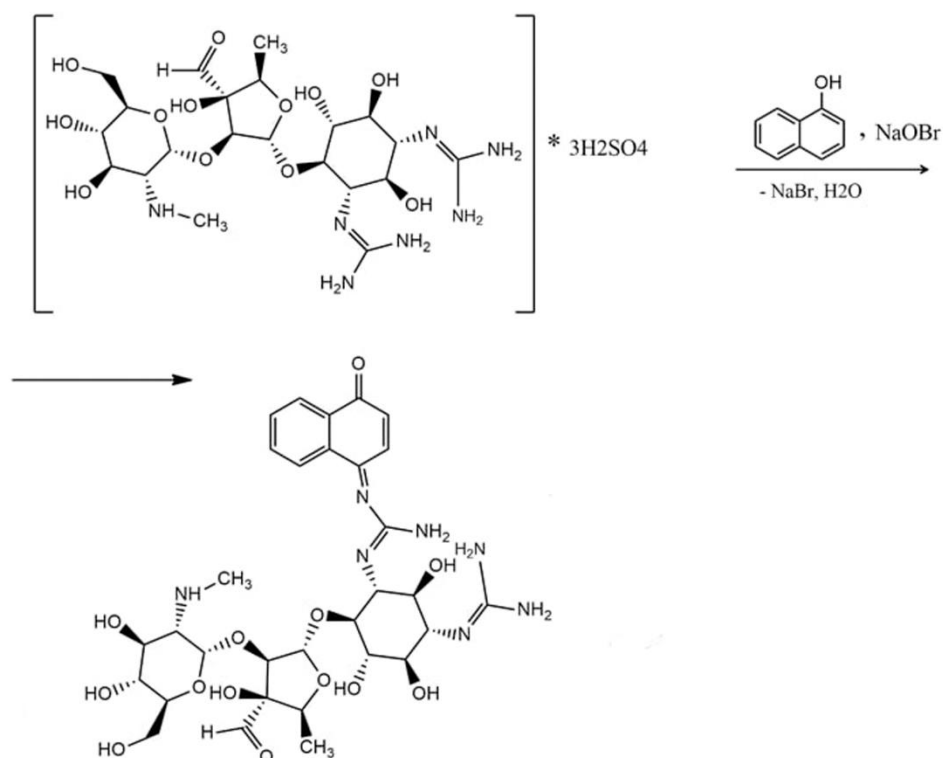


До похідних сечовини можна віднести сполуки, що містять гуанідинове угруповання:



Специфічною реакцією на гуанідини є реакція Сакагучі.

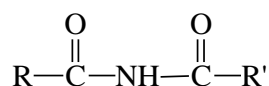
Методика: До 5 мл 0,5% розчину стрептоміцину сульфату додають 1 мл 0,5% розчину α -нафтолу в 40% спирті. Суміш охолоджують до 15°C і додають 3 краплі 5% розчину натрій гіпоброміду – з'являється фіолетово-червоне забарвлення.



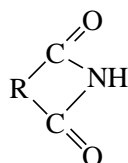
Використання **стрептоміцину сульфату**: Первинний туберкульоз легенів та інших органів, а також пневмонія, менінгіт, перитоніт, інфекції сечовивідних шляхів, кишкові інфекції, туляремія, чума, бруцельоз, ендокардит.

2. Ідентифікація субстанцій, що містять імідну функціональну групу.

До імідів відносять сполуки загальної формули:

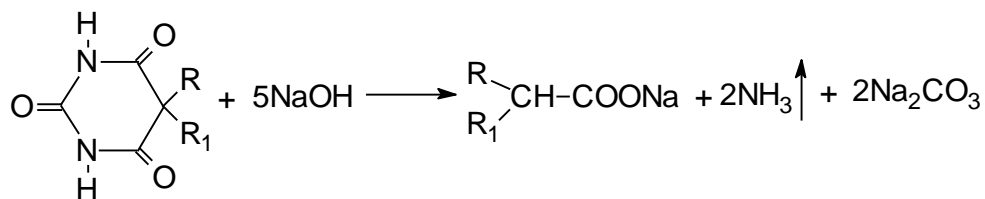


На практиці частіше доводиться зустрічатися з циклічними імідами:

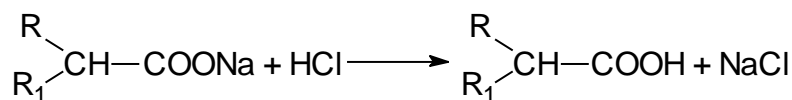
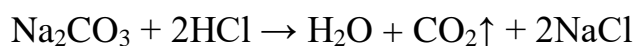


Іміди гідролізуються важче, ніж аміди. Для їх гідролізу потрібні більш жорсткі умови – тривале кип'ятіння з 30% розчином натрій гідроксиду або сплавлення з кристалічним натрій гідроксидом або натрій карбонатом. Ця реакція характерна, наприклад, для барбітуратів. При сплавленні з їдкими лугами барбітурати розкладаються з утворенням солей діалкіл- або

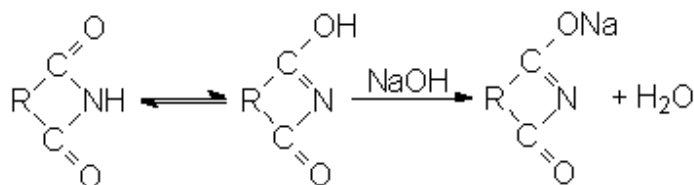
арилалкілпохідних етанової кислоти, натрію карбонату й амоніаку, який ідентифікують за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



При наступному підкисленні виділяються бульбочки газу (CO_2) і вільні похідні етанової кислоти, які мають специфічний запах:

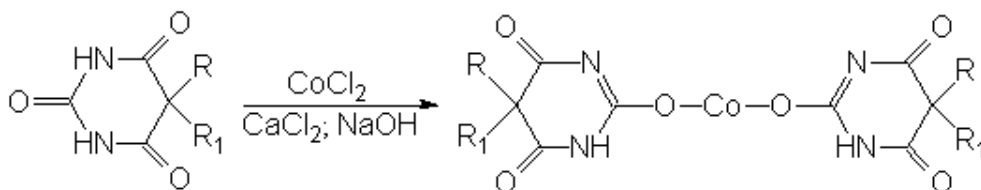


Наявність імідної групи за рахунок імідо-імідольної таутомерії надає сполуці слабких кислотних властивостей.



Як і більшість органічних сполук, що мають кислотні властивості іміди ідентифікують за реакціями утворення комплексних солей з іонами важких металів. Найчастіше використовують реакцію з солями Co^{2+} .

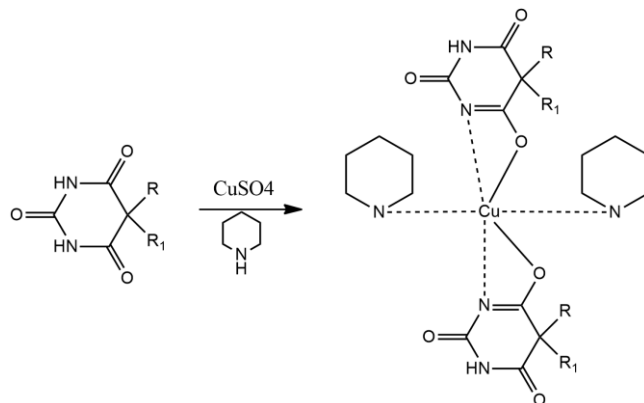
Методика: 0,05 г кислотної форми барбітурату розчиняють у 2 мл 95% спирту, додають 1 краплю розчину кальцію хлориду, 2 краплі розчину кобальту нітрату, 2 краплі розчину натрій гідроксиду – з'являється синьо-фіолетове забарвлення:



