

**Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університет**

Кафедра хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти

**МАТЕРІАЛИ ДО ПРОВЕДЕННЯ ОСП
З ДИСЦИПЛІНИ «ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ»
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ**

м. Івано-Франківськ

Станція 1

«Контроль якості лікарських засобів промислового та екстемпорального виготовлення»

Практичний кейс (завдання, задачі), які відпрацьовуються на станції з пакетами додаткових матеріалів (результатами лабораторних та інструментальних обстежень тощо, якщо такі передбачені тощо):

До аптеки надійшла серія лікарського засобу *Розчин кислоти борної спиртовий 1 % - 25 мл*. Фармацевту-аналітику потрібно провести вхідний контроль якості даного лікарського препарату та встановити його відповідність вимогам сертифікату якості, що додається.

Крім того, в аптеці було виготовлено екстемпоральну лікарську форму за наступним прописом:

Розчин глюкози 10 % - 100 мл

Кислота аскорбінова 1,0

Фармацевту-аналітику потрібно здійснити повний внутрішньоаптечний контроль якості цієї лікарської форми та зареєструвати результати у відповідному журналі.

Завдання, що виконуються здобувачем освіти на станції (формулюються та уточнюються за вибором розробників завдань детально для кожної ситуаційної задачі окремо чи загалом для станції):

1. *Встановити основні показники якості готових лікарських засобів.*
2. *Скласти аналітичний паспорт якості, враховуючи результати проведеного контролю ГЛЗ, відповідно до сертифікату.*
3. *Здійснити види внутрішньоаптечного контролю якості екстемпоральних лікарських форм.*
4. *Провести якісний експрес-аналіз одного з компонентів, які входять до складу екстемпоральної лікарської форми.*
5. *Провести кількісний експрес-аналіз одного з компонентів, які входять до складу екстемпоральної лікарської форми.*
6. *Зареєструвати результати у відповідних журналах обліку.*

Інформація для студента – алгоритм роботи на станції:


Ознайомитися з завданням, провести вхідний контроль для готових лікарських засобів та встановити відповідність до наявного сертифікату якості; провести внутрішньоаптечний контроль якості (письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний, контроль при відпуску) та зареєструвати результати у відповідних журналах.

Алгоритм виконання практичних навичок та вирішення практичних кейсів (ситуаційних завдань).

Еталон відповіді:

Здійснюємо вхідний контроль якості *Розчин кислоти борної спиртовий 1 % - 25 мл* промислового виробництва та встановлюємо відповідність до наявного сертифікату якості.

Студент звіряє інформацію маркування лікарського засобу: назва препарату, концентрація, об'єм, виробник, серія, цілісність упаковки, дата виготовлення та термін придатності відповідно до сертифікату якості, а також проводить візуальний контроль (відповідність кольору, відсутність механічних включень) та в усній формі озвучує результат.

 ПРАТ "ФІТОФАРМ" Ф-06-04-00/6


Юридична адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1 В, оф. А504
телефони: відділ контролю якості (0627) 44-01-77; склад готової продукції (06274) 3-10-01

СЕРТИФІКАТ ЯКОСТІ № 764 від 19.05.2021

1. Назва продукції	Борної кислоти розчин спиртовий
2. Лікарська форма	розчин для зовнішнього застосування, спиртовий 2%
3. Розмір та тип пакування	по 25 мл у флаконах з маркуванням українською мовою
4. Сила дії / активність	1 мл розчину містить кислоти борної 20 мг
5. Реєстраційне посвідчення	ЦА/В197/01/01 термін дії необмежений
6. Країна-виробник	Україна
7. Номер серії	70521
8. Розмір серії	21 990 фасовок
9. Дата виробництва	17.05.2021
10. Дата закінчення терміну придатності	01.05.2024
11. Адреса дільниці з виробництва	84500, Донецька обл., м. Бахмут, вул. Сибірцева, буд. 2
12. Назва та номер ліцензії	Ліцензія від 15.11.16. Переоформлення ліцензії від 05.07.11р. АВ №578982; Свідцтво про атестацію ЛКЯ №343; Сертифікат ISO 9001 №НУ12/6480 від 16.02.17
13. Результати аналізів	


№	Найменування показників	Вимоги НТД	Результати випробувань
1	Опис	Прозора, безбарвна рідина.	відповідає
2	Ідентифікація		
2.1	Борна кислота.	Препарат горить полум'ям, облямованим зеленим кольором.	відповідає
2.2	Етанол	Реакція з розчином натрію гідроксиду Р І 0,05 М розчином йоду, з'являється запах йодоформу та поступово утворюється жовтий осад.	відповідає
3	Прозорість	Препарат має бути прозорим.	відповідає
4	Кольоровість	Препарат має бути безбарвним	відповідає
5	Етанол	Від 67% до 73%	69 %
6	Об'єм вмісту упаковки	Об'єм вмісту кожного флакону має бути не менше 25 мл.	у нормі
7	Мікробіологічна чистота:	№ бак.анал.	№501
7.1	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТМС)	критерій прийнятності: не більше 10 ² КУО/г.	менше 10
7.2	Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС)	критерій прийнятності: не більше 10 КУО/г.	менше 10
7.3	Бактерії род. <i>St.aureus</i> .Ps.aeruginosa в 1 г	не допускається.	не виявлено
8	Кількісне визначення		
8.1	Вміст кислоти борної	Від 19,0 мг/мл до 21,0 мг/мл	20 мг/мл
9	Упаковка	Згідно реєстраційного посвідчення.	відповідає
10	Графічне оформлення упаковки	Згідно МКЯ.	відповідає

Висновок. Перевернений зразок продукції відповідає вимогам МКЯ та зміні від 11.08.2020.


24 травня 2021 р. Начальник ВКЯ  Пономаренко Т.В.


Заява про сертифікацію

Цим я засвідчую, що наведена вище інформація є достовірною та точною. Цю серію продукції було випробовано (включаючи пакування/маркування) та проведено контроль її якості на вищезазначеній дільниці у своїй якості. Сертифікати, встановленими місцевим регуляторним органом, а також відповідно до специфікації, що містяться в реєстраційному документі, протокол виробництва, пакування та аналізів було переглянуто та встановлено відповідність ліцензійним вимогам.

24 травня 2021 р. Уповноважена особа  Пономаренко Т.В.

Вх. акт № 2280 від 30.06.2021





Проведення внутрішньоаптечного контролю якості екстемпоральної лікарської форми за наступним прописом:

Станція 2

«Визначення якісних та кількісних характеристик неорганічних та органічних речовин»

Практичні кейси (завдання, задачі), які відпрацьовуються на станції з пакетами додаткових матеріалів (результатами лабораторних та інструментальних обстежень тощо, якщо такі передбачені тощо):

У рецептурно-виробничому відділі аптеки виготовлено рідку лікарську форму, що вміщує *Натрію гідрокарбонат*. Фармацевту-аналітику необхідно підтвердити достовірність виготовленої лікарської форми: визначити катіони / аніони; встановити кількісний вміст *Натрію гідрокарбонату* у запропонованому зразку та зареєструвати результати у відповідний журнал. Наступним етапом дослідження було провести контроль якості води очищеної хімічними методами, встановити наявність сторонніх домішок (*солей амонію*).

Завдання, що виконуються здобувачем освіти на станції (формулюються та уточнюються за вибором розробників завдань детально для кожної клінічної ситуації окремо чи загалом для станції):

1. *Визначити катіони і аніони компонентів рідкої лікарської форми.*
2. *Провести контроль якості води очищеної хімічними методами.*
3. *Встановити наявність сторонніх речовин (домішок) у досліджуваних зразках.*
4. *Визначити кількісний вміст діючих речовин за допомогою хімічних або фізико-хімічних методів.*
5. *Опрацювати результати кількісного аналізу.*
6. *Зареєструвати результати у відповідних журналах обліку.*

Інформація для студента – алгоритм роботи на станції:

Ознайомитися з завданням, підтвердити достовірність якості отриманої лікарської форми (ідентифікація та визначення кількісного вмісту лікарської речовини у запропонованому зразку), опрацювати результати кількісного аналізу та зареєструвати у відповідних журналах; здійснити контроль якості зразка води очищеної та встановити наявність сторонніх домішок.

Алгоритм виконання практичних навичок та вирішення практичних кейсів (ситуаційних завдань).

Еталон відповіді:

1. *Визначити катіони і аніони компонентів рідкої лікарської форми.*

Для дослідження надійшла рідка лікарська форма: *Розчин натрію гідрокарбонату*. Необхідно підтвердити достовірність отриманої лікарської форми: визначити катіони / аніони відповідно до вимог ДФУ.

Згідно ДФУ якісно виявляють:

- *катіон натрію* виявляють з розчином калію піроантимонату – спостерігаємо утворення білого осаду;
- *гідрокарбонат-іони* визначають з насиченим розчином магнію сульфату при нагріванні - утворюється білий осад.

2. Провести контроль якості води очищеної хімічними методами.

Вода очищена: прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. Контроль якості води очищеної проводять на наявність сторонніх речовин:

Нітрати. Не більше 0.00002 %. З розчином дифеніламіну і кислоти сірчаної; спостерігають через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

Алюміній. Не більше 0.000001 %, якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу - з ацетатно-буферного розчину при рН 6,0. Опалесценція випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за опалесценцію еталону.

Важкі метали (метод А). Не більше 0.00001 %. Виявляють з тіоацетамідним реактивом - коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталону.

Речовини, що окиснюються. Виявляють кислотою сірчаної розведеної і розчином калію перманганату, розчин має залишатися слабо-рожевим.

Хлориди. Досліджують кислотою азотної розведеної і розчину срібла нітрату, протягом 15 хв не має бути видимих змін розчину.

Сульфати. Виявляють кислотою хлористоводневою розведеної і розчином барію хлориду, протягом 1 год не має бути видимих змін розчину.

Амонію солі. Не більше 0,00002 %. Виявляють розчином калію тетраїодомеркурату лужного (р-в Несслера), через 5 хв забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона. Опалесценція випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за опалесценцію еталону.

Кальцій і магній. Виявляють додаючи 2 мл аміачного буферного розчину рН 10, 0,50 мг протравного чорного індикаторної суміші і 0,5мл розчину натрію едетату, з'являється слабо-синє забарвлення.

Зберігають протягом 3 днів.

3. Встановити наявність сторонніх речовин (домішок солей амонію) у досліджуваних зразках.

Визначити наявність солей амонію проводять: у пробірку поміщаємо 10 мл досліджуваного зразка води очищеної і іншу – еталонного розчину і паралельно до пробірок додаємо по 3 краплі розчину калію гідроксиду і по 3 краплі розчину реактиву Несслера – спостерігаємо утворення жовто-оранжевої опалесценції досліджуваного розчину, яка не перевищує опалесценцію еталонного розчину.

4. Визначити кількісний вміст діючих речовин за допомогою хімічних або фізико-хімічних методів.

Для аналізу кількісного аналізу одержано:

Розчин натрію гідрокарбонату

Методика кількісного визначення: 2 мл досліджуваного розчину поміщаємо в колбу ємністю 50 мл, додаємо 2 краплі індикатору метиленового оранжевого

Методичні матеріали для студентів

Перелік лікарських засобів

Лікарські засоби неорганічної природи

Кислота хлористоводнева, натрію та калію хлориди, натрію та калію броміди, йод, розчини йоду спиртові 5% та 10%, калію йодиди, вода очищена, розчин водню пероксиду, натрію тіосульфат, розчин аміаку, натрію нітрит, вісмуту нітрат основний, вугілля активоване, кислота боратна, натрію тетраборат, алюмінію гідроксид, магнію оксид важкий, магнію карбонат легкий, магнію карбонат важкий, магнію сульфат, кальцію хлорид дигідрат, кальцію хлорид гексагідрат, цинку оксид, цинку сульфат гептагідрат, міді сульфат гептагідрат, срібла нітрат, заліза (II) сульфат гептагідрат, калію перманганат

Лікарські засоби аліфатичної природи

Спирт етиловий, гліцерин, розчин формальдегіду, кислота аскорбінова, кислота пантотенова, кислота пангамова, кальцію пантотенат, кальцію пангамат, кальцію глюконат, натрію цитрат, кальцію лактат пентагідрат, гліцерину тринітрату розчин, ериніт, кислота глутамінова, метіонін, цистеїн, ацетилцистеїн, натрію едетат, тетацин-кальцій. ментол, валідол, терпінгідрат. камфора, бромкамфора, кислота сульфокамфорна, сульфокамфокаїн

Лікарські засоби ароматичної природи

Резорцин, тимол, вікасол, кислота бензоатна, натрію бензоат, кислота саліцилатна, натрію саліцилат, кислота ацетилсаліцилатна, саліциламід, трийодтиронін, тиреоїдин, парацетамол, тримекаїн, бромгексину гідрохлорид, амброксолу гідрохлорид, натрію диклофенак, бензокаїн (анестезин), прокаїну гідрохлорид (новокаїн), дикаїн, новокаїнамід, натрію пара-аміносаліцилат, бепаск, хлорамін, сульфаніламід (стрептоцид), сульфацетамід натрію (сульфацил-натрій), уросульфан, сульгін, норсульфазол, норсульфазол-натрій, етазол, етазол-натрій, фталазол, сульфазин, сульфадимезин, сульфадиметоксин, тетрациклін

Лікарські засоби з групи стероїдних гормонів

Тестостеронпропіонат, тестенат, метилтестостерон, медротестеронпропіонат, ципротеронацетат, фінастерид, флютамід, естрон, етинілестрадіол, естрацит, синестрол, хлортріанізен, фосфестрол, прогестерон, оксипрогестеронкапронат, прегнін, норколут, алілестренол, нон-овлон, овідон, ригевідон, гестоноронкапроат, медроксипрогестеронацетат, дезоксикортикостеронацетат, спіронолактон, кортизонацетат, гідрокорти-зонацетат, натрію гідрокортизон-21-сукцинат, перднізолон, метилперднізолон, натрію метилперднізолон-21-сукцинат, дексаметазон, динатрію дексаметазон-21-фосфат, тріамцинолон, тріамцинолонацетонід

Лікарські засоби з групи пеніцилінів і цефалоспоринів

Бензилпеніциліну натрійна, калійна і новокаїнова солі, феноксиметилпеніцилін, біциліни-1,5, натрійні солі оксациліну, ампіциліну,

карбеніциліну, карфецилін, амоксиклав, сультаміцин, цефалоридин, цефазолін, цефалексин, цефалотин-натрій, цефаклор, цефотаксим, цефметазол,

Лікарські засоби з групи цукрі, серцевих глікозидів

Глюкоза безводна, лактози моногідрат, сахароза; дигоксин, дигітоксин, строфантин К

Лікарські засоби гетероциклічної структури

Адроксон, індометацин, фізостигміну саліцилат, резерпін, оксодолін, ерготаміну гідротартрат, ергометрину малеат, метилергометрину гідротартрат, пілокарпіну гідрохлорид, етимізол, клонідину гідрохлорид, метронідазол, клотримазол, міконазол, мікозолон, левамізол, дибазол, мебендазол, сиднофен, сиднокарб, сиднофарм, метамізолу натрійна сіль, феназон, нікотинамід, діетиламід кислоти нікотинатної, нікодин, піридоксину гідрохлорид, піридоксальфосфат, піридитол, пармідин, ніфедипін, ізоніазид, фтивазид, просидол, імодіум, кетотифен, бісакодил, атропіну сульфат, тропацин, тропafen, нітроксолін, норфлоксацин, ципрофлоксацин, папаверину гідрохлорид, но-шпа, ацеклідін, оксилідін, фенкарол, морфіну гідрохлорид, налорфін, нальбуфін, кодеїн, кодеїну фосфат, етилморфіну гідрохлорид

Налоксон, фенобарбітал, гексенал, бензонал, барбітал, естимал, естимал-натрій, азидотимідин, ідоксуридин, тіаміну хлорид і бромід, кокарбоксілаза, рибофлавін, кофеїн, кофеїн-натрію бензоат, теобромін, пентоксифілін, теофілін, еуфілін, дипрофілін, ксантинолу нікотинат, аденозинтрифосфатна кислота, рибоксин, ацикловір, ганцикловір, цинаризин, предуктал, фоліатна кислота, метотрексат, хлордіазепоксид, діазепам, мезапам, оксазепам, нітразепам, феназепам.

Фурацилін, фуразолідон, фурадонін, фурагін, фурагін розчинний, фуросемід, токоферолацетат, рутин, кварцетин, троксевазин, хлорпромазину і промазину гідрохлориди, левомепромазин, алімемазин, піпольфен, динезин, прохлорперазину малеат, тіопроперазин, перфеназину гідрохлорид, метофеназат, тіетилперазин, периціазин, тіоридазин, трифлюорперазину гідрохлорид, флюфеназину гідрохлорид, флюфеназиндеканоат, фторацизин, етмозин, нонахлазин, піроксикам, гіпотіазид, ноотропіл, повідон, повідон-йод, гемодез, неогемодез, ентеродез, тавегіл, оксикобаламін, кобамамід, каптоприл, еналаприл, престаріум, лізиноприл

Перелік лікарських форм

1) Rp.: Metronidazoli 0,25

D. t. d. N 10 in tab.

S. По 1таблетці 2 рази в день.

2) Rp.: Atropini sulfatis 0,0003

Sacchari 0,3

D.t.d.N 6

S. По 1 порошку 3 рази на день.

- 3) Rp.: Glucosi
Acidi borici
Streptocidi ana 1,0
D.S. Для вдувань.
- 4) Rp.: Tabulettas«Ascorutinum » N 10
D.S. Приймати по 1 - 2 таблетки, 2 - 3 рази на добу.
- 5) Rp.: Sol. Sulfacyli-natrii 30% - 10ml
D.S. Очні краплі; по 1-2 краплі 3 рази в день
- 6) Rp.: Sol. Novocaini 5% - 5ml
D.t.d.N 5 in ampul.
S. Для спінальної анестезії.
- 7) Rp: Analgini 0,5
D. t. d. N 10 in tab.
S. По 1 таблетці 3 рази в день після їжі.
- 8) Rp: Validoli 0,06
D. t. d. N 10 in tab.
S. По 1 таблетці 2-3 рази в день (тримати під язиком до повного розчинення).
- 9) Rp: Acidi acetylsalicylici 0,5
D. t. d. N 10 in tab.
S. По 1 таблетці 3 рази в день після їжі, запити водою.
- 10) Rp.: Glycerini 25,0
D.S. Змащувати ороговілі ділянки шкіри.
- 11) Rp.: Sol. Acidi salicylici spirituosae 1% - 40 ml
D.S. Зовнішньо. Для протирання шкіри.
- 12) Rp.: Sol. Glucosi 40% -20 ml
D.t.d.N10 in ampul.
S. Для внутрішньовенного введення (вводити повільно).
- 13) Rp.: Phthalozoli 0,5
D.t.d. N 10 in tab.
S. Приймати по 1 таблетці, 2 рази на день.

