

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

Кадикало Е. М., Голота С. М., Салієва Л. М.

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ:
ВИЗНАЧЕННЯ ТОТОЖНОСТІ ТА ЧИСТОТИ
ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

***МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДО ЛАБОРАТОРНОГО ПРАКТИКУМУ***

Рекомендовано до друку науково-методичною радою
Волинського національного університету імені Лесі Українки
(Протокол № 2 від 20 жовтня 2021 р.)

Рецензенти:

Піскач Л. В. – кандидат хімічних наук, професор кафедри хімії та технологій Волинського національного університету імені Лесі Українки;
Грозав А. М. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету.

Кадикало Е. М., Голота С. М., Салієва Л. М. Фармацевтична хімія: визначення тотожності та чистоти лікарських речовин. Методичні вказівки до лабораторного практикуму. Луцьк: П “Зоря–плюс” ВОО ВОІ СОІУ, 2021. 45 с.

Дані методичні вказівки призначені для самостійної підготовки до лабораторних занять з фармацевтичної хімії студентів спеціальності «Фармація, промислова фармація». Зміст і структура вказівок базуються на програмі даної навчальної дисципліни.

Навчально-методичне видання містить методичні рекомендації до виконання лабораторних робіт з навчального курсу «Фармацевтична хімія», а також контрольні запитання до них.

Рекомендовано студентам 3-го курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», викладачам та лаборантам, які проводять лабораторні заняття.

ЗМІСТ

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА	4
РОЗДІЛ 1. ТЕХНІКА ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ	5
1.1. Основні вимоги і правила роботи в лабораторії фармацевтичної хімії.....	5
1.2. Заходи безпеки під час роботи в лабораторії та способи надання першої медичної допомоги.....	5
РОЗДІЛ 2. ВИЗНАЧЕННЯ ТОТОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН	8
2.1. Якісний елементний аналіз речовин неорганічної природи	8
Лабораторна робота № 1. Ідентифікація неорганічних іонів.....	8
2.1.1. Катіони.	8
2.1.2. Аніони.	13
2.2. Якісний елементний аналіз речовин органічної природи	20
Лабораторна робота № 2. Ідентифікація органічних лікарських речовин	20
2.2.1. Ненасичені вуглеводні.	20
2.2.2. Галоїдовмісні органічні сполуки.....	21
2.2.3. Спиртовий гідроксил.	22
2.2.4. Багатоатомні спирти.....	23
2.2.5. Енольний гідроксил.....	23
2.2.6. Ендіольне угруповання.....	24
2.2.7. Загальні якісні реакції фенолів.....	24
2.2.8. Альдегіди і кетони.....	27
2.2.9. Карбонові кислоти	28
2.2.10. Амінокислоти аліфатичного ряду.....	29
2.2.11. Прості ефіри (етери)	29
2.2.12. Складні ефіри (естери).....	30
2.2.13. Аміни.....	31
2.2.14. Піридиновий цикл.....	33
2.2.15. Нітрогрупа.....	34
2.2.16. Аміди.....	35
2.2.17 Сульфокислоти, сульфаміди	36
2.2.18. Фосфорорганічні (органічні фосфоровмісні) сполуки.....	37
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСТОТИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН	40
Лабораторна робота № 3. Дослідження доброякісності лікарських препаратів	40
3.1. Визначення розчинності	40
3.2. Визначення прозорості та ступеня каламутності розчинів лікарських препаратів.	41
3.3. Встановлення кислотності, лужності та рН розчину.	42
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	45

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА

Фармацевтична хімія – наука, що вивчає хімічну будову лікарських речовин, їх фізичні та хімічні властивості; взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методи контролю їх якості, а також методи отримання та очистки лікарських засобів, біологічно активних сполук та їх метаболітів.

Методи контролю якості, або фармацевтичний аналіз, займаючи чільне місце при вивченні фармацевтичної хімії, має свої специфічні особливості, що значною мірою відрізняють його від інших методів аналізу.

По-перше, це пов'язано з тим, що лікарські засоби мають різну хімічну природу, до їх складу можуть входити декілька речовин, у багатьох випадках хімічна будова їх дуже складна, деякі групи лікарських речовин малостійкі при зберіганні в невідповідних умовах.