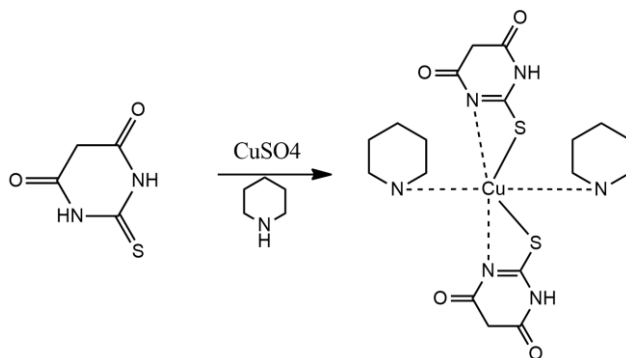
Реакція Цвіккера. Речовину, що досліджується розчиняють в 1 мл суміші піперидину і хлороформу (1:9) і додають 0,5 мл розчину купрум(II)

сульфату. При енергійному струшуванні хлороформний шар набуває забарвлення: в присутності барбітурових кислот – фіолетового, тіобарбітурових кислот і тіоурацилів – зеленого, гідантоїнів – синього. Слід мати на увазі, що **реакцію Цвіккера** дають також пурини, деякі сульфаміди, сахарин і ноксирон;

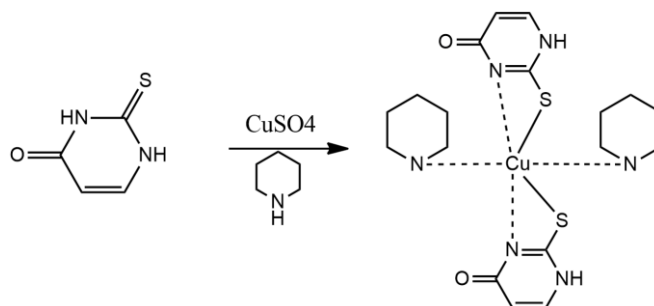
Реакція з барбітуровою кислотою:



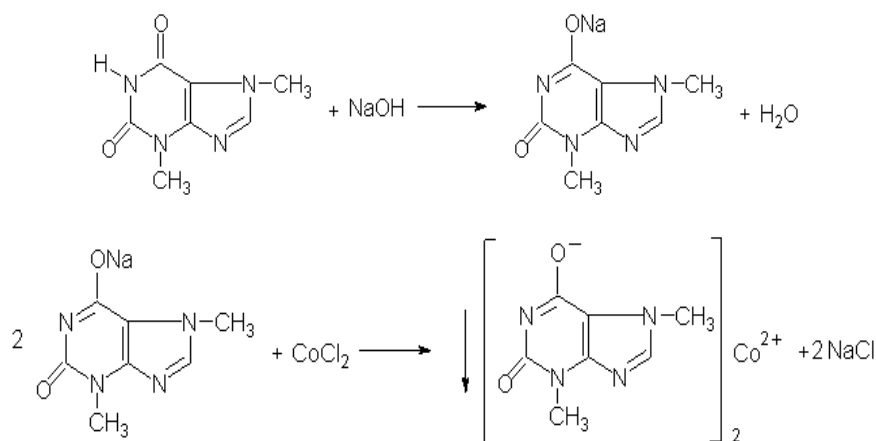
Реакція з тіобарбітуровою кислотою:



Реакція з тіоурацилами :

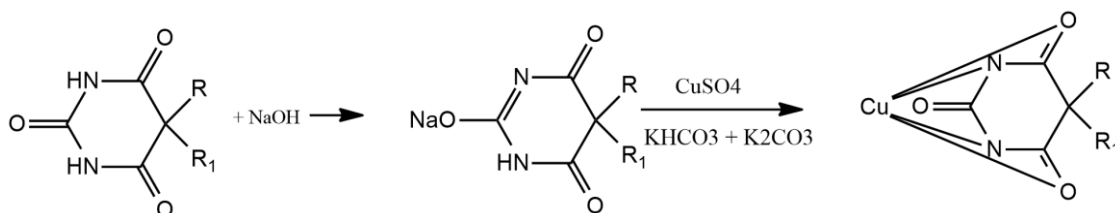


До 0,1 г теоброміну додають 2 мл 0,1 моль/л розчину натрій гідроксиду, струшують протягом 2-3 хвилин і фільтрують. До фільтрату додають 3 краплі 2% розчину кобальт(II) хлориду і перемішують – з'являється і швидко зникає інтенсивне фіолетове забарвлення і зразу ж утворюється осад сірувато-блакитного кольору:



Розрізняють барбітурати за допомогою реакції з **купрум (II) сульфатом** в присутності калій гідрогенкарбонату і карбонату (табл. 1).

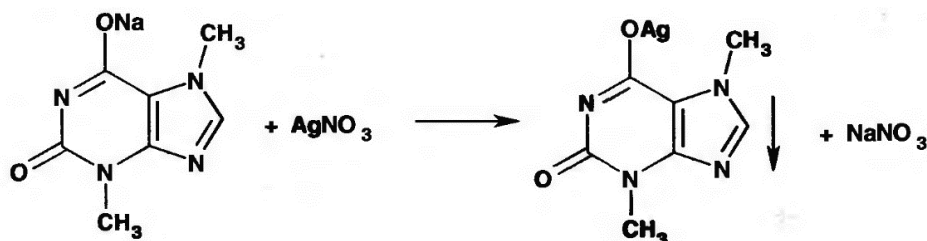
Методика: 0,1 г речовини збовтують протягом 1-2 хвилин з 1 мл 1% розчину натрій гідроксиду (кислотні форми барбітуратів) або розчиняють у 1 мл води (сольові форми барбітуратів), додають 2 краплі розчину купрум(II) сульфату і 4 краплі розчину суміші калій карбонату і гідрогенкарбонату.



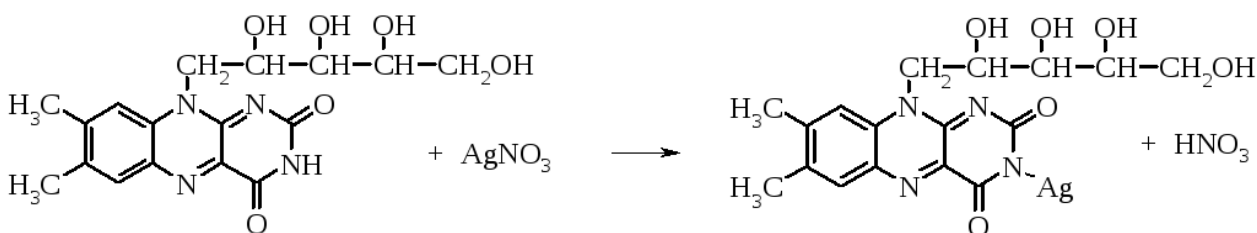
Окрім солей **купрум** й **кобальту** іміди дають комплекси й з солями інших важких металів, наприклад, **меркурію**. Досить часто для ідентифікації сполук, що містять імідну групу застосовують реакції з **солями аргентуму**.

Речовина	Результат реакції
Барбаміл	Осад рожево-бузкового кольору, що не змінюється при стоянні
Барбітал, барбітал-натрій	Синє забарвлення, потім осад червоно-бузкового кольору
Бензонал	Сіро-блакитне забарвлення, що не змінюється при стоянні
Гексенал	Блакитне забарвлення, що переходить в синє, при стоянні випадає білий осад
Тіопентал-натрій	Жовто-зелене забарвлення з зависом осаду, що не змінюється під час стояння
Фенобарбітал	Осад блідо-бузкового кольору, що не змінюється при стоянні
Етамінал-натрій	Осад блакитного кольору, що не змінюється при стоянні

Методика: 0,05 г теоброміну розчиняють у суміші 3 мл води і 6 мл розчину натрій гідроксиду, додають 1 мл розчину амоніаку і 2 мл 5% розчину аргентум нітрату – після струшування утворюється густа желатиноподібна маса, яка розріджується при нагріванні до 80°C і знову застигає під час охолодження;



Методика: Під час додавання до крупинки або декількох крапель розчину рибофлавіну 3-4 крапель розчину аргентум нітрату утворюється комплексна сполука оранжево-червоного кольору.