- 14) Rp.: Furacilini 0,1
D.t.d. N 10 in tab.
S. Для промивання ран.
- 15) Rp.: Furadonini 0,05 (0,1)
D.t.d. N 20 in tab.
S. Приймати по 1 таблетці, 4 рази на день.
- 16) Rp.: Piracetami 0,4
D.t.d. N 50 in caps.
S. Приймати по 2 капсули, 4 рази на день після їжі.
- 17) Rp.: Sol. Dibazoli 0,5%
D.t.d. N 10 in ampul.
S. Для внутрішньовенних введень.
- 18) Rp.: Sol. Natrii chloride isotonica 0,9% pro injectionibus
D.t.d. N 10 in ampul.
S. Для внутрішньовенних введень.
- 19) Rp.: Sol. Iodi spirituosa 5%
D.S. Для обробки слизових оболонок.
- 20) Rp.: Acidi borici 20,0
D.S. По 1 чайній ложці на стакан води (для полоскання).
- 21) Rp.: Calcii gluconatis 0,5
D.t.d. N 10 in tab.
S. Приймати по 1 таблетці 3 рази на день після їжі.
- 22) Rp.: Paracetamoli 0,325
D. t. d. N 6 in tab.
S. По 1 таблетці 3 рази в день після їжі, запити водою.
- 23) Rp.: Acidi ascorbinici 1,0
Glucosi 5,0
D.t.d. N 10
D.S. По 1 порошку 3 рази на день.
- 24) Rp.: Calcii carbonates
Bismuthi subnitratii ana 0,25
D.t.d. N № 6
S. По 1 порошку 3 рази на день.

- 25) Rp.: Thiamini bromidi
Riboflavini ana 0,01
Acidi ascorbinici 0,1
Calcii gluconatis 0,2
D.t.d.N 6
S. По 1 порошку 3 рази на день.
- 26) Rp.: Natrii hydrocarbonatis 1
Natrii tetraboratis 1,5
D.S. По 1 чайній ложці на склянку води для полоскання горла.
- 27) Rp.: Sol. Natrii chloridi 0,9% 5 ml
D.t.d.N 10 in amp.
S. Вводити внутрішньом'язево по 5 мл.
- 28) Rp.: Coffeini 0,1
Sacchari 0,2
D.t.d.N 10
S. По 1 порошку 3 рази на день.
- 29) Rp.: Natrii sulfatis 20,0
D.S. Розчинити в 1/4 склянки води, випити, запиваючи 1 склянкою води.
- 30) Rp.: Dermatoli 5,0
Talci 20,0
D.S. Присипка.
- 31) Rp.: Coffeini 0,1
Sacchari 0,2
D.t.d.N 10
S. По 1 порошку 3 рази на день.
- 32) Rp.: Sol. Glucosi 5% - 200 ml
D.S. Для внутрішньовенних введеннь.
- 33) Rp.: Mentholi 0,02
Analgini 0,2
Sacchari 0.15
D.t.d.N 6
S. По 1 порошку 3 рази на день.

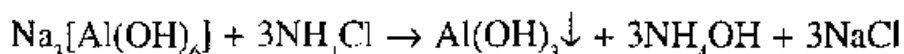
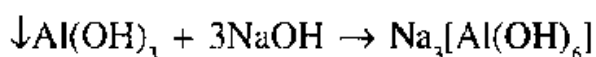
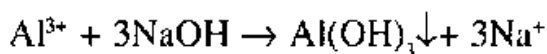
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ІОНІВ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП

АЛКАЛОЇДИ

Декілька міліграмів або зазначену в окремій статті кількість випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл води, додають кислоту хлористоводневу розведену і до кислої реакції розчину, потім 1 мл розчину калію йодвісмутату; відразу утворюється оранжево-червоний осад.

АЛЮМІНІЙ

Близько 15 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води. До одержаного розчину або 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають близько 0,5 мл кислоти хлористоводневої розведеної і близько 0,5 мл реактиву тіоацетаміду; осад не утворюється. Потім додають краплями розчин натрію гідроксиду розведений; утворюється гелеподібний білий осад, який розчиняється при наступному додаванні розчину натрію гідроксиду розведеного. До одержаного розчину поступово додають розчин амонію хлориду; знову утворюється гелеподібний білий осад.

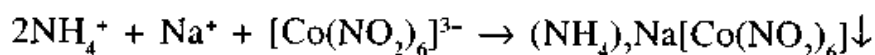


АМІНИ АРОМАТИЧНІ ПЕРВИННІ

Випробовуваний розчин, зазначений в окремій статті, підкислюють кислотою хлористоводневою розведеною, додають 0,2 мл розчину натрію нітриту і через 1-2 хв додають 1 мл розчину β-нафтолу; з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого самого кольору.

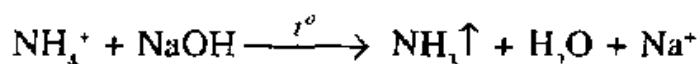
АМОНІЮ СОЛІ

До випробовуваного розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,2 г магнію оксиду. Крізь рідину пропускають струмінь повітря і газ, що виходить, спрямовують у суміш 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і 0,05 мл розчину метилового червоного; забарвлення індикатора переходить у жовте. Потім додають 1 мл свіжоприготованого розчину 100 г/л натрію кобальтинітриту; утворюється жовтий осад.



АМОНІЮ СОЛІ Й СОЛІ ЛЕТКИХ ОСНОВ

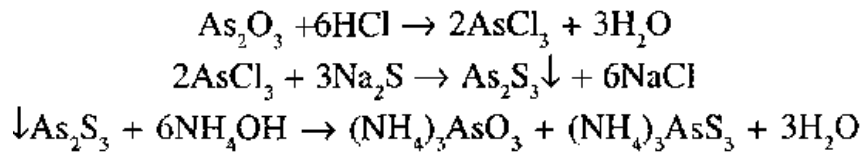
Близько 20 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного. При нагріванні розчину виділяються пари, які виявляються за запахом і лужною реакцією.



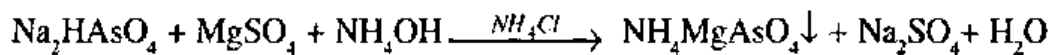
АРСЕН

а) 5 мл випробовуваного розчину нагрівають на водяній бані з рівним об'ємом реактиву гіпофосфіту; утворюється коричневий осад.

б) Арсен(III) (арсеніти). До 0,3 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію в кількості, еквівалентній близько 30 мг арсеніт-іона, додають 0,5 мл кислоти хлористоводневої розведеної і 0,1 мл розчину натрію сульфіді; утворюється жовтий осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій концентрованій, розчинний у розчині аміаку .



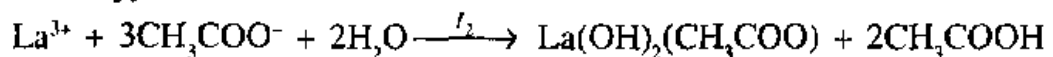
в) Арсен (V) (арсенати). До 0,3 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію в кількості, еквівалентній близько 1 мг арсенат-іона, додають по 1 мл розчину 100 г/л амонію хлориду, розчину аміаку і розчину 100 г/л магнію сульфату; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведеної (відмінність від арсенітів).



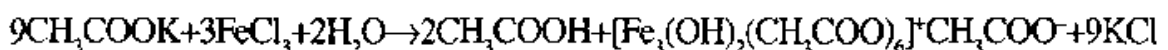
АЦЕТАТИ

а) Випробовувану субстанцію нагрівають з рівною кількістю кислоти шавлевої; виділяється кислота оцтова, яка виявляється за запахом і кислою реакцією.

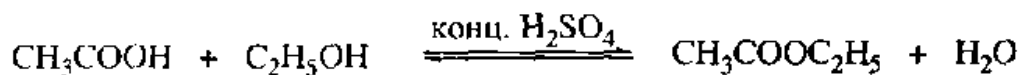
б) Близько 30 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 3 мл води. До одержаного розчину або до 3 мл розчину, зазначеного в окремій статті, послідовно додають 0,25 мл розчину лантану нітрату, 0,1 мл 0,05 М розчину йоду і 0,05 мл розчину аміаку розведеного. Суміш обережно нагрівають до кипіння; протягом декількох хвилин утворюється синій осад або з'являється сине забарвлення.



в) До 2 мл нейтрального розчину, що містить випробовувану субстанцію в кількості, еквівалентній близько 20-60 мг ацетат-іона (CH_3COO^-), додають 0,2 мл розчину 30 г/л заліза(III) хлориду; з'являється червоно-буре забарвлення, яке зникає при додаванні кислот мінеральних розведених.



г) 2 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію в кількості, еквівалентній близько 20-60 мг ацетат-іона (CH_3COO^-), нагрівають з рівною кількістю кислоти сірчаної концентрованої і 0,5 мл 96 % спирту; утворюється етилацетат, який виявляється за запахом.

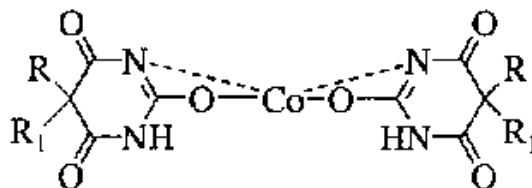


АЦЕТИЛ

Близько 15 мг або зазначену в окремій статті кількість випробовуваної субстанції поміщають у пробірку завдовжки близько 180 мм і зовнішнім діаметром 18 мм і додають 0,15 мл кислоти фосфорної. Пробірку закривають пробкою, крізь яку пропущено невеличку пробірку завдовжки близько 100 мм і зовнішнім діаметром 10 мм, яка містить воду і виконує роль холодильника. На зовнішню поверхню меншої пробірки поміщають і краплю розчину лантану нітрату. Якщо субстанція відносно легко гідролізується, пристрій поміщають на 5 хв у водяну баню, потім виймають меншу пробірку. Для субстанцій, які важко гідролізуються, суміш повільно нагрівають на відкритому полум'ї до кипіння. Краплю знімають, змішують на фарфоровій пластинці з 0,05 мл 0.01 М розчину йоду. На край краплі наносять 0,05 мл розчину аміаку розведеного; через 1 -2 хв у місці з'єднання двох крапель з'являється синє забарвлення, яке посилюється і зберігається протягом короткого проміжку часу.

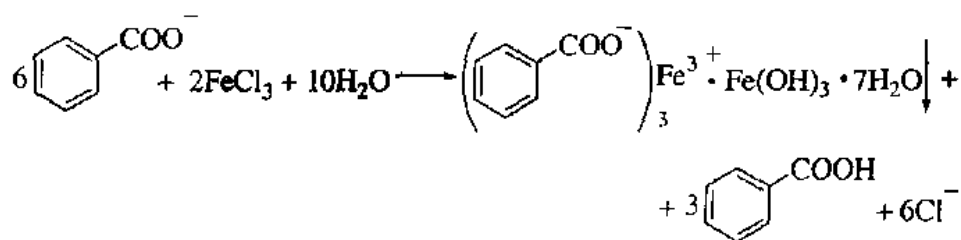
БАРБИТУРАТИ (ЗА ВИНЯТКОМ N-ЗАМІЩЕНИХ)

Близько 5 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 3 мл метанолу, додають 0,1 мл розчину, що містить 100 г/л кобальту нітрату і 100 г/л кальцію хлориду, перемішують і додають при струшуванні 0,1 мл розчину натрію гідроксиду розведеного; з'являється фіолетово-синє забарвлення і утворюється осад.



БЕНЗОАТИ

а) До 1 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,5 мл розчину заліза(III) хлориду; утворюється блідо-жовтий осад, розчинний в ефірі.



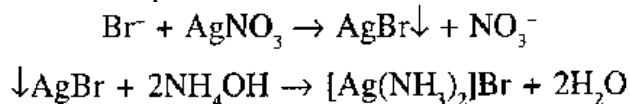
б) 0,2 г випробовуваної субстанції, якщо необхідно, здрібненої, поміщають у пробірку, змочують 0,2 мл або 0,3 мл кислоти сірчаної, обережно нагрівають дно пробірки; на внутрішніх стінках пробірки з'являється білий наліт.

с) 0,5 г випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл води. До одержаного розчину або до 10 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,5 мл кислоти хлористоводневої; утворюється осад, який після перекристалізації з теплої води і висушування у вакуумі має температуру плавлення від 120 °С до 124 °С.



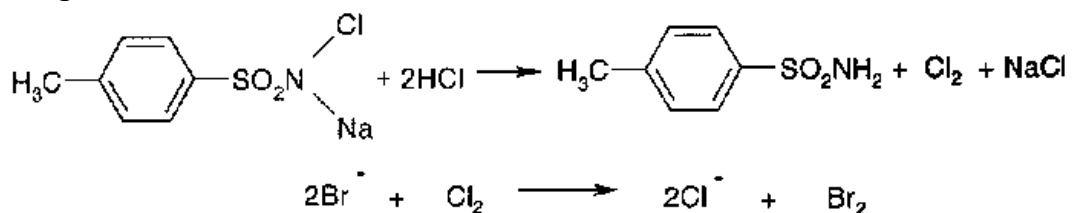
БРОМІДИ

а) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 3 мг бромід-іона (Br^-), розчиняють у 2 мл води. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, підкислюють кислотою азотною розведеною, додають 0,4 мл розчину срібла нітрату, перемішують і відстоюють; утворюється світло-жовтий сирнистий осад. Осад відокремлюють центрифугуванням і промивають трьома порціями води по 1 мл кожна. Ці операції проводять швидко у захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була уповні прозорою. Одержаний осад суспендують у 2 мл води і додають 1,5 мл розчину аміаку; осад повільно розчиняється.



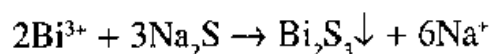
б) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 5 мг бромід-іона (Br^-), або кількість субстанції, зазначену в окремій статті, поміщають у невелику пробірку, додають 0,25 мл води, близько 75 мг свинцю (IV) оксиду, 0,25 мл кислоти оцтової і обережно струшують. Верхню внутрішню частину пробірки висушують за допомогою фільтрувального паперу і залишають на 5 хв. Смужку фільтрувального паперу необхідного розміру імпрегнують, уміщуючи її край у краплю розчину фуксину знебарвленого і негайно поміщають імпрегновану частину в пробірку. Протягом 10 с біля нижнього краю фільтрувального паперу з'являється фіолетове забарвлення, яке чітко відрізняється від червоного забарвлення фуксину, що спостерігається у верхній імпрегнованій частині смужки паперу.

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



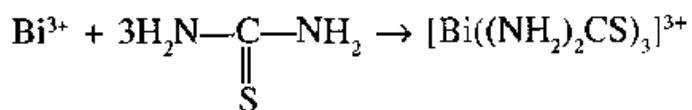
ВІСМУТ

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



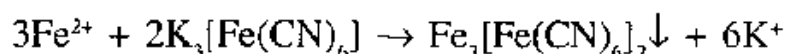
б) Близько 45 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл кислоти азотної розведеної. Одержаний розчин або 10 мл розчину, зазначеного в окремій статті, кип'ятять протягом 1 хв, охолоджують і, якщо необхідно, фільтрують. До 5 мл

одержаного розчину додають 2 мл розчину 100 г/л тіосечовини; з'являється жовтувато-оранжеве забарвлення або утворюється оранжевий осад. Потім додають 4 мл розчину 25 г/л натрію фториду; розчин не знебарвлюється протягом 30 хв.

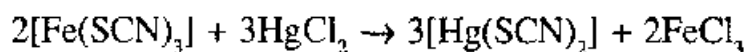
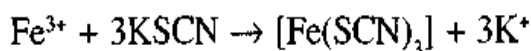


ЗАЛІЗО

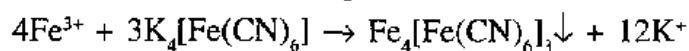
а) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 10 мг заліза-іона (Fe^{2+}), розчиняють в 1 мл води. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл розчину калію феріціаніду; утворюється синій осад, нерозчинний при додаванні кислоти хлористоводневої розведеної.



б) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 1 мг заліза-іона (Fe^{3+}), розчиняють у 30 мл води. До одержаного розчину або до 3 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної і 1 мл розчину калію тіоціанату; з'являється червоне забарвлення. Відбирають дві порції одержаного розчину по 1 мл кожна. До однієї порції додають 5 мл спирту ізоамілового або 5 мл ефіру, струшують і залишають до розшарування; органічний шар набуває рожевого забарвлення. До другої порції додають 2 мл розчину ртуті (II) хлориду; червоне забарвлення розчину зникає.

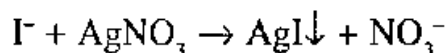


в) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну не менше 1 мг заліза-іона (Fe^{3+}), розчиняють у 1 мл води. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл розчину калію фероціаніду; утворюється синій осад, який не розчиняється при додаванні 5 мл кислоти хлористоводневої розведеної.

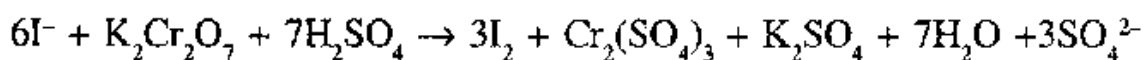


ЙОДИДИ

а) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 4 мг йодид-іона (I^-), розчиняють у 2 мл води. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, підкислюють кислотою азотною розведеною, додають 0,4 мл розчину срібла нітрату, перемішують і відстоюють до утворення світло-жовтого сирнистого осаду. Осад відокремлюють центрифугуванням і промивають трьома порціями води по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була уповні прозорою. Осад суспендують у 2 мл води і додають 1,5 мл аміаку; осад не розчиняється.

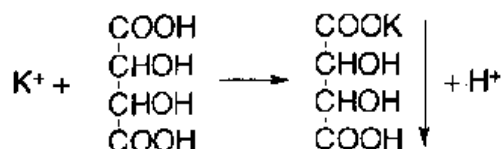


б) До 0,2 мл розчину випробовуваної субстанції, що містить близько 5 мг йодид-іона (I⁻) в 1 мл, або до 0,2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,5 мл кислоти сірчаної розведеної, 0,1 мл розчину калію діхромату, 2 мл води, 2 мл хлороформу, струшують протягом кількох секунд і залишають до розшарування; хлороформний шар набуває фіолетового або фіолетово-червоного забарвлення.