По-друге, до фармацевтичного аналізу висуваються високі вимоги, критеріями яких є: точність, специфічність, чутливість. Це викликано великою відповідальністю за результати аналізу, за якими стоїть життя людини – хворого, який вживатиме ліки.

Названі особливості фармацевтичного аналізу потребують як ґрунтового знання загальних методів аналізу, так і переходу від них до багатьох конкретних методик його проведення. Разом із тим серед них є немало специфічних.

У посібнику охарактеризовано предмет і завдання фармацевтичної хімії, розглянуто класичні методи встановлення чистоти та ідентифікації лікарських засобів.

Мета лабораторних занять з фармацевтичної хімії – практично ознайомити студентів з основними методами визначення субстанцій лікарських речовин за катіонами і аніонами згідно з вимогами ДФУ; навчити їх використовувати хімічні методи для ідентифікації лікарських засобів органічної структури за функціональними групами; визначати фізичні константи органічних речовин для ідентифікації та встановлення чистоти лікарських засобів; проводити кількісне визначення вмісту лікарських речовин в субстанції різними методами.

Кожну тему завершує перелік питань для самоконтролю, самоперевірки і контролю засвоєння знань, що дає змогу забезпечити ефективне опрацювання студентом навчального матеріалу в процесі самостійної роботи. Контрольні питання сприяють засвоєнню практичних прийомів розв'язання завдань і набуттю навичок логічного мислення студентів.

Бібліографічний список містить перелік основної та рекомендованої літератури для вивчення курсу фармацевтичної хімії.

РОЗДІЛ 1. ТЕХНІКА ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ

1.1. ПРАВИЛА РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

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

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

3. Кожен студент повинен працювати тільки на закріпленому за ним робочому місці.

4. Робоче місце потрібно утримувати в чистоті і порядку, не загромождувати його предметами, які не стосуються даної роботи.

5. Категорично забороняється працювати в лабораторії самостійно у відсутності лаборанта чи викладача.

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

7. При виконанні будь-якої роботи потрібно дотримуватись обережності, пам'ятаючи, що неакуратність, неухважність, недостатнє знайомство з приладами і властивостями речовин може бути причиною нещасних випадків.

8. Хімічні реакції слід проводити у строгій відповідності до методичних рекомендацій. Категорично забороняється будь-яке відхилення від умов виконання дослідів, що описані в методичній розробці.

9. Під час роботи слід зберігати тишу, порядок і дотримуватись правил безпеки; забороняється займатися сторонніми справами.

10. Після закінчення роботи необхідно прибрати робоче місце, вимкнути електроприлади, перекрити газ і воду, здати робоче місце лаборантові (черговому студентіві).

1.2. ЗАХОДИ БЗПЕКИ ПІД ЧАС РОБОТИ В ЛАБОРАТОРІЇ ТА СПОСОБИ НАДАННЯ ПЕРШОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Хімічні досліді необхідно проводити в тих умовах і порядку, з такими кількостями й концентраціями речовин і приладами, які зазначені в інструкції до проведення експерименту.

2. Хімічні реактиви для дослідів видає лаборант у кількостях, необхідних для даного експерименту.

3. Працювати з високотоксичними речовинами (хлорангідриди кислот, бром, хлор, оксид карбону, галогенопохідні фосфору, синильна кислота та ін.), а також

проводити досліди, які супроводжуються виділенням шкідливих газів і пари, треба лише у витяжній шафі зі справною діючою вентиляцією.

4. Визначаючи речовину за запахом, необхідно легким рухом долоні над горлом посудини спрямувати пару або газ до носа і вдихати обережно, не нахиляючись до посудини.

5. Не дозволяється брати реактиви незахищеними руками. Для цього слід використовувати ложки, шпателі або совочки.

6. Насипати або наливати реактиви необхідно на столі: сухі – над аркушем паперу, рідкі – над скляною посудиною. Розсипаний або розлитий реактив не дозволяється зсипати або зливати назад у основну тару.