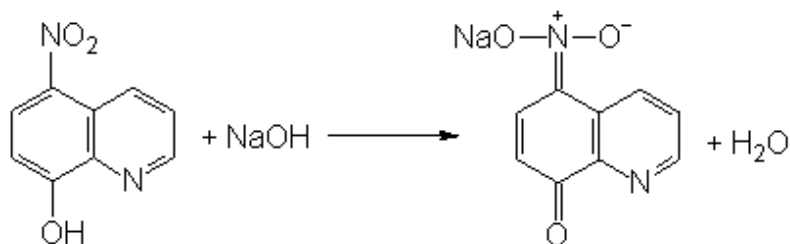


Барбітурати пригнічують ЦНС і тому застосовуються в медицині як заспокійливі та снодійні (барбітал, етамінал-натрій), протисудомні ЛП (бензонал), а деякі (пентабарбітал, бутабарбітал) — в основному як допоміжні ЛП при загальній анестезії. Високі дози можуть бути смертельними внаслідок пригнічення дихання. При тривалому прийомі **барбітуратів** виникає звикання до них.

3. Ідентифікація субстанцій, що містять нітрогрупу.

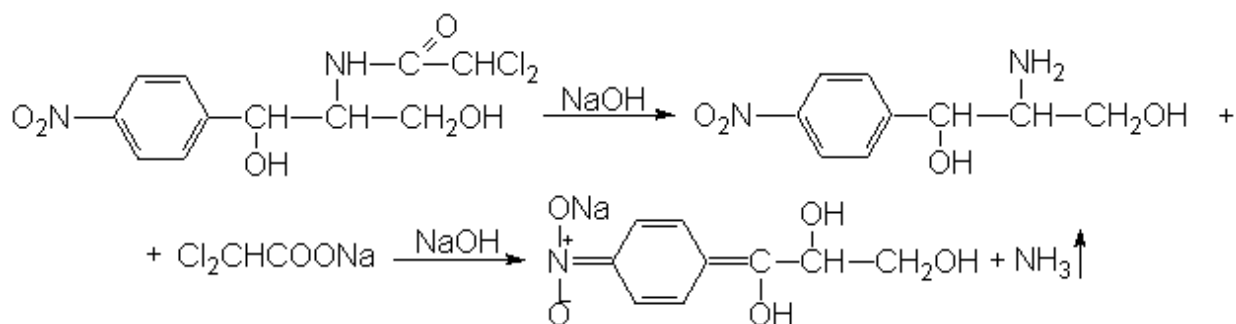
Ароматичні нітросполуки – це жовті або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини. Якщо в *o*- або *n*-положенні до нітрогрупи є група, яка має рухомий атом гідрогену, то в лужному середовищі внаслідок утворення ацинітрогрупи з'являється жовте, оранжево-жовте або оранжево-червоне

зabarвлення. Наприклад, під час розчинення нітросоліну в розчині натрій гідроксиду з'являється оранжево-червоне забарвлення:



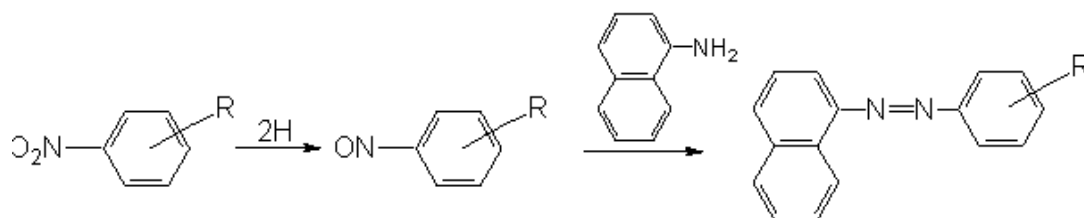
Нітросолін в медицині використовується, як антисептичний засіб.

Методика: 0,1 г левоміцетину нагрівають з 4-5 мл 10% розчину натрій гідроксиду – з'являється жовте забарвлення, що переходить при подальшому нагріванні в оранжево-червоне, відчувається запах амоніаку:



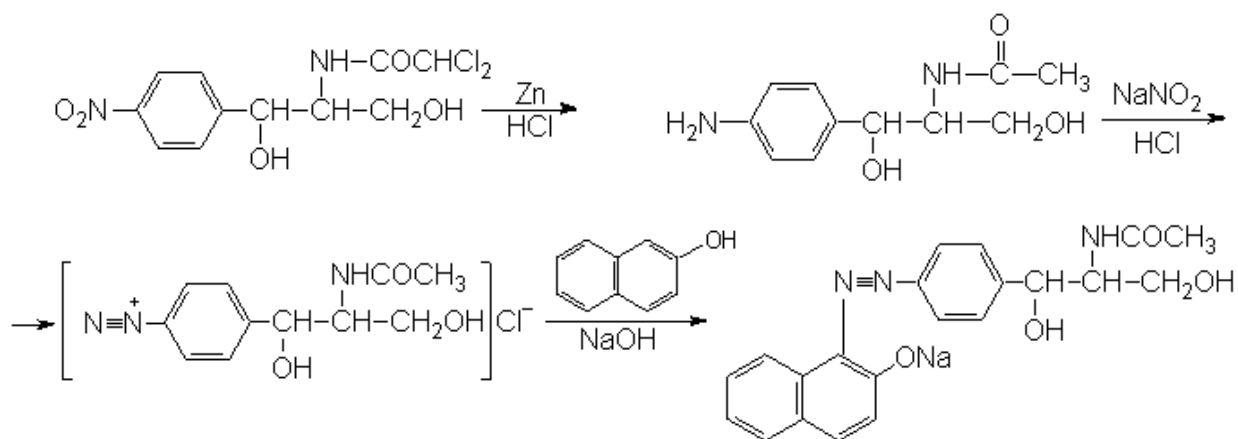
Як правило, для виявлення ароматичних нітросполук використовують реакції відновлення.

Методика: До декількох міліграмів ароматичної нітросполуки додають 2 краплі 10% розчину кальцій хлориду, цинковий пил і нагрівають на водяному обігрівачі протягом 2 хвилин, додають 2 краплі 5% розчину α -нафтиламіну в оцтовій кислоті і нагрівають ще 2 хвилини – з'являється червоне забарвлення:



Під час відновлення ароматичних нітросполук цинком в кислому середовищі утворюються відповідні ароматичні аміни, які можна ідентифікувати за реакцією утворення азобарвника.

Методика: До декількох крупинок левоміцетину додають 2 мл розведеної хлоридної кислоти, 0,1 г цинкового пилю і нагрівають на водяному обігрівачі протягом 2-3 хвилин. Розчин охолоджують, фільтрують, до фільтрату додають 3 краплі 0,1 моль/л розчину натрій нітриту і струшують. Отриманий розчин додають до 3 мл лужного розчину β-нафтолу – з'являється червоне забарвлення:



Левоміцетин у медицині використовують, як бактеріостатичний антибіотик широкого спектра дії. Дія пов'язана з порушенням процесу синтезу білка у мікробній клітині на стадії переносу амінокислот тРНК на рибосоми.

4. Ідентифікація субстанцій, що містять вторинний та третинний атом нітрогену.

Аміни – це похідні аміаку, в яких 1, 2 або 3 атоми гідрогену заміщені на алкільні або арильні радикали. Відповідно розрізняють **аліфатичні** й **ароматичні аміни, первинні, вторинні, третинні аміни**. Аміни є основами, що зумовлено наявністю в атома нітрогену неподіленої електронної пари. Приєднуючи протон, аміни утворюють солі. Основність залежить від природи і числа радикалів біля нітрогену.

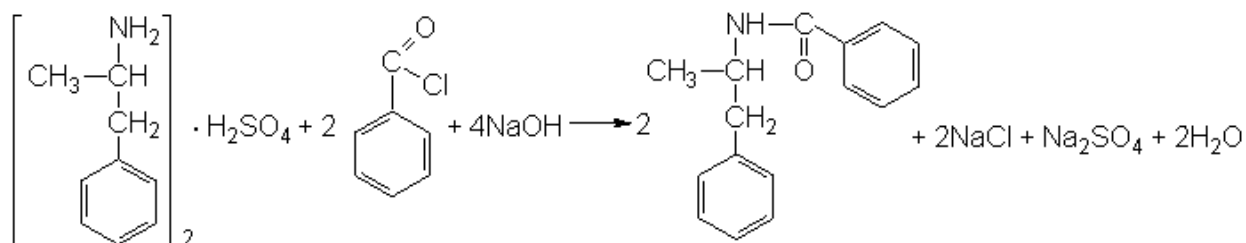
Первинні аміни R-NH₂ менш основні, ніж **вторинні R-NH-R'**. У **третинних амінів** основність знижена за рахунок просторових утруднень. Зменшення основності ароматичних амінів у порівнянні з аліфатичними

пояснюється спряженням неподіленої пари електронів нітрогену з електронами ароматичного ядра.