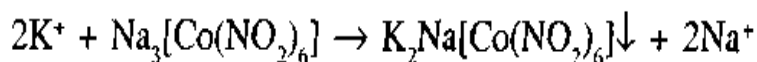


КАЛІЙ

а) 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл розчину натрію карбонату і нагрівають; осад не утворюється. До гарячого розчину додають 0,05 мл розчину натрію сульфідру; осад не утворюється. Розчин охолоджують у льодяній воді, додають 2 мл розчину 150 г/л кислоти винної і відстоюють; утворюється білий кристалічний осад.



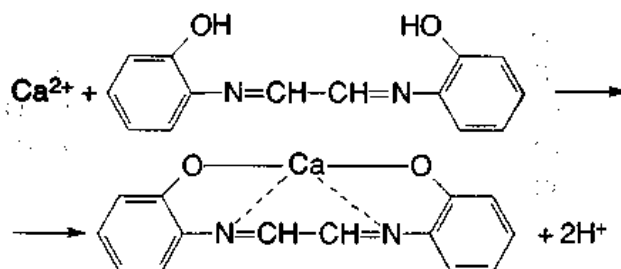
б) Близько 40 мг випробовуваної субстанції розчиняють в 1 мл води. До одержаного розчину або до 1 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл кислоти оцтової розведеної і 1 мл свіжоприготованого розчину 100 г/л натрію кобальтинітритру; відразу утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад.



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

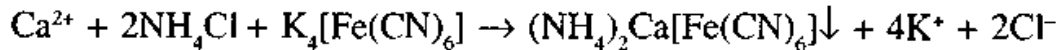
КАЛЬЦІЙ

а) До 0,2 мл нейтрального розчину, що містить випробовувану субстанцію в кількості, еквівалентній близько 0,2 мг кальцій-іона (Ca²⁺) в 1 мл, або до 0,2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,5 мл розчину 2 г/л гліоксальгідроксіанілу у спирті, 0,2 мл розчину натрію гідроксиду розведеного і 0,2 мл розчину натрію карбонату. Суміш струшують з 1 мл або 2 мл хлороформу і додають від 1 мл до 2 мл води; хлороформний шар набуває червоного забарвлення.

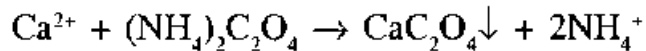


б) Близько 20 мг або зазначену в окремій статті кількість випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл кислоти оцтової. До одержаного розчину додають

0,5 мл розчину калію фероціаніду; розчин залишається прозорим. До розчину додають близько 50 мг амонію хлориду; утворюється білий кристалічний осад.



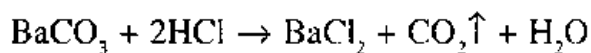
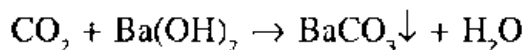
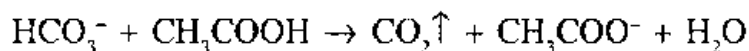
с) До 1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості 2-20 мг кальцій-іона (Ca^{2+}), додають 1 мл розчину 40 г/л амонію оксалату; утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті оцтової розведений і розчинний у розведених мінеральних кислотах.



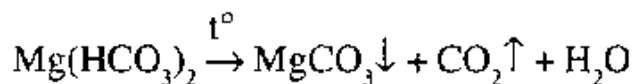
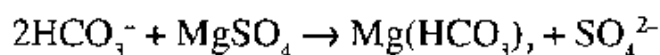
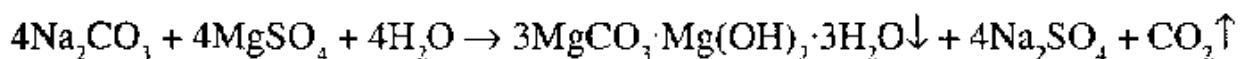
д) Сіль кальцію, змочена кислотою хлористоводневою і внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його в оранжево-червоний колір.

КАРБОНАТИ Й ГІДРОКАРБОНАТИ

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



б) 0,2 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води. До одержаного розчину додають 0,5 мл насиченого розчину магнію сульфату; утворюється білий осад (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких утворюють осад лише при кип'ятінні суміші).



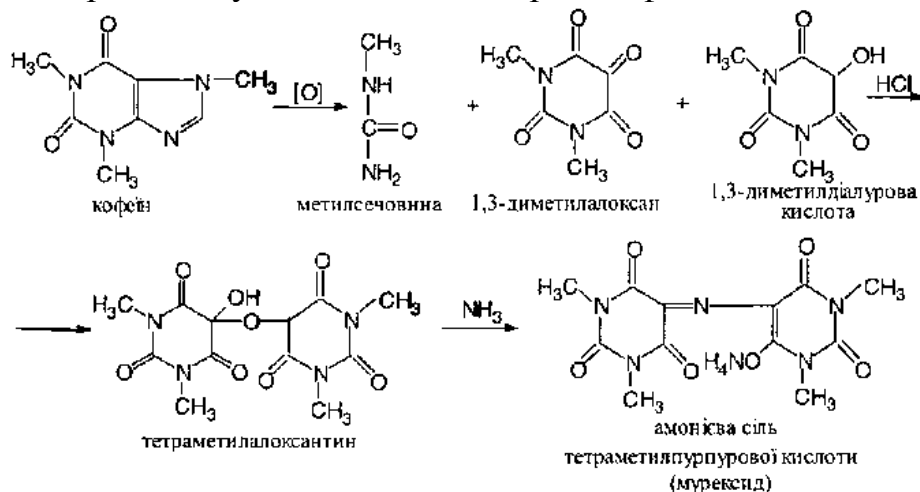
Примітка. Для одержання насиченого розчину магнію сульфату до 100 г магнію сульфату додають 100 мл води і залишають на 24 год при частому збовтуванні. Розчин фільтрують.

с) 0,2 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води. До одержаного розчину додають 0,05 мл розчину фенолфталеїну; з'являється червоне

забарвлення (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких залишаються безбарвними).

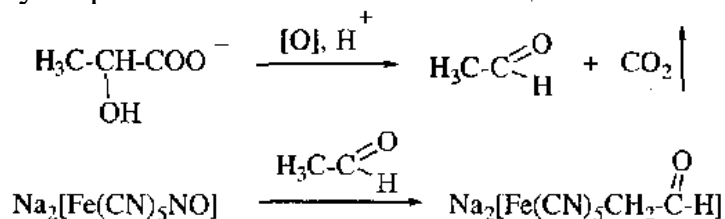
КСАНТИНИ

До кількох міліграмів або до зазначеної в окремій статті кількості випробовуваної субстанції додають 0,1 мл розчину водню пероксиду концентрованого, 0,3 мл кислоти хлористоводневої розведеної і упарюють на водяній бані до одержання сухого жовтувато-червоного залишку. До залишку додають 0,1 мл аміаку розведеного; колір залишку змінюється на червоно-фіолетовий.



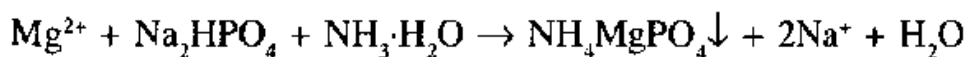
ЛАКТАТИ

Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 5 мг кислоти молочної, розчиняють у 5 мл води. До одержаного розчину або до 5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл бромної води, 0,5 мл кислоти сірчаної розведеної і нагрівають на водяній бані, періодично перемішуючи скляною паличкою до знебарвлювання розчину. До розчину додають 4 г амонію сульфату і перемішують, додають краплями, не перемішуючи, 0,2 мл розчину 100 г/л натрію нітропрусиду у кислоті сірчаній розведеної, обережно додають, також не перемішуючи, 1 мл розчину аміаку концентрованого і відстоюють протягом 30 хв; на межі двох рідин утворюється темно-зелене кільце.



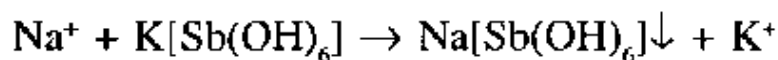
МАГНІЙ

Близько 15 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл розчину аміаку розведеного; утворюється білий осад, що розчиняється при додаванні 1 мл розчину амонію хлориду. До одержаного розчину додають 1 мл розчину динатрію гідрофосфату; утворюється білий кристалічний осад.

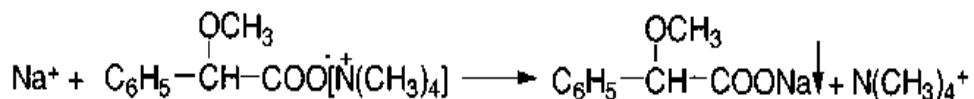


НАТРІЙ

а) 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють у 2 мл води. До одержаного розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 2 мл розчину 150 г/л калію карбонату і нагрівають до кипіння; осад не утворюється. До розчину додають 4 мл розчину калію піроантимонату і нагрівають до кипіння, потім охолоджують у льодяній воді і, якщо необхідно, потирають внутрішні стінки пробірки скляною паличкою; утворюється густий осад білого кольору.



б) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг натрій-іона (Na^+), розчиняють у 0,5 мл води. До одержаного розчину або до 0,5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1,5 мл метоксифенілоцтової кислоти реактиву, охолоджують у льодяній воді протягом 30 хв; утворюється об'ємний білий кристалічний осад. Суміш поміщають у воду при температурі 20 °С і перемішують протягом 5 хв; осад не зникає. До суміші додають 1 мл розчину аміаку розведеного; осад цілком розчиняється. До одержаного розчину додають 1 мл розчину амонію карбонату; осад не утворюється.



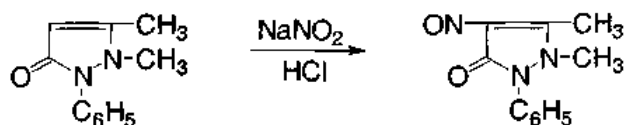
с) Сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

НІТРАТИ

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

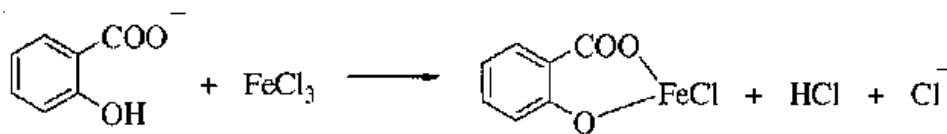
б) Нітрати. Розчин, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній близько 2 мг нітрат-іона (NO_3^-), не знебарвлює розчин 1 г/л калію перманганату, підкислений кислотою сірчаною розведеною (відмінність від нітритів).

с) Нітрити. Кілька кристалів антипірину розчиняють у фарфоровій чашці в 0,1 мл кислоти хлористоводневої розведеної, додають 0,1 мл розчину, що містить близько 1 мг нітрит-іона (NO_2^-); з'являється зелене забарвлення (відмінність від нітратів).



САЛЩИЛАТИ

а) До 1 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,5 мл розчину заліза (III) хлориду; з'являється фіолетове забарвлення, яке не зникає після додавання 0,1 мл кислоти оцтової.

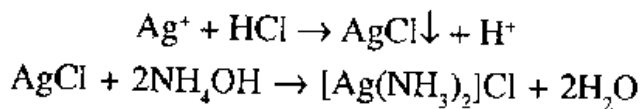


б) 0,5 г випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл води. До одержаного розчину або до 10 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,5 мл кислоти хлористоводневої. Одержаний осад після перекристалізації з гарячої води і висушений у вакуумі має температуру плавлення від 156 °С до 161 °С.



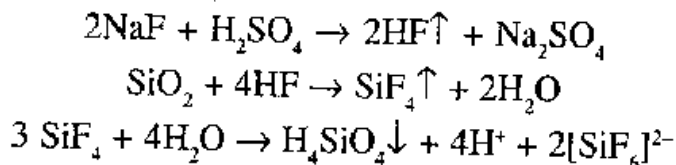
СРІБЛО

Близько 10 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 10 мл води. До одержаного розчину або до 10 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,3 мл кислоти хлористоводневої; утворюється білий сирнистий осад, який розчиняється при додаванні 3 мл розчину аміаку розведеного.



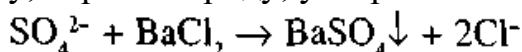
СИЛКАТИ

Кількість випробовуваної субстанції, зазначену в окремій статті, змішують у свинцевому або платиновому тиглі за допомогою мідного дроту із близько 10 мг натрію фториду і декількома краплями кислоти сірчаної до утворення суспензії. Тигель накривають тонкою прозорою пластиковою пластинкою з висячою краплею води і обережно нагрівають; через короткий проміжок часу навколо краплі води з'являється біле кільце.



СУЛЬФАТИ

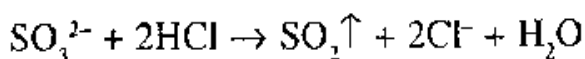
а) Близько 45 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл води. До одержаного розчину або до 5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної і 1 мл розчину, барію хлориду; утворюється білий осад.



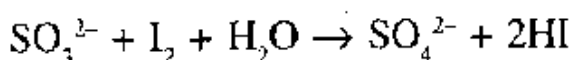
б) До суспензії, одержаної в результаті реакції (а), додають 0,1 мл 0,05 М розчину йоду; жовте забарвлення йоду не зникає (відмінність від сульфідів і дитіонітів), але знебарвлюється при додаванні краплями розчину олова хлориду (відмінність від йодатів). Суміш кип'ятять; осад не знебарвлюється (відмінність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

СУЛЬФІТИ

а) До 2 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній 10-30 мг сульфід-іона (SO_3^{2-}), додають 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної і струшують; поступово виділяється сірчистий газ, що виявляється за характерним різким запахом.



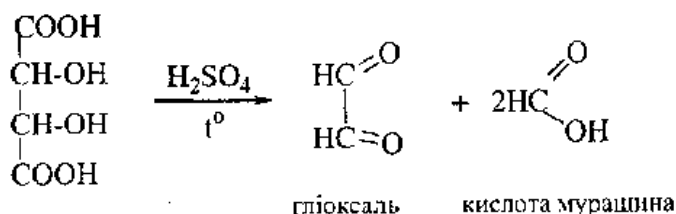
б) До зазначеного в окремій статті розчину, що містить сульфід-іон (SO_3^{2-}), додають 0,1 мл 0,05 М розчину йоду; реактив знебарвлюється.

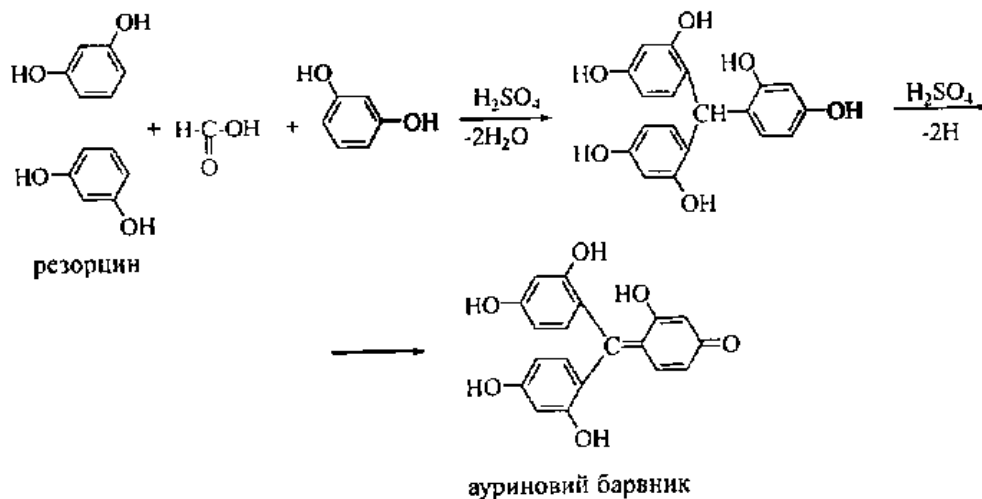


ТАРТРАТИ

а) Близько 15 мг випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл води. До одержаного розчину або до 5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,05 мл розчину 10 г/л заліза (II) сульфату і 0,05 мл розчину водню пероксиду розведеного; з'являється нестійке жовте забарвлення. Після знебарвлення розчину до нього додають краплями розчин натрію гідроксиду розведений; з'являється інтенсивне синє забарвлення.

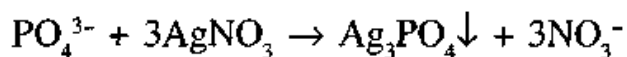
б) До 0,1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію, у кількості еквівалентній близько 15 мг/мл кислоти винної, або до 0,1 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,1 мл розчину 100 г/л калію броміду, 0,1 мл розчину 20 г/л резорцину, 3 мл кислоти сірчаної і нагрівають на водяній бані від 5 хв до 10 хв; з'являється темно-синє забарвлення. Розчин охолоджують і вливають у воду; забарвлення розчину змінюється на червоне.



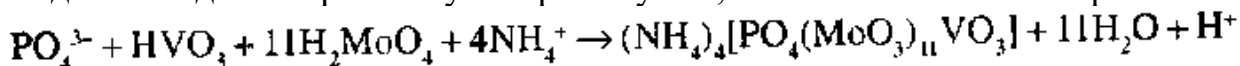


ФОСФАТИ (ОРТОФОСФАТИ)

а) До 5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, якщо необхідно, нейтралізованого, додають 5 мл розчину срібла нітрату; утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється при додаванні розчину аміаку.

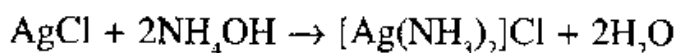
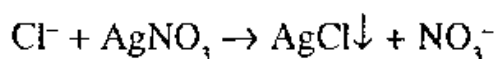


б) До 1 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 2 мл молібденованадієвого реактиву і перемішують; з'являється жовте забарвлення.



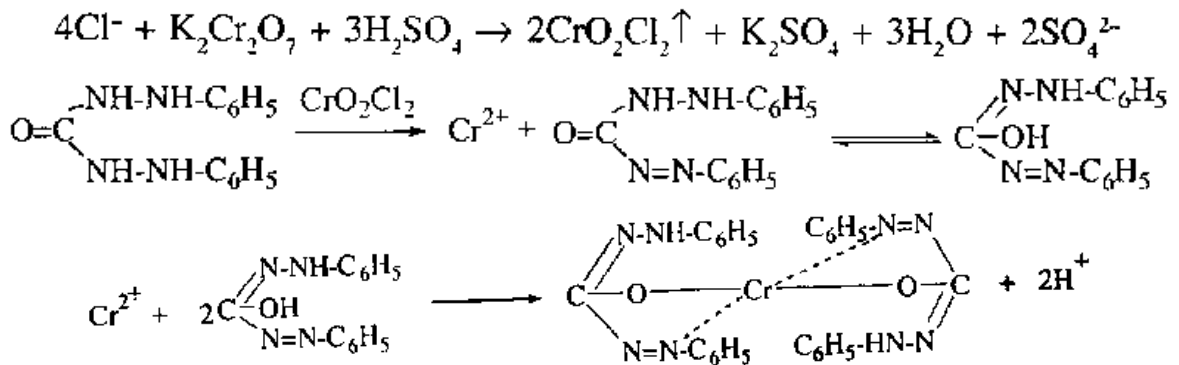
ХЛОРИДИ

а) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг хлорид-іона (Cl^-), розчиняють у 2 мл води. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, підкислюють кислотою азотною розведеною, додають 0,4 мл розчину срібла нітрату, перемішують і відстоюють; утворюється білий сирнистий осад, який центрифугують і промивають трьома порціями води по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоб рідина над осадом не була уповні прозорою. Осад суспендують у 2 мл води і додають 1,5 мл розчину аміаку; осад швидко розчиняється; допускається наявність декількох крупних часток, які розчиняються повільно/



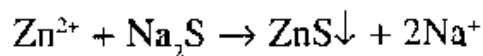
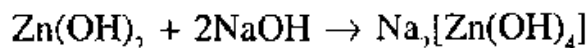
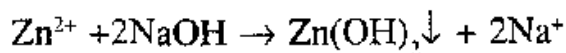
б) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 10 мг хлорид-іона (Cl^-), або кількість, зазначену в окремій статті, поміщають у пробірку, додають 0,2 г калію діхромату і 1 мл кислоти сірчаної. Біля вхідного отвору пробірки поміщають фільтрувальний папір, просякнутий 0,1 мл розчину дифенілкарбазиду

(при цьому просякнутий папір не має стикатися з калію біхроматом); папір забарвлюється у фіолетово-червоний колір.



ЦИНК

а) 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл води. До одержаного розчину або до 5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,2 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого; утворюється білий осад. Потім додають ще 2 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого; осад розчиняється. До одержаного розчину додають 10 мл розчину амонію хлориду; розчин залишається прозорим. До розчину додають 0,1 мл розчину натрію сульфіді; утворюється білий пластівчастий осад.

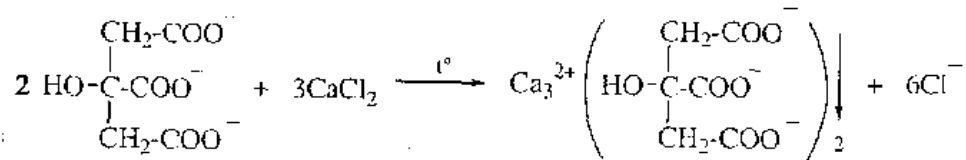


б) До 2 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній 5-20 мг цинк-іона (Zn^{2+}), додають 0,5 мл розчину калію фероціаніду; утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведений.

ЦИТРАТИ

а) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 50 мг кислоти лимонної, розчиняють у 5 мл води. До одержаного розчину або до 5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,5 мл кислоти сірчаної і 1 мл розчину калію перманганату. Розчин нагрівають до знебарвлення, додають 0,5 мл розчину 100 г/л натрію нітропрусиду в кислоті сірчаній розведений, 4 г кислоти сульфамінової. До суміші додають розчин аміаку концентрований до лужної реакції середовища, додаючи його краплями до повного розчинення кислоти сульфамінової. Додавання надлишку розчину аміаку концентрованого призводить до появи фіолетового забарвлення, яке переходить у фіолетово-синє.

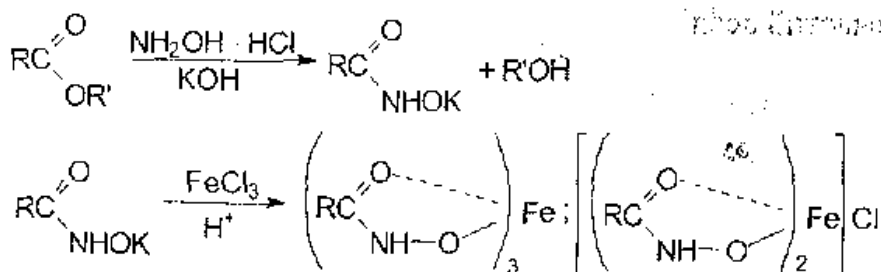
б) До 1 мл нейтрального розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості, еквівалентній 2-10 мг цитрат-іона, додають 1 мл розчину 200 г/л кальцію хлориду; розчин залишається прозорим; при кип'ятінні розчину утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведений.



с) До кількості субстанції, еквівалентній 1-2 мг цитрат-іона, додають 0,5 мл ангідриду оцтового і нагрівають; через 20-40 с з'являється червоне забарвлення.

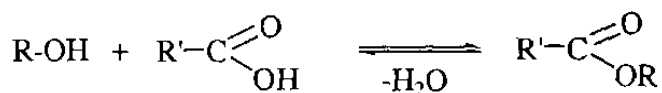
ЕФІРИ СКЛАДНІ

До близько 30 мг або до зазначеної в окремій статті кількості випробовуваної субстанції додають 0,5 мл розчину 70 г/л гідроксиламіну гідрохлориду у метанолі, 0,5 мл розчину 100 г/л калію гідроксиду в спирті, нагрівають при збовтуванні і охолоджують. Одержаний розчин підкислюють кислотою хлористоводневою розведеною, додають 0,2 мл розчину заліза(III) хлориду, розведеного у 10 разів; з'являється синювато-червоне або червоне забарвлення.

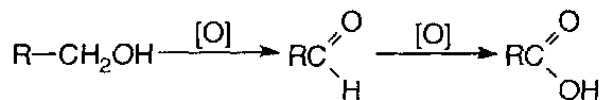


СПИРТОВИЙ ГІДРОКСИЛ

1. Реакція естерифікації. При взаємодії спирту з карбоною кислотою в присутності каталізатора (найчастіше кислоти сульфатної концентрованої) утворюється складний ефір, який ідентифікують за запахом або температурою плавлення:

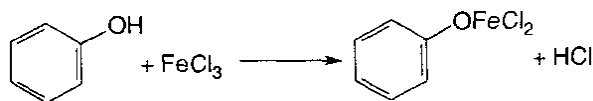


2. Реакція окиснення:



ФЕНОЛЬНИЙ ГІДРОКСИЛ

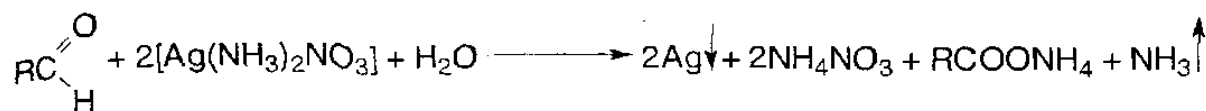
1. Утворення комплексних сполук із солями важких металів (зазвичай із солями заліза (III)). Будова та забарвлення комплексів різні і залежать від кількості і положення в молекулі фенольних гідроксилів та інших функціональних груп:



2. Реакція етерифікації (аналогічно спиртовому гідроксилу).

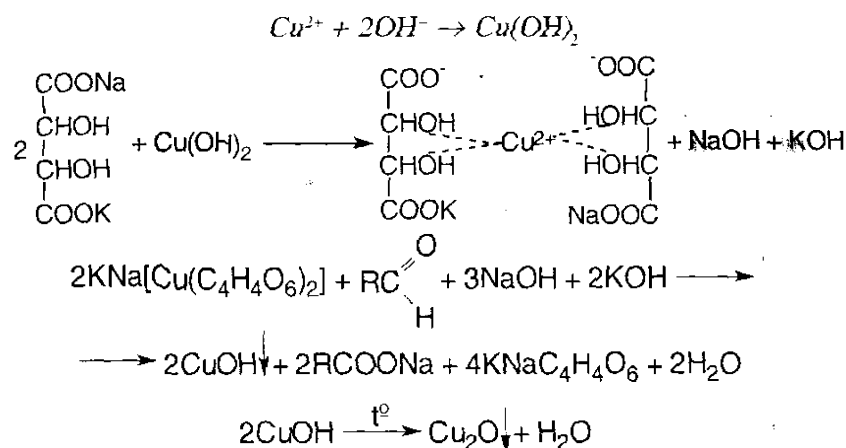
3. Реакції заміщення в бензольному кільці:

а) бромовання - при взаємодії з бромною водою утворюється білий осад:



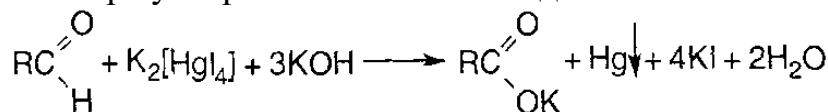
Утворюється сірий осад або наліт металічного аргентуму на стінках пробірки. Реакцію дають усі альдегіди:

б) з мідно-тарtratним реактивом (реактивом Фелінга). Реакцію дають алифатичні альдегіди:



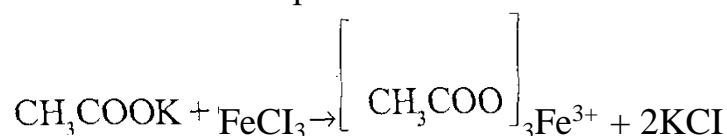
При нагріванні утворюється червоний осад. Реакція часто використовується в аналізі вуглеводів;

г) з реактивом Несслера утворюється темний осад:



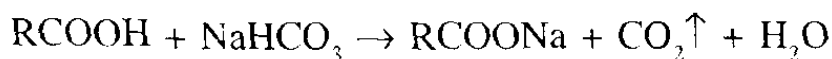
КАРБОКСИЛЬНА ГРУПА

1. Реакції з солями важких металів (CuSO_4 , CoCl_2 , FeCl_3) - утворюються забарвлені солі.



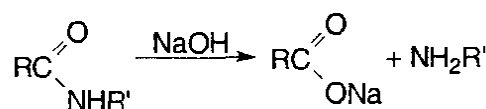
2. Реакції естерифікації (див. спиртовий гідроксил).

3. При взаємодії з розчином натрію гідрокарбонату (на відміну від спиртів і фенолів) виділяється карбону (IV) оксид:



АМІДНА ГРУПА

1. За продуктами гідролізу (зазвичай лужного):

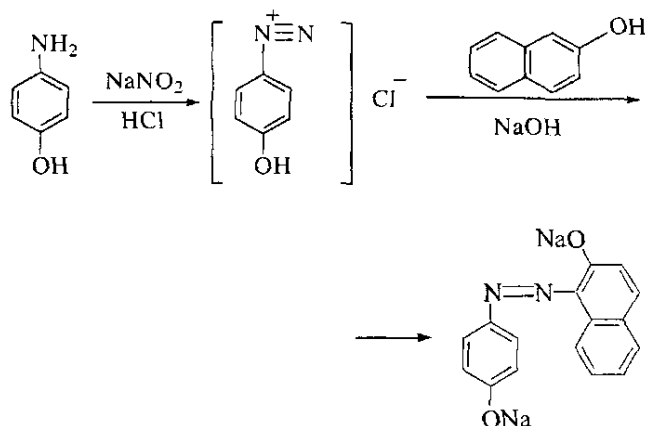


Аміни, які виділяються, виявляють за запахом або відповідними хімічними реакціями.

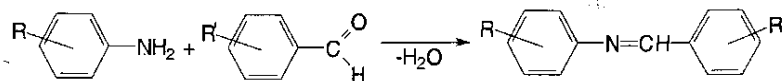
2. За гідроксамовою реакцією (використовується для ідентифікації, наприклад, лактамів).

ПЕРВИННА АРОМАТИЧНА АМІНОГРУПА

1. Реакція діазотування та азосполучення (утворення азобарвника).

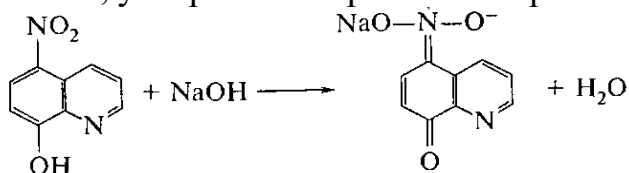


2. Утворення основ Шиффа:

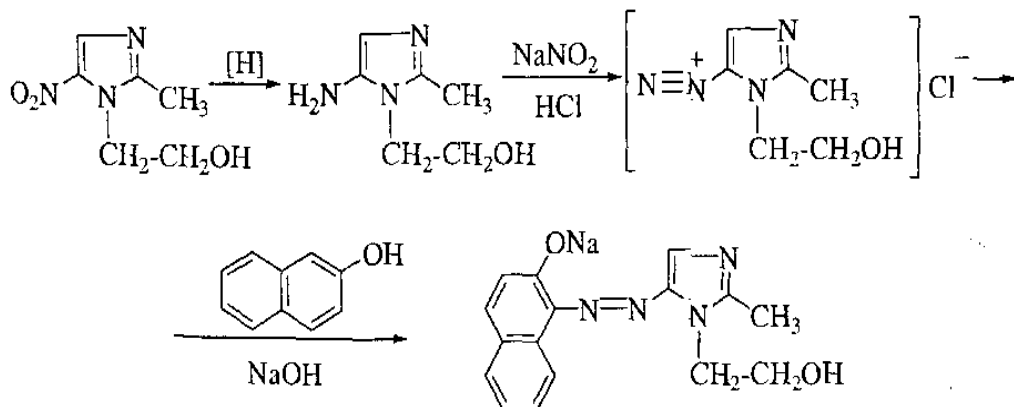


НІТРОГРУПА

1. Реакція утворення ацинітроформи речовини при додаванні розчину натрію гідроксиду концентрованого, утворюється оранжево-червоне забарвлення:



2. При відновленні ароматичних нітросполук цинком у кислому середовищі утворюють відповідні ароматичні аміни, які можуть ідентифікувати за реакцією утворення азобарвника:



ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ ТА ПРИПУСТИМІ МЕЖІ ВМІСТУ ДОМІШОК

Якість лікарського засобу, яка зумовлює можливість медичного застосування регламентується вимогами загальних та спеціальних фармакопейних статей. В окремих статтях фармакопеї (монографіях) на окремі лікарські засоби допускаються різноманітні сторонні речовини, які називають домішками. Якісний та кількісний склад домішок для кожного лікарського засобу визначається експериментальним шляхом та регламентується фармакопеею. Виконуючи аналіз на доброякісність лікарської речовини, ми визначаємо чи не перевищує кількість тої чи інакшої домішки межу, що встановлена фармакопеею.

Державна фармакопея не вимагає абсолютно чистого продукту чи лікарського засобу і допускає у ньому наявність певної кількості домішок, проте у суворо визначених межах.

Ця допустима межа визначається фізіологічною дією домішки на організм та її впливом власне на сам лікарський засіб, його біотрансформацію, шляхи введення, зручність застосування, кратність введення, консистенцію тощо.

Саме через всі ці вищевказані причини в різних лікарських засобах допускається різний вміст (або взагалі забороняється) одних і тих самих домішок в різних кількостях.

Наявність домішок у лікарських засобах не є випадковою, а зумовлюється цілком закономірними причинами.

Джерела та причини появи домішок у лікарських засобах

Для мінімізації вмісту сторонніх речовин у препаратах необхідно визначити основні джерела забруднення. До них можна віднести :

1. Домішки, що потрапляють у процесі здобування лікарських засобів. Основні джерела домішок – це апаратура, вихідна сировина, розчинники та інші речовини, які використовуються при добуванні лікарських засобів, матеріали первинного пакування : флакони , скляні ампули, пластикові пакети, тьобики.

Матеріал з якого вироблена апаратура (метал, скло, пластмаса) може бути причиною наявності таких домішок важких металів, як наприклад стибій, ртуть, олово та арсен. При недбалому очищенні самого пристрою або ж вихідних субстанцій можуть з'являтися домішки розчинників волокон тканин або фільтрувального паперу, піску, азбесту тощо, а також залишки лугів або кислот.

Синтетичні лікарські речовини здебільшого містять речовини вихідних, проміжних та побічних продуктів реакцій та речовин, а лікарські засоби, що утворюються з рослинної сировини та тваринного походження нерідко мають домішки сторонніх екстрактивних речовин.

Іншим основним джерелом забруднення домішками препаратів є виробничі фактори, у тому числі швидкість повітрообміну, чистота повітря виробничих приміщень, якість санітарної обробки приміщень і устаткування, фільтри, технологічного обладнання, персоналу. В чистому приміщенні 70-80% забруднення припадає на персонал, 15-20% - на обладнання, 5-10% - на навколишнє середовище.

У готовий продукт частинки можуть проникнути на будь - якій стадії виробництва в результаті тертя, корозії , впливу розчинників. Іншим джерелом потрапляння частинок є обладнання , з яким продукт безпосередньо перебуває в контакті : реактори, місткості для зберігання, устаткування для наповнення, тощо. Рівень вмісту домішок у препаратах може розглядатись як критерій оцінки правильності організації та ведення процесу виробництва.

2. Внаслідок неправильного зберігання, коли не були враховані властивості або порушення норми зберігання лікарського засобу, відбувається його розклад, нерідко з утворенням продуктів, небезпечних для організму.

Таким чином бачимо, що невідповідні умови зберігання можуть бути причиною недоброякісності лікарських засобів.

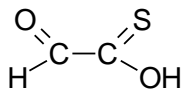
Конкретний аналіз окремих лікарських засобів завжди враховує їх індивідуальні особливості та є певною мірою відносним, таким, що відповідає вимогам фармакопейної статті.

Отже при виборі реакції випробування на чистоту загальними вимогами є: чутливість реакції в даних умовах досліду;

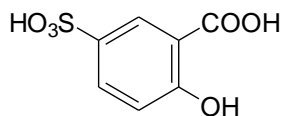
- специфічність;
- відтворюваність.
- При визначенні домішок у лікарських засобах здебільшого використовують найчутливіші реакції, оскільки домішки якщо й допускаються, то переважно в дуже малій кількості.

Прикладом може бути ферум (III), що виявляється декількома способами:

- роданідом амонію NH_4SCN ;
- калію фероціанідом $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$;
- тіогліколевою кислотою:



- сульфосаліциловою кислотою:



Але якщо ферум (III) визначають як домішку, то використовують сульфосаліцилову кислоту, оскільки саме за її допомогою необхідно найменшу кількість іонів феруму (III) для чутливої реакції.

Еталонні розчини.

Для приблизної оцінки вмісту домішок у лікарській речовині застосовують еталони. Еталон – це зразок, який містить точну наважку (визначену кількість) домішки, яку відкривають.