Для ідентифікації амінів використовують різноманітні реакції. Аміни визначають попередньою пробою, що ґрунтується на їх здатності утворювати солі та на їх розчинності. Сполуки, розчинні в діетиловому ефірі і нерозчинні у воді, але розчинні в 5% розчині хлоридної кислоти можуть бути амінами.

Первинні й вторинні аміни дають реакцію ацилювання – заміни гідрогену в групах $-NH_2$ і $-NH-$ на ацильний радикал. Ацилюють найчастіше оцтовим ангідридом, ацетилхлоридом або бензоїлхлоридом. Продукти реакції ідентифікують за характерною температурою топлення. Третинні аміни не ацилюються.

Методика: 1 г фенаміну розчиняють в 50 мл води, додають 10 мл розчину натрію гідроксиду, 0,5 мл бензоїлхлориду і струшують; повторюють додавання бензоїлхлориду по 0,5 мл до припинення утворення осаду. Температура плавлення осаду після подвійної перекристалізації з 50% етанолу – 132-135°C.

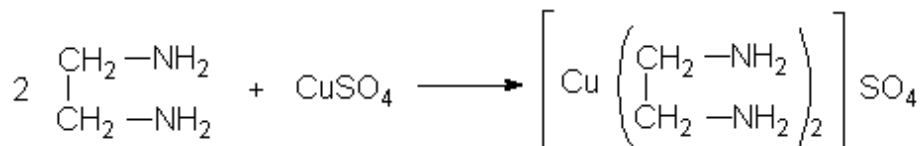


Використання **фенаміну (амфітаміну)**: як стимулятор центральної нервової системи амфетамін застосовують для подолання втоми та тимчасового підвищення фізичної і розумової працездатності. Необхідно враховувати, що тривале застосування амфетаміну не допускається, оскільки він лише мобілізує резерви організму і не усуває потреби в нормальному відпочинку і відновленні сил.

Неподілена пара електронів не тільки надає амінам основних властивостей, але й може вступати в реакцію комплексоутворення. Так само як

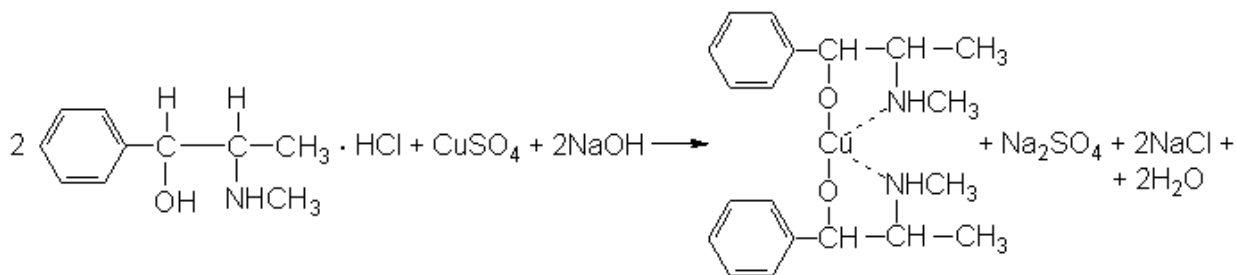
і амінокислоти, аміни в лужному середовищі утворюють комплекси з солями купрум (II).

Методика: 0,1 г еуфіліну розчиняють в 4 мл води. До 3 мл цього розчину додають 5 крапель розчину купрум(II) сульфату – з’являється яскраве фіолетове забарвлення:



Використання еуфіліну: приймається для лікування бронхообструктивного синдрому при: бронхіальній астмі, бронхіті, емфіземі легень, порушеннях з боку дихального центру (нічне пароксизмальне апное), «легеневе серце».

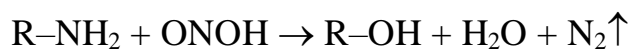
Методика: 0,01 г ефедрину гідрохлориду розчиняють в 1 мл води, додають 0,1 мл розчину купрум(II) сульфату й 1 мл розчину натрій гідроксиду – з’являється синє забарвлення. Під час збовтування цього розчину з 1 мл ефіру ефірний шар забарвлюється в фіолетово-червоний колір, а водний зберігає синє забарвлення:



Застосування ефедрину: за фармакологічною дією – симпатоміметик, стимулює альфа- і бета-адренорецептори. Діючи на варикозні потовщення еферентних адренергічних волокон, сприяє виділенню норадреналіну в синаптичну щілину. Крім того, має слабкий стимулюючий вплив безпосередньо на адренорецептори. Викликає вазоконстрикторну, бронходилатуючу і психостимулюючу дію.

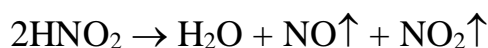
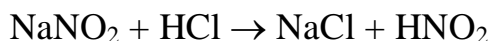
Первинні аліфатичні й ароматичні аміни, а також вторинні аміни можна розрізнити за допомогою реакції з нітритною кислотою. Первинні аміни

в реакції з нітритною кислотою утворюють діазосполуки. Але, якщо ароматичні діазосполуки стійкі, то аліфатичні – нестабільні і одразу після утворення, навіть на холододу, швидко розкладаються з виділенням азоту:



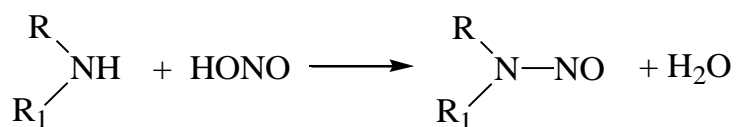
Загальна методика виглядає так: в мікропробірці змішують декілька міліграмів натрій нітриту з розчином аміну у хлоридній кислоті. Інтенсивне виділення безбарвного газу – азоту свідчить про наявність у сполуки первинної аліфатичної аміногрупи.

В кислому середовищі сам натрій нітрит розкладається з утворенням оксидів нітрогену. При уважному розгляданні видно, що над шаром рідини збирається бурий газ:



Методика: розчиняють 0,1 г мексилену гідрохлориду [(RS)-1-метил-2-(2,6-ксилокси)-етиламіну гідрохлориду] в 3 мл 0,02 моль/л хлоридної кислоти і додають декілька кристалів натрію нітриту – спостерігається бурхливе виділення газу. Хімізм реакції не встановлено.

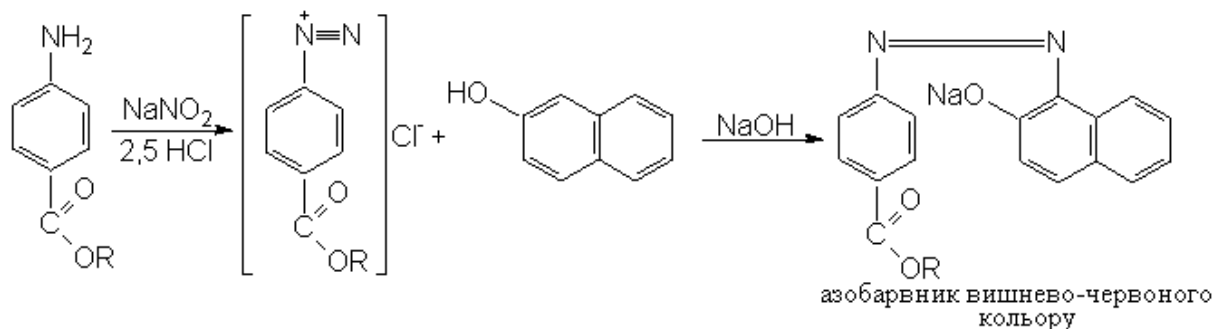
Вторинні аміни при взаємодії з нітритною кислотою утворюють нітрозаміни:



Первинні ароматичні аміни під час взаємодії в кислому середовищі з нітритною кислотою утворюють безбарвні або блідо-жовті солі діазонію, які з лужними розчинами фенолів дають реакцію азосполучення з утворенням азобарвників.