При приготуванні еталонних розчинів для визначення домішок іонів виходять з чутливості реакції на певний іон. Для цього здебільшого беруть хімічно чисті речовини, що містять ті іони, еталонні розчини яких необхідно приготувати.

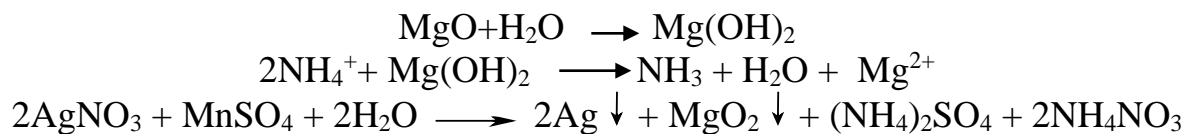
натрію гідроксиду розведеним і доводять об'єм розчину водою до 15 мл. Додають 0,3 мл розчину калію тетраодмеркурату лужного .

Як еталон використовують розчин, одержаний додаванням до 10 мл еталонного розчину амонію 5 мл води і 0,3 мл розчину калію тетраодмеркурату лужного. Пробірки закривають.

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

Метод В.

Визначення солей амонію рекомендується проводити з папером, просякнутим розчинами AgNO₃ і MnSO₄. Розчин, що досліджується, термостатують з важким магнію оксидом при 40 0C

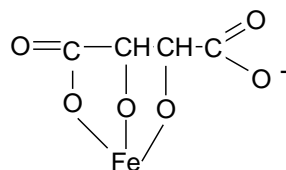


Паралельно за цих самих умов проводять реакцію з розчином еталону.

Сіре забарвлення паперу, отримане у досліді з випробовуваним розчином, має бути не інтенсивнішим за забарвлення, одержане у досліді з еталоном.

Метод С. Застосовують для зразків , що містять лужноземельні та важкі метали. До розчину випробовуваної речовини додають розчин натрію гідроксиду і натрію карбонату. Осад карбонатів лужноземельних та важких металів відфільтровують. У фільтраті визначають домішку солей амонію взаємодією з лужним розчином калію тетраодмеркурату (реактивом Неслера)

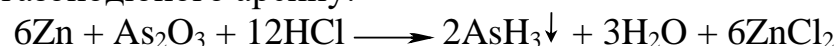
Метод Д. Застосовують для зразків, що містять домішку феруму. Спочатку додають калію натрію тартрату в середовищі розчину натрію гідроксиду для зв'язування солей феруму III в комплексну сполуку:



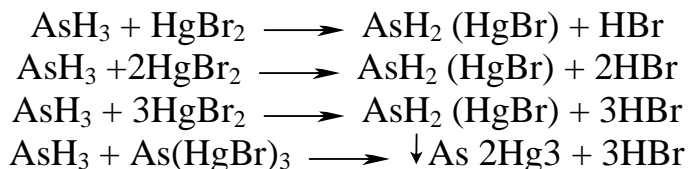
Після цього солі амонію за реакцією з лужним розчином калію тетраодмеркурату.

2.Арсен.

Метод А. Оснований на відновленні Арсену з його сполук цинком у кислому середовищі до газоподібного арсину:



Арсин, що виділився, вступає в реакцію меркурію бромідом (ртутно - бромідний папір), при цьому утворюється кілька продуктів:



Після промивання у воді та висушування на ртутно - бромідному папері залишається пляма від світло – жовтого ($\text{AsH}_2(\text{HgBr})$) до темно – коричневого кольору, (As_2Hg_3) інтенсивність якого залежить концентрації домішки Арсену.

Визначення проводять у двох приладах: 1- з випробовуваною субстанцією, 2- з еталонним розчином. Реакція відбувається у присутності розчину олова II хлориду, гранульованого цинку, HCl (р) та розчину KI .

Для поглинання сіркогідрогену та сірчистого газу, які можуть утворитись в результаті реакції, нижню трубку приладу нещільно заповнюють свинцево – ацетатною ватою.

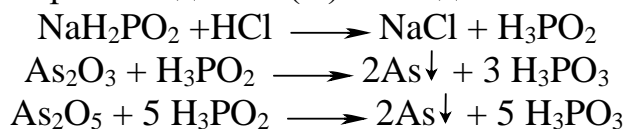
Температура водяної бані не повинна перевищувати 40°C .

Паралельно за цих самих умов проводять дослід з еталоном, що складається з 1 мл еталонного розчину арсену і 24 мл води .

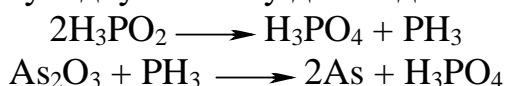
Не менш як через 2 год забарвлення ртутно-бромідного паперу, одержане в досліді з випробовуваним розчином, має бути не інтенсивнішим за забарвлення ртутно-бромідного паперу, одержане в досліді з еталоном.

Метод В. Застосовують у випадку визначення поряд з Арсенем Селену і телуру, а також при визначенні Арсену в зразках, що містять сурму, вісмут, срібло, а також сульфіти і сульфіди.

Дослідження базується на відновленні сполук Арсену натрію гіпофосфітом у присутності кислоти хлористоводневої (к.) та KI до металевого Арсену:



Процес відновлення Арсену відбувається у дві стадії:



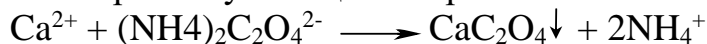
Кількість випробовуваної речовини, зазначену в окремій статті, поміщають у пробірку, що містить 4 мл кислоти хлористоводневої і близько 5 мг калію йодиду, і додають 3 мл реактиву гіпофосфіту. Суміш нагрівають на водяній бані протягом 15 хв, час від часу струшуючи.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість випробовуваної речовини 0,5 мл еталонного розчину арсену.

Після нагрівання на водяній бані забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталону.

3. Кальцій.

Визначають за реакцією з розчином амонію оксалату в оцтовокислому середовищі в присутності еталонного розчину кальцію спиртового:



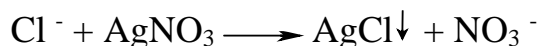
При приготуванні всіх розчинів, застосовуваних у даному випробуванні, має використовуватися вода дистильована.

До 0.2 мл еталонного розчину кальцію спиртового додають 1 мл розчину амонію оксалату. Через 1 хв додають суміш 1 мл кислоти оцтової розведеної і 15мл розчину, що містить зазначену в окремій статті кількість випробовуваної речовини і струшують.

Опалесценція випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за опалесценцію еталону.

4. Хлориди.

Визначають за реакцією з розчином аргентуму нітратом у присутності кислоти азотної (р):



До 15 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1 мл кислоти азотної розведеної і виливають суміш за один раз у пробірку, що містить 1 мл розчину срібла нітрату.

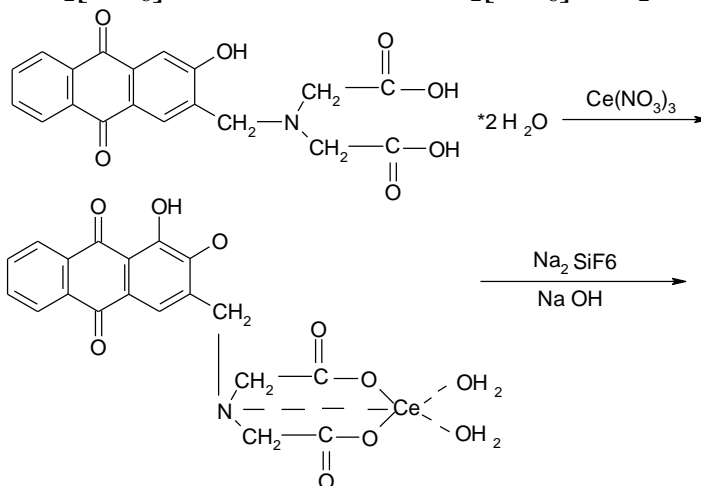
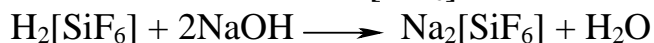
Опалесценція випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за опалесценцію еталону.

5. Фториди.

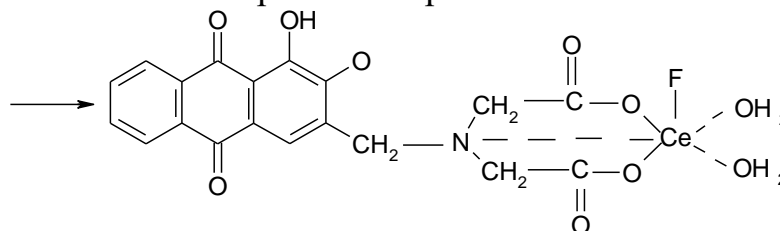
Випробування проводять у спеціальному приладі. Речовину змішують з піском (SiO_2), додають кислоту сульфатну (р), нагрівають і збирають відгін у колбу, яка містить натрію гідроксид і фенолфталеїн.

Паралельно проводять дослід з розчином еталону.

В циліндрі з випробовуваним розчином і еталонном додають реактив – амінометилалізариндіоцтову кислоту – синє забарвлення, що з'являється замість червоного, має бути не інтенсивніше за забарвлення еталону :



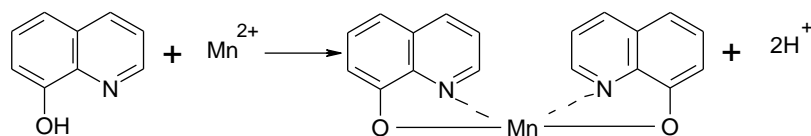
Червоне забарвлення



Синє забарвлення.

6. Магній.

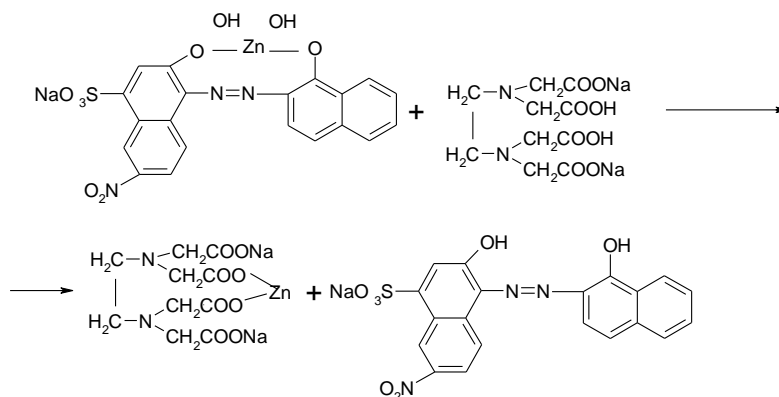
Визначення домішки магнію проводять у лужному середовищі взаємодією з розчином гідроксихіноліну в хлороформі :



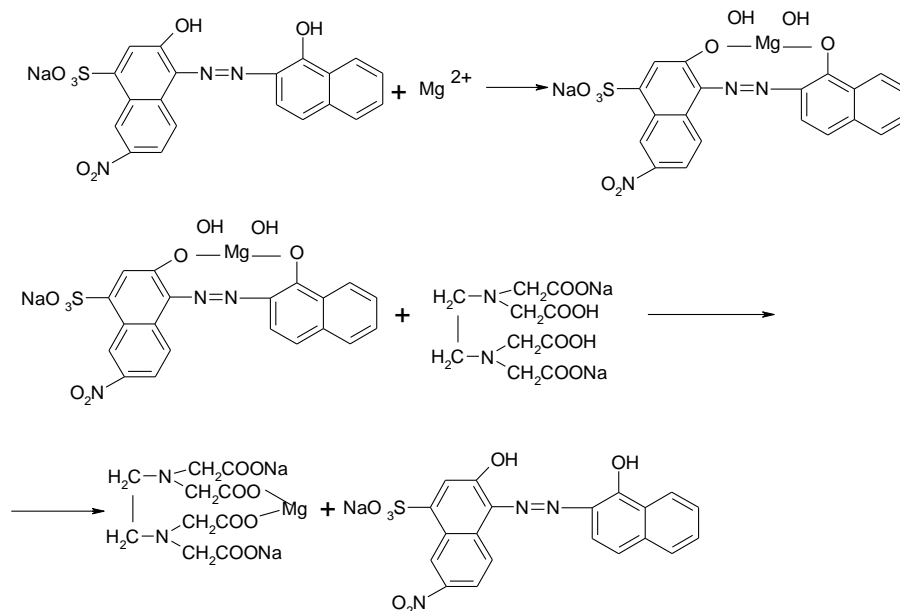
До 10 мл розчину випробовуваної речовини, приготованого, як зазначено в окремій статті, додають 0,1 г динатрію тетраборату. Додають 4 мл розчину 1 г/л гідроксихіноліну у хлороформі, струшують протягом 1 хв, залишають до розшарування, нижній шар відбирають і використовують для випробування. Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 10мл розчину випробовуваної речовини суміш 1 мл еталонного розчину магнію та 9 мл води. Жовто -зелене забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталону.

7. Магній і лужноземельні метали.

До розчину солі цинку у присутності гідроксиламіну гідрохлориду та аміачного буферного розчину додають індикаторну суміш протравного черного і 0,01 М натрію едетату до переходу забарвлення від фіолетового до синього:

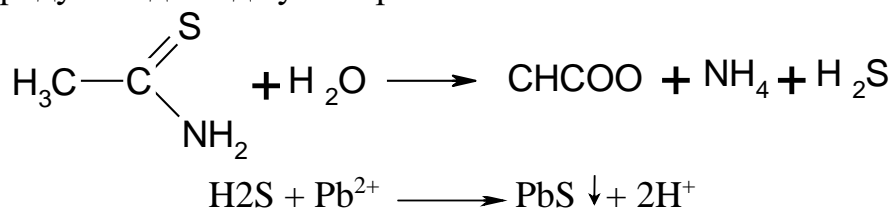


До отриманого розчину додають розчин випробовуваної речовини. Якщо забарвлення розчину стає фіолетовим, знову титрують до переходу забарвлення розчину до синього. На друге титрування повинна витратитися певна кількість 0,01 М розчину натрію едетату:



8. Важкі метали.

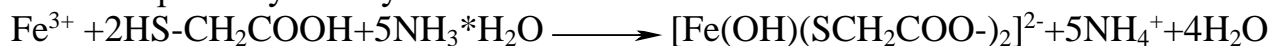
Визначення домішки важких металів проводять за методами А,В,С,Д,Е взаємодією з тіоацетамідним реактивом за певною методикою в залежності від того, яку природу має досліджувана речовина:



Коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталону. Порівняно з холостим розчином еталон повинен мати світло – коричневе забарвлення.

9. Залізо.

Визначають за реакцією з розчином тіоглікової кислоти у присутності кислоти лимонної і розчину аміаку:



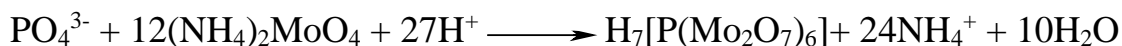
Кількість випробовуваної речовини, зазначену в окремій статті, розчиняють у воді, доводять об'єм розчину водою до 10 мл і перемішують. Додають 2 мл розчину 200 г/л кислоти лимонної і 0,1 мл кислоти тіоглікової. Перемішують, підлужують розчином аміаку, доводять об'єм розчину водою до 20 мл.

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

Рожеве забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталону.

10. Фосфати.

Визначення домішки фосфатів проводять з сульфомолібденовим реактивом у присутності олова II хлориду в порівнянні з еталонним розчином фосфатів– синє забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивніше за забарвлення еталону:

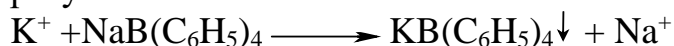


До 100 мл приготованого розчину додають 4 мл сульфомолібденового реактиву. Струшують і додають 0,1 мл розчину олова(II) хлориду.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 100 мл розчину випробовуваної речовини суміш 2 мл еталонного розчину фосфату і 98 мл води. В результаті реакції утворюється фосфорно молібденова кислота, яка відновлюється до молібденової сині.

11.Калій.

Для визначення домішки калію використовують свіжоприготовлений розчин натрію тетрафенілборату:

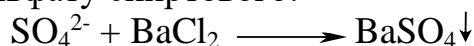


До 10 мл розчину додають 2 мл розчину натрію тетрафенілборату.

Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість 10 мл розчину випробовуваної речовини суміш 5 мл еталонного розчину калію і 5 мл води. Через 5 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона.

12.Сульфати.

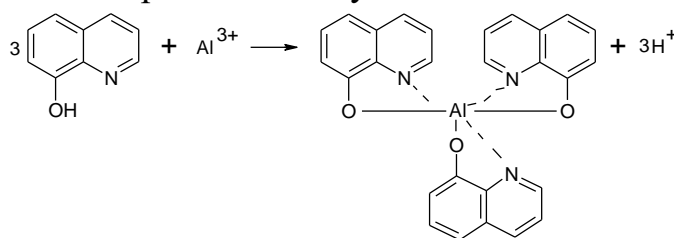
Визначають за реакцією з розчином барію хлориду у присутності кислоти оцтової та еталонного розчину сульфату спиртового:



До 1.5 мл еталонного розчину сульфату додають 1 мл розчину 250 г/л барію хлориду . Струшують і залишають на 1 хв, потім додають 15 мл випробовуваного розчину і 0.5 мл кислоти оцтової .Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи замість випробовуваного розчину 15 мл еталонного розчину сульфату. Через 5 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона.

13.Алюміній.

Визначення домішки алюмінію у лікарських речовинах проводять з хлороформним розчином гідроксихіноліну:



Розчин випробовуваної речовини поміщають у ділильну лійку, струшують з двома порціями по 20 мл кожна розчину 5 г/л гідроксихіноліну у хлороформі, потім з 10 мл цього самого розчину. Хлороформні шари відділяють і збирають у мірну колбу місткістю 50 мл. Доводять об'єм розчину хлороформом до позначки і перемішують.

Еталон готують аналогічно, використовуючи зазначений в окремій статті розчин порівняння. Холостий розчин готують аналогічно, використовуючи зазначений в окремій статті розчин.

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

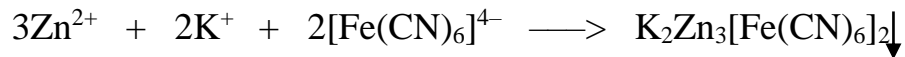
Флуоресценція випробовуваного розчину не має перевищувати флуоресценцію еталона.

14. Цинк (ДФ XI).

До 10.0 мл розчину випробовуваної речовини додають 2.0 мл розчину кислоти хлористоводневої і 0.2 мл розчину калію фероціаніду .

Паралельно готують еталон з використанням замість випробовуваного розчину 10 мл еталонного розчину цинк-іона , який готують шляхом розведення водою у 1000 разів еталонного розчину цинку.