Методика: 0,05 г анестезину розчиняють в 2 мл води, підкисленої 3 краплями розведеної хлоридної кислоти, додають 3 краплі 0,1 моль/л розчину натрій нітриту і збовтують; отриманий розчин додають до 3 мл лужного

розчину β -нафтолу – з'являється вишнево-червоне забарвлення або утворюється оранжево-червоний осад:

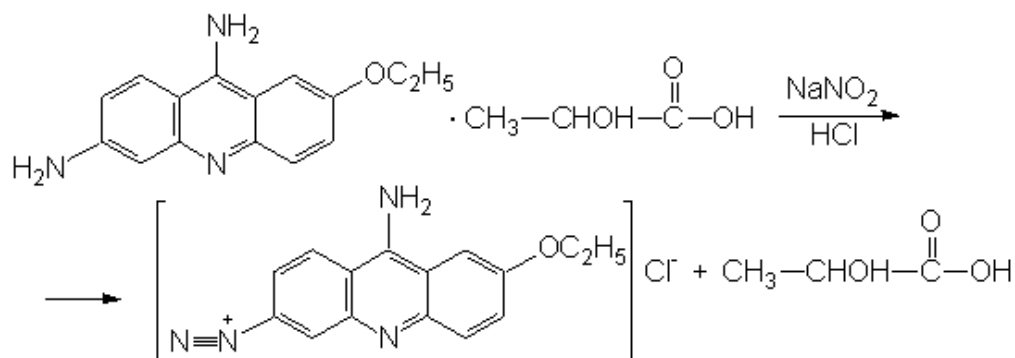


Анестезин використовується як топічний засіб для знеболення або в краплях від кашлю.

Під час проведення реакції діазотування співвідношення реагентів має становити мінімум 2,5 моль хлоридної кислоти на 1 моль ароматичного аміну. З яких 1 моль витрачається на утворення нітритної кислоти в реакції з натрій нітритом, 1 моль – на утворення солі діазонію, а мінімум 0,5 моль – на створення кислого середовища, в якому сіль діазонію є найбільш стійкою. Під час проведення реакції азосполучення сіль діазонію додають до лужного розчину β -нафтолу оскільки в кислому середовищі феноли, зокрема β -нафтол не розчиняються, випадають в осад, який може не реагувати з солями діазонію. Поява жовто-буро-зеленого осаду свідчить про негативний результат реакції азосполучення. Це в кислому середовищі випав осад β -нафтолу і продуктів його окиснення нітритною кислотою.

Деякі солі діазонію мають забарвлення і не потребують проведення реакції азосполучення.

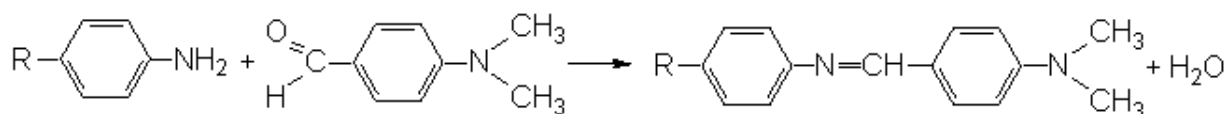
Методика: 0,05 г етакридину лактату розчиняють в 5 мл води, підкиснюють розведеною хлоридною кислотою і додають 1 мл розчину натрій нітриту – з'являється вишнево-червоне забарвлення:



На реакції утворення солей діазонію ґрунтується нітритометричний метод кількісного визначення ароматичних амінів.

Етакридин лактат використовують як антисептичний препарат у хірургії, гінекології, урології, отоларингології, офтальмології, дерматології.

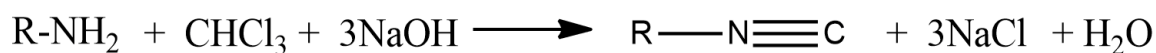
Первинні ароматичні аміни під час взаємодії в кислому середовищі з аліфатичними або ароматичними альдегідами (*n*-диметиламінобензальдегід, альдегіди лігніну, ванілін і т.ін.) утворюють забарвлені в жовтий або оранжевий колір основи Шиффа:



Методика: До 1 мл 0,1% розчину норадреналіну гідротартрату додають 1 мл 1% розчину 2,5-діетокситетрагідрофурану в льодяній етановій кислоті. Нагрівають до 80°C протягом 2 хвилин охолоджують на льоду і додають 3 мл 2% розчину 4-диметиламінобензальдегіду в суміші 1 об'єму хлоридної і 19 об'ємів льодяної етанової кислоти; змішують і витримують 2 хвилини – утворюється інтенсивне рожеве забарвлення.

В експрес-аналізі пробу на первинну ароматичну аміногрупу проводять за такою методикою: кристалик речовини, що аналізується, вміщують на клаптик небіленого газетного паперу і змочують краплею розведеної хлоридної кислоти – утворюється пляма оранжевого кольору.

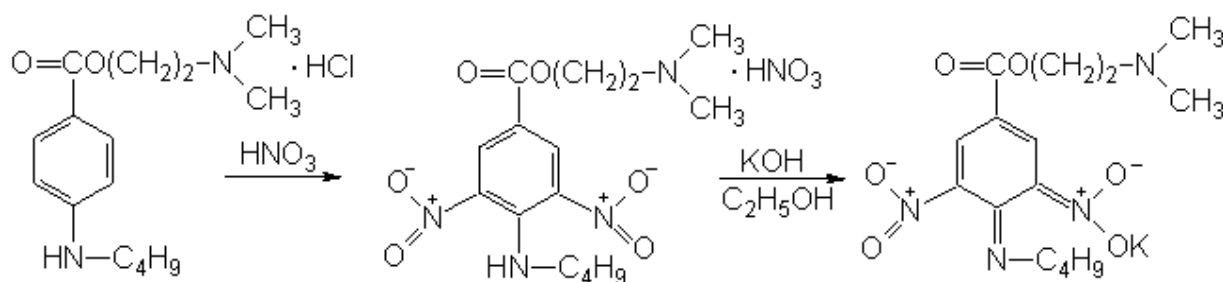
Первинні ароматичні аміни під час нагрівання зі спиртовим розчином лугу і хлороформом утворюють ізонітрили, які мають неприємний нудотний запах:



Подібні реакції лежать в основі кількісного визначення багатьох ароматичних амінів методом броматометрії.

Ароматичні аміни під час взаємодії з концентрованою нітратною кислотою легко нітруються. Утвореним нітропохідним за рахунок наявності рухомого гідрогену аміногрупи притаманне явище нітро-ацінітромаутомерії, тобто вони дають реакцію подібну до Віталі-Морена.

Методика: 0,01 г дикаїну вміщують в фарфорову чашку, змочують 2-3 краплями концентрованої нітратної кислоти і випарюють на водяному обігрівачі насухо. До охолодженого залишку додають декілька крапель 0,5 моль/л спиртового розчину калій гідроксиду – з'являється криваво-червоне забарвлення:



Реакція не є специфічною для вторинних амінів, в літературі описано її використання для підтвердження тотожності прокаїну гідрохлориду (новокаїну).

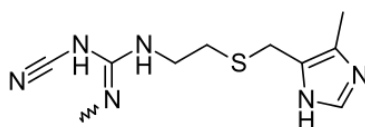
Дикаїн використовують тільки для поверхневої анестезії (знеболення).

Для виявлення третинних амінів рекомендується реакція з лимонною кислотою. Розчини лимонної, аконітової, маленової кислот в оцтовому ангідриді під час нагрівання з третинними амінами набувають червоного або фіолетового забарвлення.