Через 10 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона.



ТИТРИМЕТРИЧНІ (ОБ'ЄМНІ) МЕТОДИ АНАЛІЗУ

Титриметричний (або об'ємний) аналіз базується на визначенні кількісного вмісту речовини за кількістю використаного стандартного розчину.

Титриметричні методи застосовуються у фармацевтичному аналізі найширше, оскільки вони не потребують великих затрат часу, зручні й забезпечують достатній ступінь точності.

Стандартні розчини, які застосовують для титрування, мають назву титрованих. Найчастіше концентрацію титрованих розчинів виражають через молярність і титр.

Молярність (M) — виражена в молях кількість розчиненої речовини, що міститься в 1 л розчину. Молярність розраховують, як відношення кількості розчиненої речовини до об'єму розчину (розмірність — моль/л).

Згідно з діючою в Україні на час написання посібника аналітичною нормативною документацією за одиницю молярності приймають моль так званих «умовних часток» речовини. Під «умовною часткою» розуміють частку молекули, яка відповідає за передачу електрона або перенос однієї одиниці заряду в перебігу окисно-відновних або об'ємних реакцій відповідно. Тобто фактично термін «умовна частка» збігається з поняттям «еквівалент».

Слід зазначити, що в Європейській фармакопеї за одиницю молярності титрованих розчинів прийнято моль молекул розчиненої речовини.

Для порівняння: 1 л розчину йоду 0,01 моль/л згідно з діючою АНД містить 1,269 г йоду ($УЧ=1/2 I_2$), а за Європейською фармакопеєю в 1 л розчину йоду 0,01 моль/л міститься 2,54 г йоду.

Титр титранту за речовиною, що визначається, — це виражена в грамах маса речовини, що визначається, яка реагує з 1 мл титрованого розчину (розмірність - г/мл).

Титровані розчини виготовляють із хімічно чистих речовин. Від точності концентрації титрованого розчину залежить точність визначення.

У випадках, коли концентрація виготовленого розчину відрізняється від теоретичної (внаслідок складності виготовлення або змін у результаті зберігання), розраховують коефіцієнт поправки до молярності.

Коефіцієнт поправки показує, у скільки разів концентрація виготовленого розчину відрізняється від теоретичної. Допускається коефіцієнт поправки в межах від 0,98 до 1,02.

Титровані розчини зручно виготовляти розчиненням у необхідному об'ємі фіксаналів — запаяних ампул, у яких містяться речовини в точно визначеній кількості.

Головною умовою точності титриметричного визначення є додавання титрованого розчину в кількості, хімічно еквівалентній кількості речовини, що визначається. Момент титрування, у який досягається ця умова, називається точкою еквівалентності. Щоб на практиці визначити точку еквівалентності, необхідно зафіксувати зміну якої-небудь фізичної властивості (забарвлення розчину, електродний потенціал, електропровідність та ін.) системи в цій точці

або поблизу неї. Точка, у якій ці зміни стають помітними, має назву кінцевої точки титрування.

Між кінцевою точкою титрування та точкою еквівалентності завжди є деяка різниця, зумовлена неадекватністю зміни фізичної властивості та здатністю дослідника фіксувати цю зміну.

Найчастіше кінцеву точку титрування фіксують за зміною забарвлення розчину або індикатору.

За способом проведення розрізняють методи прямого, зворотного і непрямого (посереднього, замісничого) титрування.

Пряме титрування базується на безпосередньому вимірюванні об'єму титрованого розчину, витраченого на взаємодію з речовиною, що визначається.

Розрахунок вмісту речовини проводять за формулою, %:

$$X = \frac{V * K * T * 100}{m},$$

де V — об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K — коефіцієнт поправки;

T — титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

m — маса наважки речовини, що визначається, г.

Зворотне титрування застосовують, коли реакція між речовиною, що визначається, та титрованим розчином проходить повільно, однак, до кінця; коли визначають легкі речовини та в деяких інших випадках. При зворотному титруванні вимірюють два об'єми: об'єм титрованого розчину I, який реагує з речовиною, що визначається, і додається в надлишку, та об'єм титрованого розчину II, яким надлишок розчину I відтитрують.

Розрахунок вмісту речовини, %, проводять за різницею між об'ємами:

$$X = \frac{(V_1 * K_1 - V_2 * K_2) * T * 100}{m},$$

де V_1 — об'єм титрованого розчину I, мл;

V_2 — об'єм титрованого розчину II, мл;

K_1, K_2 — коефіцієнти поправки;

T — титр розчину I за речовиною, що визначається, г/мл;

m — маса наважки речовини, що визначається, г.

Непрямі (посередні) методи титрування (або титрування за замісником) застосовують для речовин, які не можуть кількісно прореагувати з титрованим розчином. При непрямих методах титрування відтитрують продукт, який виділяється в еквівалентній кількості при взаємодії речовини, що визначається, з якою-небудь третьою речовиною. Результат непрямого титрування так само, як і прямого, розраховують аналогічно формулі для прямого титрування.

В окремих випадках при виконанні титриметричного визначення необхідне проведення контрольного досліду. Якщо в методиці немає особливих указівок, контрольний дослід полягає в точному відтворенні методики, але без додавання речовини, що визначається. Контрольний дослід необхідний для одержання більш точних результатів при визначеннях, пов'язаних із реакціями, які перебігають повільно (частіше при зворотному титруванні), при застосуванні стандартних розчинів сильних окисників, легких речовин та в деяких інших випадках.

Об'єм титрованого розчину, який прореагував з речовиною, розраховують:

- а) при прямому титруванні за різницею ($V - V_k$)
б) при зворотному титруванні за різницею ($V_k - V$),
де V — об'єм титрованого розчину, витраченого в основному досліді;
 V_k — об'єм титрованого розчину, витраченого в контрольному досліді.

МЕТОДИ ОСАДЖЕННЯ. АРГЕНТОМЕТРІЯ

Методи осадження базуються на утворенні при титруванні малорозчинних речовин, які випадають в осад. Для кількісних розрахунків за цими методами необхідно визначити об'єм титранту, який витрачається на повне осадження речовини, що визначається.

В аналітичній хімії відомо багато реакцій, які супроводжуються утворенням осадів. Однак, на практиці можуть застосовуватися тільки ті з них, які відповідають таким вимогам:

1. Осад повинен бути практично нерозчинним (добуток розчинності $DP = 10^{-9}$).
2. Утворення осаду має відбуватися швидко.
3. Реакції осадження повинні перебігати кількісно згідно зі стехіометрією хімічного рівняння.
4. Має бути можливість вибору індикатору до відповідної реакції осадження.
5. Результати титрування не повинні помітно спотворюватися явищами адсорбції.

Поблизу точки еквівалентності допускається повільне додавання титранту та інтенсивне перемішування для усунення впливу адсорбції.

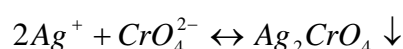
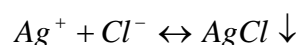
Найбільшою мірою цим умовам відповідають реакції утворення осадів ряду аніонів із солями аргентуму, на яких базується аргентометрія. За цим методом визначають хлорид-, бромід-, йодид-, тіоціанат-іони.

Визначення точки еквівалентності проводиться візуально за допомогою індикаторів або потенціометрично. В аргентометрії застосовуються індикатори, які утворюють забарвлений осад, забарвлений комплекс або ж адсорбційні індикатори.

Залежно від того, який індикатор використовується, аргентометричне титрування поділяють на декілька методів, основними з яких є методи Мора, Фольгарда, Фаянса і Кольтгофа.

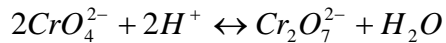
МЕТОД МОРА

Метод дозволяє кількісно визначати хлориди та броміди. Індикатором є калію хромат, який з надлишковою краплею аргентуму нітрату утворює цегляно-червоний осад аргентуму хромату. Застосування калію хромату як індикатору в цьому методі ґрунтується на тому, що розчинність аргентуму хромату значно вища від розчинності аргентуму хлориду чи броміду. Тому спочатку відбувається випадіння аргентуму броміду і хлориду, а вже після їх повного осадження — хромату:



Умови титрування:

1. Середовище, близьке до нейтрального (рН 6,3—10,0). У кислому середовищі індикатор перетворюється в дихромат:



Дихромат-іон не може бути індикатором через високу розчинність $Ag_2Cr_2O_7$. При $pH > 10,0$ можливе протікання реакції:



2. Поблизу точки еквівалентності необхідно титрувати повільно при сильному перемішуванні для посилення десорбції галогенід-іонів з поверхні осаду.

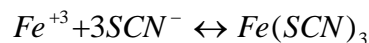
Метод Мора не дозволяє визначити йодид-іони внаслідок сильної адсорбції індикатору на поверхні осаду аргентуму йодиду. Забарвлення з'являється до настання моменту еквівалентності й сам момент-еквівалентності спостерігається не чітко.

МЕТОД ФОЛЬГАРДА

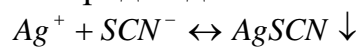
Він базується на осадженні хлоридів, бромідів, йодидів надлишком стандартного розчину аргентуму нітрату з подальшим його відтитруванням стандартним розчином амонію роданіду (амонію тіоціанату).

Як індикатор у методі Фольгарда використовують іон феруму (III), який вводиться у розчин у вигляді залізо-амонієвого галууну.

Застосування феруму (III) як індикатору базується на його здатності утворювати з роданід-іонами у водних розчинах комплексну сполуку криваво-червоного кольору:



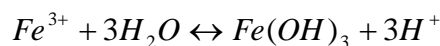
Іони аргентуму утворюють з роданід-іонами важкорозчинну сполуку:



Розрахунки показують, що утворення комплексу феруму з роданід-іонами почнеться тільки після повного осадження катіонів аргентуму у вигляді аргентуму роданіду, а потім зайва крапля розчину амонію роданіду буде реагувати з іоном феруму (III), забарвлюючи розчин у червоний колір.

Умови титрування:

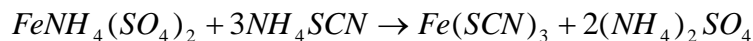
1. Середовище повинно бути кислим, що необхідно для пригнічення гідролізу іона феруму (III), оскільки індикатор — це сіль, утворена слабкою основою і сильною кислотою:



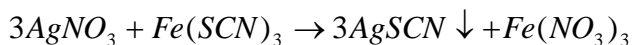
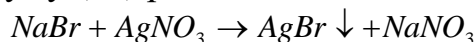
Продукт гідролізу — феруму (III) гідроксид червоно-бурого кольору — заважає точному визначенню точки еквівалентності. Для пригнічення гідролізу розчини підкислюють нітратною кислотою.

2. При титруванні іонів аргентуму амонію роданідом перша зміна забарвлення розчину відбувається приблизно за 1 % до моменту еквівалентності, що пов'язано з адсорбцією осаду аргентуму роданіду іонів аргентуму. Для прискорення їх десорбції з поверхні осаду необхідне енергійне перемішування розчину в кінці титрування.

З метою економії розчину аргентуму нітрату застосовують *непрямої метод Фольгарда*. Точну наважку солі галогеніду розчиняють у воді, підкислюють нітратною кислотою, додають Імл розчину за-лізо-амонієвого галууну й 0,1 мл розчину амонію роданіду 0,1 моль/л. Виникає криваво-червоне забарвлення:



Розчин титрують розчином аргентуму нітрату 0,1 моль/л. Спочатку реагує галогенід, а після досягнення моменту еквівалентності надлишкова крапля титранту реагує з феруму (III) роданідом, внаслідок чого розчин знебарвлюється:



Розрахунок кількісного вмісту галогеніду, %, проводять за формулою:

$$X = \frac{(V_1 * K_1 - V_2 * K_2) * T * 100}{m},$$

де V_1 — об'єм титрованого розчину I, мл;

V_2 — об'єм титрованого розчину II, мл;

K_1, K_2 — коефіцієнти поправки;

T — титр розчину I за речовиною, що визначається, г/мл;

m — маса наважки речовини, що визначається, г.

МЕТОД ФАЯНСА

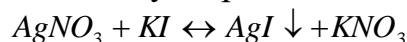
Ним передбачається використання для аргентометричного титрування адсорбційних індикаторів при визначенні хлорид-, бромід- та йодид-іонів.

Адсорбційні індикатори — це слабкі органічні кислоти, які дисоціюють за схемою:



Найчастіше як адсорбційні індикатори використовують флуоресцеїн, еозин, натрію еозинат, бромфеноловий синій та ін.

У процесі титрування галогенід-іонів іонами аргентуму формуються осаді галогенідів аргентуму, які схильні до утворення Колоїдів:



Поки не досягнуто моменту еквівалентності, колоїдні частинки галогенідів аргентуму адсорбують галогенід-іони, які є в надлишку, і набувають негативного заряду. Негативно заряджені частинки осаду притягують до себе іони протилежного заряду: $\downarrow [(AgI)I^-]K^+$

У момент еквівалентності, який співпадає з ізоелектричною точкою, осад не буде мати заряду.

Перша ж надлишкова краплина розчину аргентуму нітрату створює в розчині надлишок іонів аргентуму, які починають адсорбуватися на осаді аргентуму йодиду, надаючи осаді позитивного заряду: $\downarrow [(AgI)Ag^+]NO_3^-$. Як протиіони поряд з нітрат-іонами будуть також адсорбуватися забарвлені аніони індикатору: $\downarrow [(AgI)Ag^+]Ind^-$. Це призведе до зміни забарвлення поверхні осаду, що свідчить про необхідність припинити титрування.

Умови титрування:

1. Титрування ведуть при значенні рН, яке визначено для кожного адсорбційного індикатору, наприклад: із флуоресцеїном у нейтральному або слабкокислому середовищі, з еозином — у кислому при рН = 2.

2. Оскільки адсорбція іонів індикатору відбувається на поверхні осаду, то вигідно, щоб вона була якомога більшою. Особливо розгалужену поверхню мають

колоїдні розчини. Тому титрування з адсорбційними індикаторами краще вести, якщо осад хоча б частково знаходиться у вигляді колоїдних часток.

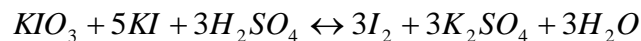
Щоб запобігти коагуляції колоїдного розчину, до нього додають захисні колоїди (антикоагулянти): декстрин або крохмаль.

Методом Фаянса з бромфеноловим синім визначають кількісний вміст хлоридів, бромідів і йодидів. При спільній присутності титрується вся сума галогенідів.

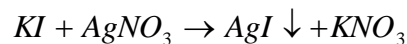
Методом Фаянса з еозинатом натрію визначають йодиди. Цьому не заважають хлориди, але заважають броміди.

МЕТОД КОЛЬТГОФА

На практиці досить часто доводиться стикатися з необхідністю визначати одні галогеніди в присутності інших. Метод Кольтгофа дозволяє визначити йодиди в присутності хлоридів і бромідів. Відомо, що крохмаль утворює комплекс із йодом, забарвлений у синій колір, лише в присутності йодид-іонів, а при зникненні з розчину йодид-іонів відбувається руйнування комплексу і знебарвлення:



Розчин, що досліджується, титрують розчином аргентуму нітрату 0,1 моль/л до зникнення синього забарвлення:



Примітки. Визначенню йодидів за методом Кольтгофа не заважають хлориди. При наявності бромідів необхідно перед додаванням сульфатної кислоти додати до розчину 5 мл 10 %-вого розчину амонію карбонату.

Визначення точки еквівалентності при аргентометричному титруванні можна проводити також різними інструментальними методами, у тому числі потенціометрично. У цьому випадку в розчин, що титрують, занурюють електрод, потенціал якого визначається концентрацією або іонів аргентуму, або іонів галогеніду. У точці еквівалентності відбувається різка зміна концентрації цих іонів I, відповідно, потенціалу електрода, що свідчить про закінчення титрування.

Таким чином, електрод виконує функцію індикатору, тому й називається індикаторним.

КОМПЛЕКСОНОМЕТРІЯ

Комплексонометрія — титриметричний метод, який базується на реакціях комплексоутворення іонів металів із комплексонами. Комплексонами називають поліамінополікарбоніві кислоти та їх солі, які належать до полідентатних хелатоутворюючих сполук.

Комплексонометрія здатна утворювати з дво-, три-, чотиривалентними металами, незалежно від їх валентності, у простому стехіометричному співвідношенні 1:1 стійкі, добре розчинні у воді комплексні сполуки.

Найчастіше для титрування застосовують динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА, трилон Б, комплексон III).

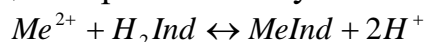
Точку еквівалентності в комплексонометричному титруванні можна встановлювати за допомогою фізичних методів (потенціометричний,

амперометричний та ін.), однак на практиці віддають перевагу візуальному індикаторному способу, як найбільш простому, зручному та швидкому. Індикатори, які використовують у комплексометрії, називають металоіндикаторами. Металоіндикатори — це органічні барвники, які утворюють з іонами металів інтенсивно забарвлені комплекси, колір яких відрізняється від забарвлення вільного індикатору. Більшість індикаторів здатні приєднувати або віддавати протони, змінюючи при цьому забарвлення. Тому металохромні індикатори є водночас рН-індикаторами. У зв'язку з цим застосування їх у комплексометрії можливе тільки при певному значенні рН (у тій області, де конкуруюча реакція з протонами відсутня).

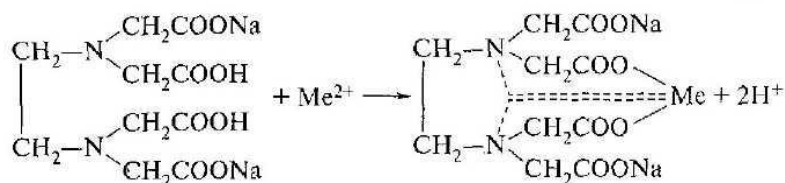
Однією з умов комплексометрії є вимога, щоб комплекс металу з індикатором був менш міцним, ніж із трилоном Б.

До металоіндикаторів, які найчастіше застосовуються в аналітичній практиці, можна віднести кислотний хром темно-синій, кислотний хром чорний, пірокатехіновий фіолетовий, ксиленовий оранжевий та ін. Більшість із металоіндикаторів у розчинах нестійкі й зберігаються тільки протягом декількох днів. Застосовуються суміші їх із сухим натрію або калію хлоридом у співвідношенні 1 :200. Така суміш стійка тривалий час. Для титрування застосовують 20—30 мг приготованої суміші на 100 мл розчину, що титрується.