Методика: До 0,5 мл 2% розчину лимонної кислоти в оцтовому ангідриді додають слідову кількість або краплю спиртового розчину аміну і нагрівають на водяному обігрівачі – з'являється червоне або фіолетове забарвлення. Хімізм реакції не встановлено.

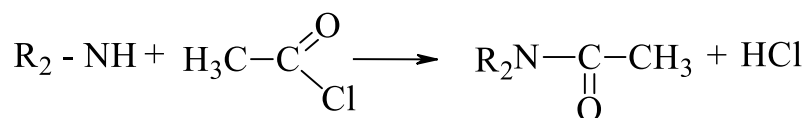
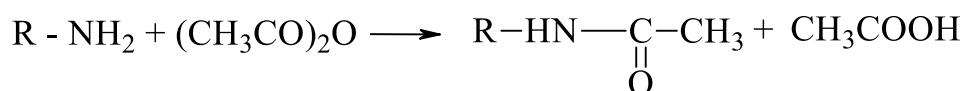
Позитивну реакцію дають **аліфатичні, аліциклічні, змішані, ароматичні і аліциклічні, а також третинні ароматичні аміни**. Солі органічних та неорганічних кислот з лужними і лужно-земельними металами заважають реакції на відміну від інших солей. Оскільки реакція дуже чутлива рекомендується паралельно проводити контрольний дослід. Очевидно через неспецифічність широкого застосування в фармацевтичному аналізі вона не знайшла, хоча й рекомендується для підтвердження тотожності циметидину (2-ціано-1-метил-3-[2-(5-метилімідазол-4-іл-метилтіо)-етил]-гуанідину).

Циметидин:



Використання **Циметидину**: Циметидин застосовувався при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, синдромі Золлінгера-Еллісона, панкреатиті, шлунково-кишковій кровотечі та станах, при яких спостерігається підвищена кислотість (гастрит, дуоденіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба), а також для профілактики синдрому Мендельсона.

Первинні і вторинні аміни ацилюються при дії на них галогенангідридів, ангідридів кислот або ж карбонових кислот:



Для R_3N – третинних амінів ця реакція не протікає.

Наявність неподіленої пари електронів надає більшості нітрогеновмісних органічних сполук не тільки основних властивостей, але й здатність утворювати комплекси і тому для ідентифікації різноманітних аліфатичних, аліциклічних, гетероциклічних і мішаних первинних, вторинних, третинних амінів у фармацевтичному аналізі широко застосовують реакції зі

специфічною групою комплексоутворювачів – загальноалкалоїдними осадовими реактивами.

Загальноалкалоїдні осадові реактиви

1. Реактив Люголя, Вагнера, Бушарда (розчин йоду в калій йодиді).
2. Реактив Драгендофа (розчин бісмуту йодиду в калій йодиді).
3. Реактив Майера (розчин меркурій йодиду в калій йодиді).
4. Реактив Марме (розчин кадмій йодиду в калій йодиді).
5. Реактив Зонненштейна – фосфорномолібденова кислота
6. Реактив Шейблера – фосфорновольфрамова кислота
7. Реактив Бертрана – силіцій вольфрамова кислота
8. 5% Розчин таніну (використовують свіжий розчин).
9. Насичений розчин пікринової кислоти.

РОЗДІЛ II

Використання хімічних методів аналізу при розробці стандартів якості лікарських засобів в частині „Кількісне визначення”

Кількісний аналіз широко застосовується в фармацевтичному аналізі і є складовою частиною фармакопейного аналізу всякого лікарського засобу.

Аналітики рекомендують наступне формулювання:

Кількісний аналіз речовини – експериментальне визначення (вимірювання) концентрації (кількості) хімічних елементів (сполук) або їх форм в аналізованій речовині, вираженої у вигляді границь довірчого інтервалу або числа із зазначенням стандартного відхилення.

Методи кількісного аналізу класифікують наступним чином: хімічні, фізико-хімічні, фізичні, біологічні.

Історично першими кількісними методами стали хімічні – **гравіметричний аналіз і титриметричний аналіз**. Ці методи аналізу називають **класичними**. В свій час і сьогодні вони були і залишились високоточними, простими у виконанні, володіють високою відтворюваністю. Недоліком гравіметрії порівняно з титриметрією є значна тривалість аналізу; водночас великою перевагою є вища точність.

Технічний прогрес і розвиток самої аналітики видозмінив ці методи. Найбільші переваги класичних методів збереглися у фізико-хімічних методах аналізу: електрогравіметрія, фотометричне, потенціометричне, кулонометричне, амперометричне, кондуктометричне титрування.

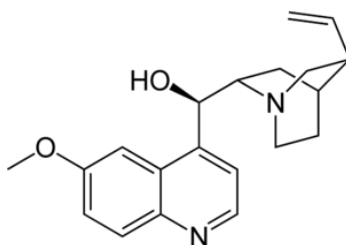
Класичні методи аналізу і фізико-хімічні, які розвинулися на їх основі, є фармакопейними методами. Здебільшого вміст діючих речовин субстанцій визначається класичними методами, а вже аналіз лікарських засобів, які містять ті ж субстанції, здійснюють за допомогою фізико-хімічних методів.

Тема 2.1. Гравіметричні методи аналізу.

Гравіметричний метод кількісного аналізу (ваговий аналіз) базується на точному вимірюванні маси досліджуваної речовини або компонента суміші, який виділено в хімічно чистому вигляді, або у вигляді хімічної сполуки точно відомого складу. Великою перевагою методу є найвища точність 0,01 – 0,005%, але водночас великий недолік методу – довготривалість аналізу.

Гравіметричний аналіз – фармакопейний метод аналізу. В аналізі фармацевтичних засобів гравіметрія застосовується для визначення вмісту вологи в препаратах та субстанціях методом відгонки, для визначення екстрактивних речовин та сухого залишку в препаратах рослинного походження, що є рідкими лікарськими формами, для визначення золи в різного типу препаратах, а також в окремих випадках кількісного визначення. Наприклад, гравіметричне визначення **хініну гідрохлориду** в лікарському препараті. Для цього точну наважку препарату хініну гідрохлориду розчиняють у воді, додають розчин луку (при цьому отримують вільний хінін). Хінін, який утворився, екстрагують хлороформом. Відокремлюють хлороформний шар, який містить хінін, і відганяють хлороформ. Залишок, який містить чистий хінін, висушують, зважують і розраховують вміст хініну в досліджуваному препараті.

Хінін:



Застосування хініну в медицині: хінін використовують для лікування спазмів м'язів та артриту. На сьогодні хінін не зареєстровано у «Державному реєстрі лікарських засобів» в Україні.

Визначення вмісту води(вологи) в лікарських засобах: точну наважку речовини, поміщеної в пікнометр або бюкс, зважують і сушать до постійної маси або протягом певного часу (умови висушування зазначено у відповідній статті). Термін «висушений до постійної маси» означає, що різниця між двома послідовними зважуваннями не перевищує 0,5 мг.

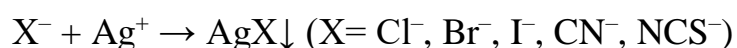
Тема 2.2. Титриметричні методи аналізу.

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

Тема 2.3. Методи осадження.

Аргентометрія

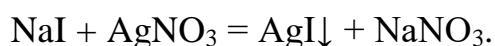
Аргентометрія — титриметричний метод, заснований на реакції осаджування галогенід-іонів, CN^- , NCS^- та іншими іонами срібла.



Аргентометрія за методом Фаянса, пряме титрування

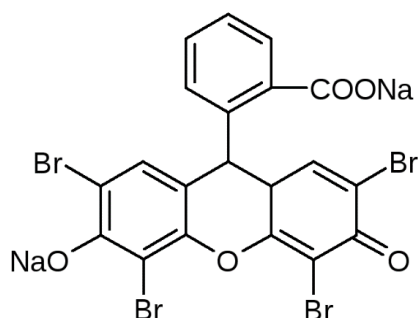
1) Кількісне визначення натрій йодиду, індикатор – натрій еозинат;

$f_{\text{екв.}}(\text{NaI}) = 1:$



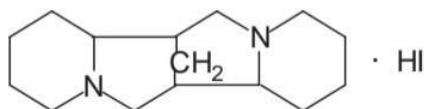
У момент еквівалентності осад забарвлюється в рожевий колір внаслідок адсорбції аніонів індикатора на поверхні осаду.

Натрій еозинат:



Застосування натрій йодиду: Гіпертиреоз. Ендемічний зоб. Для підготовки до операцій при виражених формах тиреотоксикозу. Запальні захворювання дихальних шляхів. Бронхіальна астма. При очних захворюваннях (катаракта, помутніння рогівки і склоподібного тіла, крововилив в оболонки ока), а також при грибкових ураженнях кон'юнктиви і рогівки. Профілактика радіоактивного ураження щитоподібної залози.

2) **Кількісне визначення Пахікарпіну гідройодиду**, індикатор – натрію еозинат.

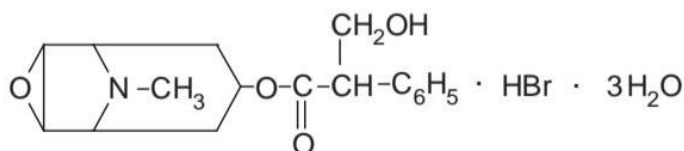


d-Спартеїну гідройодид

У момент еквівалентності осад забарвлюється в рожевий колір внаслідок адсорбції аніонів індикатора на поверхні осаду.

Використання пахікарпіну гідройодиду: Після використання мідріатиків у хірургічних або діагностичних цілях виникає потреба у швидкому звуженні зіниці.

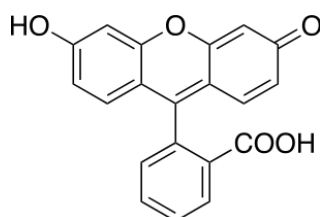
3) **Кількісне визначення Скополаміну гідроброміду**, індикатор – флуоресцеїн.



Скопінового естеру(-)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат

У момент еквівалентності осад забарвлюється в рожево-червоний колір внаслідок адсорбції аніонів індикатора на поверхні осаду.

Флуоресцеїн:

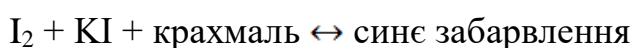
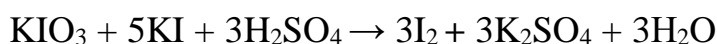


Скополамін застосовують при таких показаннях: спазми кишечника, дискінезія і спазм жовчних і сечових шляхів, у тому числі напади жовчної і ниркової кольки, підготовка до діагностичних і лікувальних процедур (для парентерального введення).

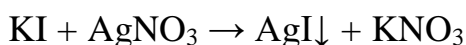
Метод Кольтгофа

Цей метод використовується для визначення натрію та калію йодидів (селективний метод) у багатокомпонентних ЛП, що містять інші галогеніди (наприклад, NaCl, KCl, CaCl₂, NaBr, KBr). Титрант: розчин срібла нітрату.

Індикатор: йодкрохмальний – 1 крапля розчину йодату калію (0,1 моль/л), додають до розчину крохмалю (2 мл) і по краплях додають розбавлену сірчану кислоту до появи синього фарбування.



У міру титрування з розчину осідають йодиди, зв'язуючись зі аргентум нітратом:



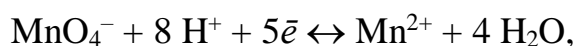
У точці еквівалентності відбувається знебарвлення розчину, тому що відбувається повне зникнення йодидів.

Тема 2.4. Редокс-методи.

Перманганатометрія

Перманганатометрія – титриметричний метод аналізу, в якому як стандартний, використовують розчин калій перманганату.

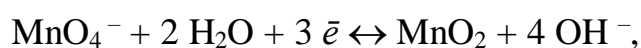
У **кислому середовищі** проходить реакція:



$$E^\circ(\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}) = +1,51 \text{ В},$$

$$f(\text{KMnO}_4) = 1/5.$$

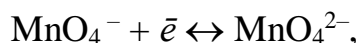
В **нейтральному середовищі**:



$$E^\circ(\text{MnO}_4^-/\text{MnO}_2) = +0,60 \text{ В},$$

$$f(\text{KMnO}_4) = 1/3;$$

В **лужному середовищі**:



$$E^\circ(\text{MnO}_4^-/\text{MnO}_4^{2-}) = +0,56 \text{ В};$$

$$f(\text{KMnO}_4) = 1.$$

Якщо визначується речовина та продукти реакції є безбарвними то індикатор не застосовується, оскільки розчин калій перманганату має інтенсивне забарвлення і надлишкова крапля титранту проявляється рожевим забарвленням розчину, який титрують.

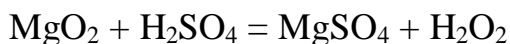
1) Кількісне визначення гідроген пероксиду (H_2O_2)



$$f_{\text{екв}}(\text{KMnO}_4) = 1/5; f_{\text{екв}}(\text{H}_2\text{O}_2) = 1/2.$$

У медицині **перекис водню** — належить до групи антисептичних препаратів, чинить дезінфекційну та дезодораційну дію. Розчин з масовою часткою 3% використовують для промивання й полоскання при стоматиті, ангіні,

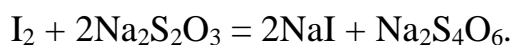
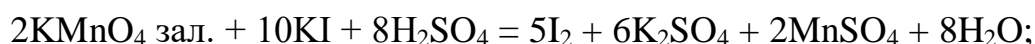
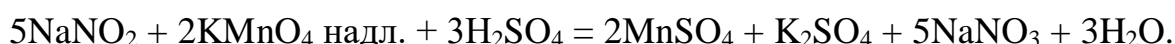
2) Кількісне визначення суміші магній пероксиду та магній оксиду (MgO + MgO₂)



$$f_{\text{екв.}}(\text{KMnO}_4) = 1/5; f_{\text{екв.}}(\text{MgO}_2) = 1/2.$$

У лікарському засобі має бути не менш ніж 25,9% магнію пероксиду. Дану суміш застосовують при диспепсії, бродінні у шлунку та кишечнику, діарейі.

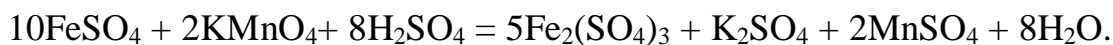
3) Кількісне визначення натрій нітриту (NaNO₂). Метод ґрунтується на відновних властивостях натрій нітриту. Лікарський засіб окиснюють відомою кількістю стандартного розчину калій перманганату (реверс !!!) за наявності розведеної сульфатної кислоти; залишок калій перманганату визначають йодометрично, індикатор – крохмаль.



$$f_{\text{екв.}}(\text{KMnO}_4) = 1/5; f_{\text{екв.}}(\text{NaNO}_2) = 1/2$$

Натрій нітрит належить до серцево-судинних засобів, які виявляють антиангінальну дію; їх інколи застосовують внутрішньо при стенокардії та спазмах судин мозку.

4) Кількісне визначення феруму (II) сульфату гептагідрату

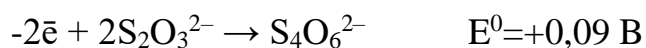


$$f_{\text{екв.}}(\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}) = 1; f_{\text{екв.}}(\text{KMnO}_4) = 1/5.$$

Застосування: При залізодефіцитній анемії, анемії внаслідок крововтрати.

Йодометрія

Йодометрія — титриметричний метод визначення окисників і відновників, що базується на використанні окисних властивостей розчину I₂ та відновних властивостей розчину Na₂S₂O₃.



Титранти — 0,05 М розчин I_2 в розчині KI та 0,05 М розчин $Na_2S_2O_3$, стабілізований HgI_2 . Розчини титрантів зберігають у темному місці. Для стандартизації використовують: для розчину I_2 — речовини As_2O_3 , $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ або стандартний розчин $Na_2S_2O_3$; для розчину $Na_2S_2O_3$ — речовини $K_2Cr_2O_7$, $KBrO_3$ або стандартні розчини I_2 , $KMnO_4$, $KBrO_3$.