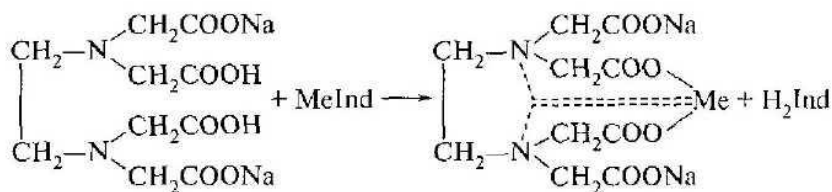
Під час комплексометричного визначення до розчину, який містить катіон, що визначається, при суворому дотриманні відповідного значення рН додають невелику кількість потрібного індикатору. Утворюється порівняно стійка, добре розчинна у воді забарвлена сполука:



При титруванні трилоном Б спочатку утворюється комплекс з вільними іонами металу, що визначається:



Коли всі вільні іони металу відтитровано, настає руйнування комплексу індикатору з металом — починається перехід забарвлення. У момент еквівалентності відбувається повне руйнування забарвленого металоіндикаторного комплексу, індикатор звільняється і розчин набуває кольору вільного індикатору:

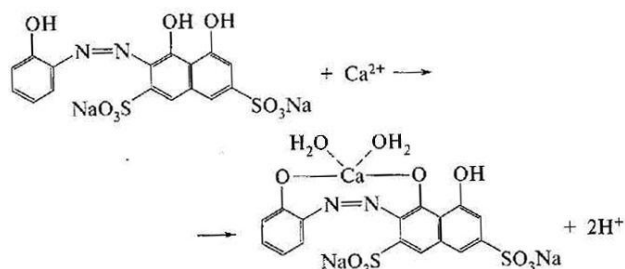


Пряме титрування застосовують для визначення іонів: Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Bi^{3+} , Co^{3+} , Mn^{2+} та ін.

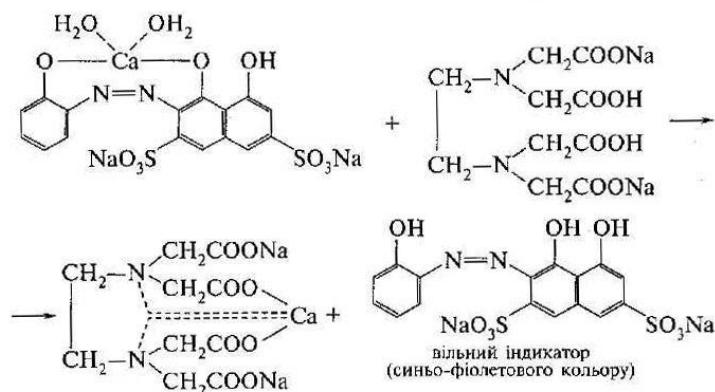
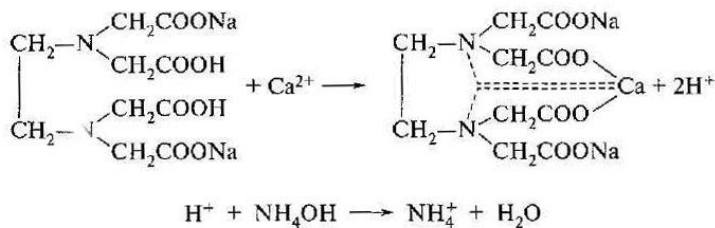
При зворотному титруванні надлишок трилону Б, який не вступив у реакцію з металом, що визначається, відтитровують при необхідному значенні рН з

відповідним індикатором розчином солі цинку, магнію або ін. Способом зворотного титрування визначають іони Pb^{2+} , Hg^{2+} , As^{3+} та ін.

У процесі титрування відбуваються такі реакції:



комплекс індикатору з Ca^{2+} (червоного кольору)



Розрахунок вмісту речовини проводять за формулою, %:

$$X = \frac{V * K * T * 100}{m},$$

де V — об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K — коефіцієнт поправки;

T — титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

m — маса наважки речовини, що визначається, г.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ В НЕВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі застосовується для кількісного визначення лікарських речовин, які є слабкими основами або кислотами ($K_{дис} < 1 \cdot 10^{-8}$), їх солей, а також речовин, які погано розчиняються у воді.;

Під впливом різних розчинників властивості однієї і тієї ж речовини можуть різко змінюватися. Сила кислоти або основи визначається ступенем їх взаємодії з розчинником. Правильно підібраний неводний розчинник може посилювати основні або кислотні властивості слабкої основи або слабкої кислоти, що робить можливим їх кількісне визначення кислотно-основним титруванням.

За характером участі в кислотно-основному процесі всі розчинники поділяють на дві великі групи: апротонні та протолітичні.

Апротонні розчинники — це хімічні сполуки, молекули яких не іонізовані й не здатні ні віддавати, ні приєднувати протон. Вони не вступають у взаємодію з розчиненою речовиною (бензол, толуол, гексан, дихлоретан, хлороформ, тетрахлорметан). Апротонні розчинники часто додають до іонізуючих розчинників для пригнічення сольволізу (термін, який відповідає гідролізу у водному середовищі), що сприяє більш чіткому встановленню кінця титрування.

Протолітичні розчинники — це хімічні сполуки, здатні віддавати або приєднувати протони. Їх, у свою чергу, поділяють на три групи:

1. Амфіпротні розчинники, які можуть як віддавати, так і приєднувати протон (вода, одно- та багатоатомні спирти, інші сполуки), їх використовують для титрування речовин як кислотного, так і основного характеру.
2. Протогенні, або кислі, розчинники, у яких здатність віддавати протон значно перевищує здатність його приєднувати (мурашина, оцтова, пропіонова та інші кислоти). Вони посилюють основні властивості сполук.
3. Протофільні, або основні, розчинники, у яких акцепторні властивості відносно протона переважають над донорними (піридин, диметилформамід, етилендіамін, діоксан і т. ін.).

Критерієм можливості проведення кислотно-основного титрування та правильності вибору розчинника служить константа титрування K_m (окремий випадок константи рівноваги), яка визначається двома основними величинами:

— константою дисоціації розчиненої речовини (K_a або K_b);

— константою автопротолізу розчинника або іонним добутком розчинника (K_i).

Для спрощення розрахунків застосовуються величини від'ємних логарифмів цих констант — pK_T , pK_b , pK_i .

У довідниках наводяться значення констант дисоціації кислот та основ у різних неводних розчинниках і константи іонних добутків різних неводних розчинників. Використовуючи їх, можна розрахувати в кожному окремому випадку pK_T :

— для кислот: $K_T = K_i/K_a$ або $pK_T = pK_i - pK_a$;

— для основ: $K_T = K_a$ або $pK_T = pK_a$.

Чим більша величина pK_T , тим кращі умови титрування.

Найкращі умови титрування слабких кислот досягаються в основних неводних розчинах, таких як піридин, диметилформамід; слабких основ — у кислих неводних розчинниках, таких як оцтова кислота, оцтовий ангідрид. Солі органічних та деяких мінеральних кислот можуть бути визначені так само, як і основи, титруванням у кислих розчинниках.

При титруванні суміші кислот або основ застосовують диференціюючі розчинники з величиною pK_i , що перевищує 15, які не мають виражених кислотно-основних властивостей.

Кінцеву точку титрування визначають за допомогою індикаторів або потенціометрично.

ТИТРУВАННЯ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ ТА ЇХ СОЛЕЙ (АЦИДИМЕТРІЯ) ТИТРУВАННЯ СЛАБКИХ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ

Для поліпшення умов титрування лікарських речовин, які є слабкими органічними основами, частіше як розчинник застосовують безводну (льодяну) оцтову кислоту, оцтовий ангідрид або їх суміш. У деяких випадках додають апротонні розчинники. Льодяна оцтова кислота здатна бути донором протонів і, таким чином, збільшувати силу розчинених основ.

Оцтовий ангідрид підвищує кислотність та діелектричну проникність середовища, а протонні розчинники знижують її іонний добуток.

Характеристики неводних розчинників

Розчинники	Індикатори	Титранти
<i>Кислі</i> Оптова та мурашина кислоти, оптовий ангідрид та їхні суміші з іншими розчинниками	Кристалічний фіолетовий, судан III, тропеолін-00, метиловий фіолетовий. нейтральний червоний, малахітовий зелений, диметиламіноазобензол	Розчин хлорної кислоти в оцтовій кислоті або в нітрометані
<i>Основні</i> Диметил формамід, піридин, етилендіамін	Тимоловий синій, бромтимоловий синій, α -нафтолбензеїн, о-нітроанілін	Розчини натрію гідроксиду, калію гідроксиду, натрію метил ату, літію метил ату, гідроксиду тетраетиламонію в метиловому спирті або в суміші метилового спирту' та бензолу
<i>Диференціюючі</i> Ацетон, діоксан, нітрометан, метилетшжетон, метиловий спирт, ізопропіловий	Метиловий оранжевий, тимоловий синій, бромфеноловий синій, нейтральний черво-	Розчини хлороводневої кислоти в метиловому спирті або в гліколевих сумішах;
спирт, третинний бутиловий спирт, диметил сульфоксид	ний, метиловий червоний, бромтимоловий синій	розчини хлорної кислоти в нітрометані, в метиловому спирті або в гліколевих сумішах; розчини, які застосовуються при титруванні в основних розчинниках

Для фіксування кінцевої точки титрування застосовують найчастіше індикатор кристалічний фіолетовий (розчин у льодяній оцтовій кислоті): перехід

забарвлення від фіолетового (лужне середовище) через синьо-зелене (нейтральне) до зеленкувато-жовтого (кисле середовище) і метиловий оранжевий (в ацетоні): перехід забарвлення від жовтого до рожевого.

МЕТОДИ ОКИСЛЕННЯ-ВІДНОВЛЕННЯ

Ці методи базуються на застосуванні окисно-відновних реакцій, тобто реакцій, пов'язаних з переносом електронів.

Це дуже розповсюджені методи титриметричного аналізу, що дозволяють прямо або зворотно визначати практично всі неорганічні лікарські речовини, здатні, за певних умов, стехіометрично приймати або віддавати електрони, тобто бути окисниками або відновниками. Крім того, методи окисно-відновного титрування придатні для визначення багатьох органічних лікарських речовин, які є потенційними відновниками, і тому можуть бути окиснені до речовин з меншою відновною здатністю, ніж вихідні речовини.

Кінцеву точку титрування в окисно-відновних методах визначають за допомогою редокс-індикаторів — речовин, здатних у середовищі з певним окисно-відновним потенціалом окиснюватись і змінювати своє забарвлення, а також специфічних індикаторів (наприклад, метиловий червоний у броматометрії; крохмаль у йодометрії).

Значення молярної маси еквівалента для лікарської речовини в цих методах знаходять шляхом ділення її молекулярної маси на число електронів, які приймає або віддає речовина у відповідній хімічній реакції.

У фармацевтичному аналізі найчастіше застосовуються перманганатометрія, йодометрія, броматометрія, нітритометрія та ін.

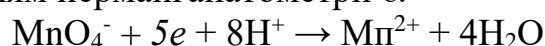
ПЕРМАНГАНАТОМЕТРІЯ

Метод базується на використанні реакції окиснення лікарської речовини, що визначається, перманганат-іонами. Найчастіше в титриметричному аналізі застосовують реакції окиснення перманганат-іонами в сильно кислому середовищі. Концентрація кислоти повинна бути не менше 1 моль/л. Це зумовлено тим, що величина редокс-потенціалу системи $\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}$ дуже сильно залежить від концентрації кислоти.

Для створення кислого середовища застосовують кислоту сульфатну, а не хлороводневу, оскільки хлорид-іони проявляють відновні властивості й можуть бути окиснені перманганат-іонами до хлору.

Нітратна кислота сама є окисником і може викликати побічні реакції, тому її теж не застосовують.

Основним рівнянням перманганатометрії є:



Розчин калію перманганату інтенсивно забарвлений у червоно-фіолетовий колір. Навіть 1 крапля розчину 0,01 моль/л забарвлює розчин, що титрується, у помітно рожевий колір, тому спеціальних індикаторів у перманганатометрії не застосовують.

Нормальний окисно-відновний потенціал $\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}$ становить 1,51 В, у зв'язку з чим розчини калію перманганату в кислому середовищі можна

застосовувати для визначення лікарських речовин, які не взаємодіють з більш слабкими окисниками.

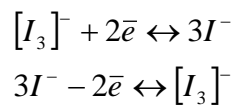
Методом перманганатометрії визначають кількісний вміст розчину водню перекису, магнію перекису, натрію нітриту.

ЙОДОМЕТРІЯ

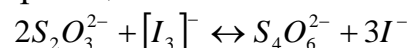
Йодометрія — метод кількісного визначення вільного йоду, тих речовин, які кількісно виділяють його під час реакцій, і тих сполук, які зв'язують йод або окиснюються йодом у стехіометричних кількостях.

Йодометричний метод кількісного визначення має широке практичне застосування; за своєю простотою і точністю він визнається одним із кращих редокс-методів кількісного визначення.

В основі йодометричного визначення лежать реакції:



Нормальний окисно-відновний потенціал цієї системи дорівнює 0,545 В. Ті речовини, які мають більш низький потенціал, окиснюються йодом, а речовини, що мають більш високий потенціал, окиснюють йодид-іони до йоду, котрий потім може бути від-титрований за реакцією:

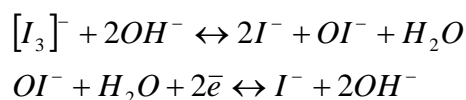


Нормальний окисно-відновний потенціал системи $S_4O_6^{2-}/2S_2O_3^{2-}$ дорівнює 0,17 В.

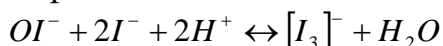
Пряме йодометричне титрування. Методом прямого йодометричного титрування визначають речовини, які мають сильні відновні властивості (натрію тіосульфат, аскорбінова кислота, лікарські сполуки арсену (III) та ін.). Визначення проводять у кислому, нейтральному або слабколужному середовищі. Титрантом є розчин йоду в калію йодиді. Цей розчин має жовто-бурий колір і зайва його крапля забарвлює розчин, що титрується, у блідо-жовтий колір, що може слугувати ознакою кінця титрування (кількісне визначення анальгін). Іноді рекомендують додавати декілька мілілітрів органічного розчинника, що не змішується з водою, наприклад хлороформу. При збовтуванні надлишковий йод переходить у хлороформний шар і надає йому фіолетового забарвлення.

Однак найбільш чітко кінцеву точку титрування можна визначити за допомогою крохмалю, який із йодом у присутності йодид-іонів утворює комплексну сполуку інтенсивно-синього кольору.

Зворотна йодометрія. Методом зворотної йодометрії визначають сполуки, які повільно окиснюються йодом (ізоніазид), утворюють з ним комплексні сполуки (кофеїн), дають реакцію ароматичного заміщення (антипірін) або потребують для стехіометричного необоротного окиснення лужного середовища (формальдегід, глюкоза, фурацилін). В останньому випадку окиснення відбувається за схемою:



Після завершення реакцій надлишок йоду відтитровують натрію тіосульфатом. Якщо окиснення проводили в лужному середовищі, до реакційної суміші спочатку додають надлишок кислоти, а тоді йод, що виділився, відтитровують натрію тіосульфатом:



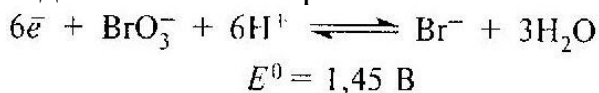
При проведенні зворотного йодометричного визначення крохмаль додають у кінці титрування, коли розчин набуде блідо-жовтого кольору — з'являється інтенсивне синє забарвлення, — і далі титрують до знебарвлення. Додавати крохмаль до розчинів з великою концентрацією йоду не можна, оскільки в цьому випадку відбувається необоротне зв'язування йоду.

Визначення окисників. При визначенні речовин, які мають окиснювальні властивості (калію перманганат, калію арсенат), до розчину речовини, як правило в кислому середовищі, додають надлишок розчину калію йодиду. У результаті окисно-відновної реакції виділяється еквівалентна кількість йоду, який відтитровують розчином натрію тіосульфату. Індикатор — крохмаль, який також додають у кінці титрування.

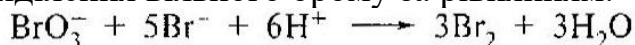
Йодометричний метод застосовується також для визначення йодовмісних органічних сполук після переведення йоду в іоногенний стан окисненням до йодату, визначення (тиреойодин).

БРОМАТОМЕТРІЯ

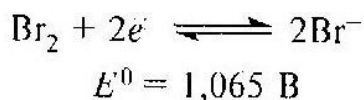
Пряме броматометричне титрування. Метод базується на застосуванні окиснювальних властивостей бромат-іонів, які в кислому середовищі відновлюються до бромід-іонів за таким рівнянням:



Титрування розчином $KBrO_3$ виконують завжди в присутності KBr , при цьому відбувається виділення вільного броду за рівнянням:



Бром, який виділився, вступає в реакцію електрофільного заміщення або виступає в ролі окисника:



Таким чином, підкислені розчини $KBrO_3$ та KBr діють як еквівалентні їм розчини вільного броду. Фактично, вони є стійкими заміниками нестійких при зберіганні розчинів броду.

У момент еквівалентності бром, який виділяється при додаванні надлишкової краплі розчину $KBrO_3$, забарвлює розчин, що титрується, у жовтий колір. Найбільш чітко кінцеву точку титрування можна визначити за допомогою кислотно-основних індикаторів: метилового червоного, метилового оранжевого та ін., які в момент еквівалентності необоротно окиснюються надлишком окисника і знебарвлюються.

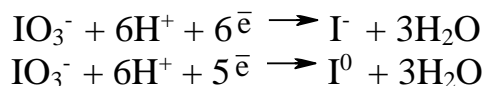
У тих випадках, коли реакція протікає повільно, допускається нагрівання до 50—60 °С.

Методом прямої броматометрії визначають, наприклад, лікарські речовини, які мають у своєму складі арсен (III).

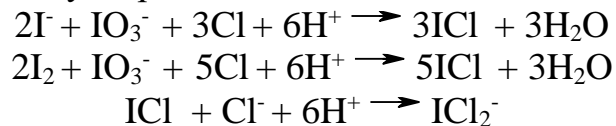
ЙОДАТОМЕТРІЯ

Розчини калію йодату в практиці фармацевтичного аналізу застосовуються для окиснювального титрування таких лікарських речовин, як фтивазид, кислота аскорбінова, апресин та ін.