Умови титрування — слабкокислое, нейтральне або слабколужне середовище. **При визначенні відновників** титрують розчином I_2 . **Кінцеву точку титрування** визначають за появою світло-жовтого забарвлення розчину від однієї зайвої краплі титранту; для підвищення чутливості визначення кінцевої точки титрування до розчину, що титрують, додають невелику кількість органічного розчинника, який забарвлюється у рожевий колір (безіндикаторний метод).

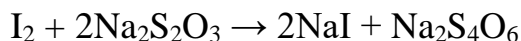
Як **індикатор** використовують **розчин крохмалю**, який від однієї зайвої краплі титранту забарвлюється у синій колір.

При визначенні окисників титрують розчином $Na_2S_2O_3$ і **кінцеву точку титрування** визначають за зникненням забарвлення розчину. Також для встановлення кінцевої точки титрування можна використовувати потенціометричний, амперометричний, кондуктометричний методи.

Визначення **окисників** виконують методом замісного титрування, визначення **відновників** — методом прямого чи зворотного титрування, якщо реакція між титрантом і речовиною, яку визначають, проходить дуже повільно.

Йодометрію застосовують для визначення **окисників** — I_2 , H_2O_2 , $KBrO_3$, $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$, Br_2 , Cl_2 та ін.; **відновників** — S^{2-} , As_2O_3 , $NaAsO_2$, $Sb(III)$, $Sn(II)$, антипірину, аскорбінової кислоти та ін. За допомогою йодометрії визначають вологість ЛП, харчових продуктів, лаків, нафти тощо.

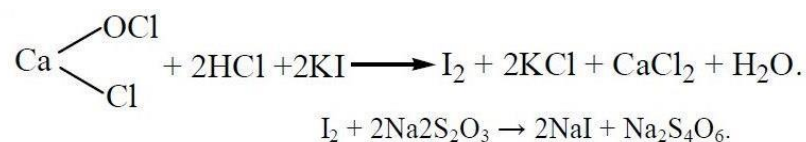
1) Кількісне визначення калій перманганату ($KMnO_4$) Титрування проводять за замісником, **індикатор** — крохмаль.



Застосування: антисептичний засіб.

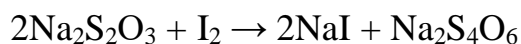
2) Кількісне визначення хлорного (білильного) вапна (CaOCl_2).

Титрування проводять за замісником, **індикатор** – крохмаль



Активного хлору має бути не менше 32%. **Застосування:** Як дезінфікуючий засіб.

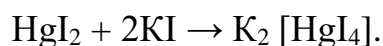
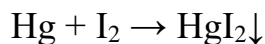
3) Кількісне визначення натрій тіосульфату ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Проводять пряме титрування, **індикатор** – крохмаль.



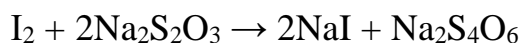
Застосування: детоксикуючий, десенсибілізуючий засіб. Іноді як інсектицидний засіб.

4) Кількісне визначення хлориду ртуті (HgCl_2). Проводять зворотне титрування, **індикатор** – крохмаль.

Лікарський засіб відновлюють формальдегідом у лужному середовищі. Отриману ртуть окиснюють надлишком розчину йоду в присутності калій йодиду:



Надлишок йоду відтитровують розчином натрій тіосульфату:



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

Дихроматометрія

Дихроматометрія — титриметричний метод, що базується на використанні калію дихромату як титранту-окисника для визначення відновників у кислому середовищі. При титруванні відновників дихромат відновлюється за схемою:



Стандартний електродний потенціал (E°) дорівнює + 1,33 В. Рівноважний потенціал E згідно з рівнянням Нернста при 25 °С змінюється залежно від складу середовища від 0,93 (0,1 моль/дм³ HCl) до 1,66 В (13 моль/дм³ H₃PO₄).

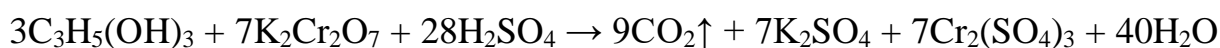
Дихромат-іони реагують з достатньою швидкістю **тільки у кислому середовищі** за наявності значної кількості HCl, H₂SO₄, H₃PO₄. Для визначення кінцевої точки титрування використовують внутрішні редокс-індикатори дифеніламін, дифеніламінсульфоокислоту, N-фенілантранілову кислоту, а також зовнішні індикатори, напр. AgNO₃, K₃[Fe(CN)₆], які утворюють кольорові осадки із залишком титранту, або за появою кольору іонів Cr(VI).

Дихроматометрію використовують для визначення Fe(II), Tl(I), W(III), Mo(III), Sn(II), Ti(III), органічних сполук (гідрохінону, аскорбінової кислоти). Можливе використання дихроматометрії для визначення хлоратів, нітратів, які попередньо відновлюють додаванням кількісно визначеного об'єму стандартного розчину Fe(II). Надлишок Fe(II) відтитрують K₂Cr₂O₇ з індикаторами дифеніламіном, дифеніламіносульфоокислотою (за наявності H₃PO₄) або N-фенілантраніловою кислотою. Фосфорна кислота зв'язує у комплекс іони Fe(III). Цей варіант дихроматометрії має назву зворотного ферометричного титрування.

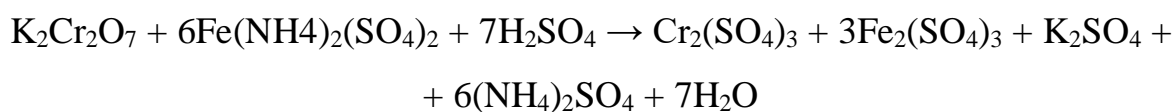
Дихроматометричне визначення катіонів таких металів, як Ag(I), Ba, Pb(II), базується на їх взаємодії з K₂Cr₂O₇ з утворенням малорозчинних у воді хроматів (осаджувальне титрування). Кінцеву точку титрування встановлюють за допомогою зовнішнього індикатора AgNO₃.

При зворотному титруванні надлишок іонів $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ після осадження хроматів відтитровують розчином солі $\text{Fe}(\text{II})$ з фероїном як індикатором або розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ з KI та крохмалем.

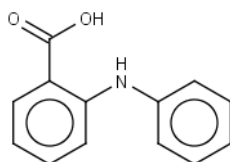
Розглянемо приклад кількісного визначення гліцерину ($\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$). Для кількісного визначення даної речовини проводять зворотне титрування, **індикатор** – фенілантранілова кислота:



Надлишок калію дихромату відтитровують розчином феруму (II) амонію сульфату (сіллю Мора):



Фенілантранілова кислота:



Застосування: основа для мазей і розчинів. Безводний гліцерин може викликати опіки.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т.1. 1128 с.; Т.2. 724 с.; Т.1. 732 с.
2. Фармацевтичний аналіз / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін. Харків: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. 240 с.
3. Зінчук В. К Фізико-хімічні методи аналізу : Навч. посіб. / В. К. Зінчук., Г. Д. Левицька, Л. О. Дубенська. Львів: Видавничий центр ЛНУ ім. Івана Франка, 2008. 362 с.
4. Шаповал М. І. Основи стандартизації, управління якістю і сертифікації: Підручник / М. І. Шаповал. – 3-є вид., перероб. і доп. – Київ: Вид-во Європ. ун-ту, 2001. 174 с.
5. Закон України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>
6. Положення «Про Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів». [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/179-98-%D0%BF#Text>
7. Положення «Про затвердження Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками». [Електронний ресурс]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-%D0%BF#Text>

Навчально-методичне видання

Салієва Леся Миколаївна

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Конспект лекцій

Частина I

Друкується в авторській редакції

Підписано до друку . Формат 60×84 1/16
Ум. друк. арк. 1.31. Зам. № . Тираж 50
Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк офсетний
Друк П “Зоря–плюс” ВОО ВОІ СОІУ
43025, м. Луцьк, вул. Степана Бандери, 20
Свідоцтво гол. упр. внутр. політики
та зв’язків з громад. Волиноблдержадміністрації
ВЛн № 49 від 17.10.2011 р.