Йодат-іон у кислому середовищі залежно від умов може відновлюватися до різноманітних продуктів:



У сильно кислих розчинах йодат окиснює йодиди або йод до I^+ . Ця реакція потребує присутності таких аніонів, як хлориди, броміди, ціаніди, які стабілізують продукт, що утворюється:

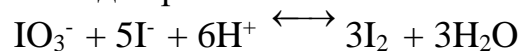


Кінцеву точку титрування залежно від конкретних умов можна визначати різними способами:

- надлишкова крапля KIO_3 у присутності калію йодиду утворює I_2 , який із крохмалем утворює комплекс, забарвлений в інтенсивно-синій колір;
- у сильно кислому середовищі, необхідному для утворення I_2 крохмаль як індикатор не спрацьовує. В цьому випадку до реакційної суміші додають невелику кількість органічного розчинника, який не змішується з водою (CHCl_3 , C_6H_6). Після додавання чергової порції калію йодату суміш збовтують. Титрування ведуть до зникнення червоно-фіолетового забарвлення органічного шару.

Чутливість такого способу визначення кінцевої точки титрування співвідносна зі способом, у якому застосовується крохмаль, однак при титруванні з крохмалем значно скорочується час титрування.

Реакція окиснення йодидів калію йодатом є зручним джерелом отримання відомих кількостей йоду (на кожний моль йодату виділяється шість еквівалентів йоду) і може бути застосована для різноманітних аналітичних цілей:



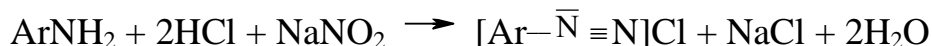
Розчини калію йодату хімічно стійкі і можуть зберігатися протягом тривалого часу.

НІТРИТОМЕТРІЯ

Нітритометрія — титриметричний метод аналізу, який ґрунтується на окисно-відновних властивостях системи HNO_2/NO , $E^\circ = 0,99 \text{ В}$. Редокс-потенціал системи досить великий, тому нітри-тометрично можна визначати цілий ряд відновників (As_2O_3 , FeSO_4).

Але найчастіше нітритометрію застосовують для кількісного визначення органічних лікарських речовин, які мають у своєму складі первинну чи вторинну

ароматичні аміногрупи або нітро-групу, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи. Як титрант застосовують натрію нітрит, з якого в кислому середовищі виділяється нітритна кислота. У загальному вигляді реакцію діазотування можна подати так:



З наведеного рівняння видно, що в ньому беруть участь 2 молекули кислоти, з яких одна йде на утворення нітритної кислоти, а друга — солі діазонію. Однак, для того, щоб реакція проходила стехіометрично, необхідна присутність надлишку мінеральної кислоти. Тому на практиці беруть 2,5—3,0 еквівалента кислоти. У присутності надлишку кислоти підвищується також стійкість діазосполук.

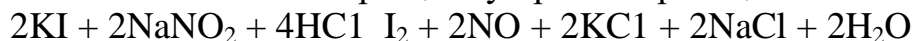
Швидкість реакції утворення діазосполук залежить від природи аміну й аніона мінеральної кислоти, яка бере участь у реакції. Аміни, які містять в ароматичному ядрі електроніоакцепторні замісники ($-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{Cl}$), діазотуються швидше, ніж аміни, які містять електронодонорні замісники ($-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, та ін.).

У сірчанокиислому середовищі швидкість діазотування менша, ніж у солянокислому. Підвищується швидкість діазотування в присутності бромід-іонів, тому до реакційного середовища додають калію бромід, який виконує роль каталізатора. Більшість діазосполук нестійкі; їх розкладання прискорюється при підвищенні температури. А оскільки діазотування — процес екзотермічний, перед початком реакції розчин, як правило, охолоджують до 0—10 °С.

Однак, деякі діазосполуки досить стійкі й реакцію їх визначення можна проводити при кімнатній температурі.

Момент еквівалентності визначають за допомогою зовнішніх, внутрішніх індикаторів або електрометрично (потенціометричне титрування). Як зовнішній індикатор застосовують йодокрохмальний папір, тобто фільтрувальний папір, змочений розчином крохмалю та калію йодиду. Як внутрішні індикатори застосовують тропеолін-00, нейтральний червоний або змішані індикатори, наприклад, тропеолін-00 у суміші з метиленовим синім. Титрування з тропеоліном-00 проводять від червоного забарвлення до жовтого, зі змішаним — від червоно-фіолетового до блакитного.

Титрування з йодокрохмальним папірцем проводять до тих пір, доки крапля розчину, що титрується, взята через 1 хв після додавання розчину натрію нітриту, негайно викликає посиніння. При цьому протікає реакція:



Аби усунути індикаторну помилку в нітритометрії, майже завжди паралельно проводять контрольний дослід.

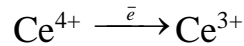
Хоча кількість електронів, які віддає первинний ароматичний амін під час діазотування, більша від одного, оскільки реакція протікає стехіометрично і 1 моль аміну реагує з 1 молем натрію нітриту, прийнято вважати, що еквівалентна маса дорівнює молекулярній масі.

Метод нітритометричного титрування широко застосовується для аналізу лікарських речовин, які містять первинну та вторинну аміногрупи (новокаїн, анестезин, дикаїн, стрептоцид, норсульфазол та ін.), ацильовану аміногрупу

(фенацетин, парацетамол — після гідролізу), а також нітрогрупу, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи (левоміцетин).

ЦЕРИМЕТРІЯ

Метод ґрунтується на окисненні лікарських речовин-відновників церієм (IV):



Як титрант застосовують розчин церію (IV) сульфату в присутності сульфатної кислоти, який за окисною здатністю наближається до розчину калію перманганату (електродний потенціал Ce_{4+} в сульфатній кислоті 1 моль/л дорівнює +1,44). Сірчаноокислі розчини церію (IV) дуже стійкі, реакція завжди приводить до утворення Ce^{3+} .

Для фіксування точки еквівалентності можна застосовувати ряд окисно-відновних індикаторів (дифеніламін, фероїн) або визначати її фізико-хімічними методами. Особливо зручні у використанні різноманітні 1,10-фенантроліни, потенціал переходу забарвлення яких відповідає потенціалу в точці еквівалентності основної реакції.

Цериметрію можна застосовувати для визначення широкого кола лікарських речовин (броміди, розчин водню перекису, кислота аскорбінова, токоферол, вікасол, аміназин).

ВИТЯЗ З НАКАЗУ

від 15.03.2012р. N 812

Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки

Відповідно до Закону України ["Про лікарські засоби"](#) та Указів Президента України від 07.02.2003 [N 91](#) "Про заходи щодо поліпшення забезпечення населення лікарськими засобами і виробами медичного призначення, а також підвищення ефективності державного управління у цій сфері" та від 17.12.2003 [N 1455](#) "Про невідкладні заходи щодо забезпечення права громадян на охорону здоров'я і медичну допомогу", з метою посилення контролю за якістю лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) в аптеках, **НАКАЗУЮ:**

1. Затвердити Правила виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки (далі - Правила).

2. Установити, що Правила набувають чинності з 1 січня 2005 року. Правила застосовуються з 01.06.2006, окрім пункту 4.4 Правил, який застосовується з 01.01.2009.

(Пункт 2 із змінами, внесеними згідно з [Наказом Міністерства охорони здоров'я N 361](#) від 19.07.2005)

3. Органам державного контролю якості лікарських засобів (Державній службі лікарських засобів і виробів медичного призначення, Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, державним інспекціям з контролю якості лікарських засобів в Автономній Республіці Крим, областях, містах Києві та Севастополі) забезпечити контроль за виконанням вимог цих Правил суб'єктами господарської діяльності.

4. Управлінню ліцензування Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення (Зброжек С.І.) в установленому порядку забезпечити подання цього наказу на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.

5. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра - голову Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення Пасічника М.Ф.

6. Контроль якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки

Виготовлення титрованих розчинів та реактивів для потреб аптек з виробництвом (виготовленням) може здійснюватися на договірних засадах в лабораторіях, акредитованих та/або атестованих згідно з [Порядком](#).

6.1. Письмовий контроль

6.1.1. При виробництві (виготовленні) усіх лікарських засобів за індивідуальними рецептами (прописами) та на замовлення (вимоги) ЛПЗ заповнюються паспорти письмового контролю, крім тих, що виготовляються серіями на замовлення ЛПЗ, для яких найменування та кількість вихідних речовин зазначається у відповідному журналі (додаток 3).

(Підпункт 6.1.1 пункту 6.1 із змінами, внесеними згідно з [Наказом Міністерства охорони здоров'я N 361](#) від 19.07.2005)

6.1.2. У паспорті письмового контролю зазначаються: дата, номер рецепта (замовлення), узяті лікарські речовини та їх кількість; число доз; загальна маса чи об'єм лікарської форми, проставляються підписи осіб, які приготували, розфасували та перевірили вироблений лікарський засіб.

6.1.3. Запис у паспорті письмового контролю повинен відображати технологію (порядок змішування інгредієнтів) і робиться латинською мовою з пам'яті негайно після приготування лікарського засобу. При використанні напівфабрикатів і концентратів у паспорті зазначається їх концентрація, відібрана кількість та серія. Якщо до складу лікарської форми входять отруйні речовини, наркотичні і психотропні лікарські засоби та ті, що підлягають предметно-кількісному обліку, то письмовий контроль заповнюється тільки на зворотному боці рецепта.

У паспорті письмового контролю зазначаються використані при розрахунках коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму водних розчинів при розчиненні лікарських речовин.

6.1.4. У разі якщо лікарські засоби виробляються/виготовляються та відпускаються однією і тією самою особою, паспорт письмового контролю заповнюється у процесі виробництва/виготовлення лікарського засобу.

6.1.5. Паспорт письмового контролю зберігається в аптеці протягом двох місяців.

6.1.6. Виготовлені лікарські засоби, рецепти та заповнені паспорти письмового контролю передаються на перевірку провізору-аналітику або особі, яка виконує його функції. Контроль полягає у перевірці дотримання правил технології (послідовності змішування), відповідності записів у паспорті письмового контролю пропису в рецепті, правильності проведених розрахунків. Якщо провізором-аналітиком або особою, яка виконує його функції, проводиться фізичний та хімічний контроль лікарського засобу, то на паспорті проставляються номер аналізу та його підпис.

6.1.7. При виробництві (виготовленні) ін'єкційних лікарських засобів та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів усі стадії виготовлення (виробництва) та контролю якості реєструються у відповідному журналі (додаток 3).

6.1.8. При виробництві концентратів, напівфабрикатів, внутрішньоаптечної заготовки і розфасовці лікарських засобів всі записи проводяться в журналі за додатком 4.

6.2. Опитувальний контроль

6.2.1. Опитувальний контроль застосовується вибірково для ЛЗ, що виготовляються за індивідуальними прописами. Проводиться після виробництва (виготовлення) фармацевтом (провізором) не більше як п'яти лікарських форм.

(Підпункт 6.2.1 пункту 6.2 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.2.2. При проведенні опитувального контролю провізор-аналітик або персонал, зазначений у пункті 5.5 називає перший інгредієнт, який входить до складу лікарської форми, а в складних лікарських формах зазначає також його кількість, після чого фармацевт (провізор) називає з пам'яті всі взяті ним для виробництва інгредієнти та їх кількість. При використанні напівфабрикатів (концентратів) фармацевт (провізор) називає також їх склад і концентрацію.

(Підпункт 6.2.2 пункту 6.2 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.3. Органолептичний контроль

6.3.1. Органолептичний контроль є обов'язковим видом контролю і полягає в перевірці зовнішнього вигляду лікарського засобу, у тому числі якості закупорювання, його кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень у рідких лікарських формах.

(Підпункт 6.3.1 пункту 6.3 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.3.2. Однорідність умісту порошків перевіряється за вмістом діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, мазей, супозиторіїв за методикою визначення однорідності відповідно до вимог ДФУ. Перевірка здійснюється вибірково в кожного фармацевта (провізора) протягом робочого дня.

(Підпункт 6.3.2 пункту 6.3 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.3.3. Результати органолептичного контролю лікарських засобів реєструються в журналі (додаток 4).

6.4. Фізичний контроль

6.4.1. Фізичний контроль полягає в перевірці загальної маси або об'єму лікарського засобу, кількості та маси окремих доз, що входять в цю лікарську форму (але не менше трьох доз).

6.4.2. Перевіряються:

- кожна серія фасовки та внутрішньоаптечної заготовки в кількості трьох - п'яти одиниць фасовки або одиниць заготовки;
- лікарські засоби, вироблені за індивідуальними рецептами, замовленнями (вимогами), вибірково протягом робочого дня з урахуванням усіх видів лікарських форм, вироблених за день;
- лікарські засоби, що вимагають стерилізації, після розфасовки до їх стерилізації;
- лікарські засоби для дітей віком до 1 року;
- отруйні, наркотичні (психотропні) лікарські засоби;

(Абзац шостий підпункту 6.4.2 пункту 6.4 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

- лікарські форми, призначені для новонароджених, до їх стерилізації.

6.4.3. Результати фізичного контролю реєструються в журналі (додаток 4), допустимі норми відхилень наведені в таблиці (додаток 5).

6.5. Хімічний контроль

Хімічний контроль полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту лікарських речовин, що входять до складу лікарського засобу.

6.5.1. Ідентифікації підлягають:

- усі лікарські засоби, концентрати та напівфабрикати, що надходять з приміщень зберігання в асистентську;
- концентрати, напівфабрикати та рідкі лікарські форми в бюреточній установці та штанглазах з емпіричним краплеміром в асистентській кімнаті при заповненні;

(Абзац четвертий підпункту 6.5.1 пункту 6.5 виключено на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

- лікарські засоби, виготовлені за індивідуальними рецептами та на замовлення ЛПЗ, вибірково в кожного провізора (фармацевта) протягом робочого дня, але не менше 10% від їх загальної кількості.

Результати аналізів реєструються в журналах (додатки 4, 6).

6.5.2. Ідентифікації та кількісному аналізу підлягають:

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні ЛЗ, очні краплі, ЛЗ для новонароджених, що виготовляються серіями, до стерилізації та після стерилізації. У разі неможливості визначення кількісного вмісту стабілізаторів та антимікробних консервантів в очних краплях їх введення у ЛЗ проводиться під контролем провізора-аналітика або у разі його відсутності персоналу, зазначеного у пункті 5.5;
- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні ЛЗ, у тому числі вміст ізотонуючих речовин і стабілізаторів, ЛЗ для новонароджених за індивідуальними рецептами до стерилізації. Контроль якості здійснюється в асептичних умовах. У разі неможливості визначення кількісного вмісту стабілізаторів та антимікробних консервантів в очних краплях їх введення у ЛЗ проводиться під контролем провізора-аналітика або у разі його відсутності персоналу, зазначеного у пункті 5.5;
- очні краплі та мазі за індивідуальними рецептами, що містять отруйні речовини;
- розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього застосування), атропіну сульфату та нітрату срібла;
- уся внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);
- стабілізатори, що використовуються у виготовленні розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів та очних крапель;
- концентрація спирту етилового (визначається спиртометром або рефрактометричним методом при розведенні в аптеці).

Результати цих досліджень реєструються в журналі (додаток 4).

Усі лікарські форми для новонароджених, очні краплі та мазі за індивідуальними прописами готуються у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або у разі його відсутності персоналу, зазначеного у пункті 5.5.

(Підпункт 6.5.2 пункту 6.5 в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.5.3. Результати хімічного контролю реєструються в журналі (додаток 4). У цьому самому журналі фіксуються всі випадки неякісного виробництва (виготовлення) лікарських засобів. Неякісні лікарські засоби на підставі рішення уповноваженої особи вилучаються у карантин, утилізуються чи знищуються в установленому законодавством порядку.

6.6. Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших ЛЗ, що виготовляються серіями та до яких ставляться вимоги щодо їх стерильності:

(Пункт 6.6 в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.6.1. Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших ЛЗ, що виготовляються серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виготовлення. Перелік заходів, які здійснюються при постадійному контролі, повинен бути внесений у технологічну інструкцію. Результати постадійного контролю виготовлення цих ЛЗ реєструються у відповідному журналі (додаток 3).

(Підпункт 6.6.1 пункту 6.6 в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.6.2. Контроль парентеральних, офтальмологічних та інших ЛЗ, що виготовляються серіями, як готової продукції, повинен здійснюватися за всіма показниками якості, які внесені у відповідну специфікацію технологічної

інструкції. Виготовлений ЛЗ повинен відповідати всім вимогам, зазначеним у технологічній інструкції. Результати контролю реєструються у відповідному журналі.

(Підпункт 6.6.2 пункту 6.6 в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.6.3. Стерилізація розчинів повинна здійснюватися не пізніше трьох годин від початку приготування під контролем спеціально призначеної особи (фармацевт або провізор). Стерилізація розчинів глюкози повинна здійснюватися зразу ж після їх приготування. Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається. Реєстрація параметрів стерилізації проводиться в журналі (додаток 7).

6.6.4. Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів на механічні вклучення (видимі частки) проводиться відповідно до вимог ДФУ з обов'язковою перевіркою кожного контейнера. Одночасно проводиться перевірка якості закупорювання контейнерів (алюмінієвий ковпачок не повинен прокручуватися при перевірці вручну) та об'єм, що витягається відповідно до вимог ДФУ.

(Підпункт 6.6.4 пункту 6.6 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.6.5. На постійній основі проводиться контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, води для ін'єкцій на відсутність бактеріальних ендотоксинів або пірогенів у відповідності до вимог ДФУ.

6.6.6. Контроль на стерильність ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, офтальмологічних, інших неін'єкційних лікарських засобів, до яких ставляться вимоги щодо їх стерильності, здійснюється щомісяця (вибірково).

6.6.7. Забороняється одночасне виготовлення в одному виробничому приміщенні кількох найменувань ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних ЛЗ.

(Підпункт 6.6.7 пункту 6.6 в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

6.7. Контроль при відпуску

6.7.1. Контролю при відпуску підлягають усі виготовлені в аптеках лікарські засоби. Цей вид контролю здійснює провізор аптеки, який відпускає ліки.

При цьому перевіряється відповідність:

- упаковки лікарських засобів - фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до їх складу;
- оформлення лікарських засобів - вимогам чинних нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних та наркотичних (психотропних) ЛЗ віку хворого;

(Абзац п'ятий підпункту 6.7.1 пункту 6.7 в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я [N 361](#) від 19.07.2005)

- номери на рецепті та номери на етикетці; прізвища хворого на квитанції - прізвищу на етикетці, у рецепті або його копії;

- відповідність складу лікарського засобу, указаному на етикетці, - пропису в рецепті.

6.7.2. Особа, яка відпустила лікарський засіб, зобов'язана поставити свій підпис та дату відпуску на зворотному боці рецепта (замовлення) та в паспорті письмового контролю.