7. Нагрівання летких та горючих рідин (ефір, петролейний ефір, бензин, ацетон, бензен, спирт та ін.) слід проводити тільки на водяній бані, а не на відкритому полум'ї. Категорично забороняється ставити склянки з горючими та легкозаймистими рідинами поблизу відкритого полум'я.

8. Категорично забороняється виливати в раковину залишки концентрованих кислот, лугів, вогнебезпечні рідини та речовини з різким неприємним запахом, кидати в раковину папір, вату, сірники, осади та інші тверді речовини. Для цього потрібно використовувати спеціально призначені склянки.

9. Для одержання розчинів із концентрованих кислот необхідно лити **кислоту у воду**, а не навпаки, постійно перемішуючи. Розчинення концентрованої кислоти у воді (особливо сульфатної) супроводжується сильним нагріванням і розбризкуванням рідини, що може призвести до опіків.

10. Нагрівання і перегонку легкозаймистих і горючих органічних розчинників дозволяється виконувати лише на водяній або паровій бані, використовуючи електронагрівачі. Ці речовини забороняється нагрівати у відкритих колбах на газовому пальнику та відкритих електроплитках; переганяти їх досуха.

11. При нагріванні хімічних речовин у пробірці або колбі не дозволяється тримати їх руками, треба закріплювати в тримачі для пробірок або в лапці штатива (затискач повинен бути біля отвору пробірки).

12. При термічних опіках першого ступеня уражене місце обробляють етиловим спиртом, після чого накладають суху стерильну пов'язку або чисту тканину і звертаються до дерматолога. Ні в якому разі не можна проколювати пухир, змочувати місця опіків водою припикати їх розчином калій перманганату, брильянтової зелені, розчином йоду, застосовувати “народні засоби”, різні олії, вазелін, бо вони тільки підсилюють опіки, сповільнюють загоєння ран. При важких опіках необхідно негайно відправити потерпілого до лікувального закладу.

13. У випадку хімічних опіків уражену ділянку шкіри треба промити великою кількістю прохолодної води протягом 15–20 хв. (забороняється обробляти обпечені місця ватним тампоном), потім промивають розчином питної соди з масовою часткою натрію гідрогенкарбонату 2 % (при потраплянні кислоти) або розчином

оцтової чи лимонної кислоти з масовими частками 1–2 % (при потраплянні лугу) промивають водою і накладають марлеву пов'язку з риванолом або фурациліном.

При опіках під час роботи з металічним натрієм, а також фосфором необхідно ватним тампоном зняти з поверхні шкіри ці речовини, а потім промити великою кількістю води.

При опіках фенолом уражене місце від країв до центру обробляють етиловим спиртом.

При опіках бромом слід швидко змити бром за допомогою етанолу. Після цього ушкоджене місце змазують маззю від опіків. У випадку вдихання парів броду слід змочити вату етиловим спиртом і глибоко вдихати пари спирту, а потім випити молоко і вийти на свіже повітря.

14. При потраплянні в око будь-якої хімічної речовини необхідно ретельно промити його великою кількістю води. Промивати очі після опіку необхідно ретельно протягом 20–30 хв., а потім обов'язково звернутися до лікаря.

15. При пораненні склом або іншим предметом рану промивають великою кількістю дистильованої води або тампоном, змоченим етиловим спиртом; виймають осколки скла і знову промивають рану спиртом. Якщо рана забруднена, бруд видаляється лише навкруги, але ні в якому разі не з глибинних шарів рани. Шкіру навколо рани обробляють йодною настоянкою або розчином брильянтової зелені, перев'язують і звертаються до медпункту.

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

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

РОЗДІЛ 2

ВИЗНАЧЕННЯ ТОТОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

2.1. Якісний елементний аналіз речовин неорганічної природи

Визначення тотожності неорганічних лікарських речовин у більшості випадків зводиться до ідентифікації окремих іонів – аніонів та катіонів, що входять до їх складу.

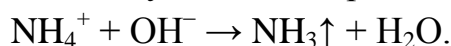
У цьому розділі наведено реакції ідентифікації катіонів та аніонів, а також деяких органічних аніонів, які входять до складу лікарських речовин.

Лабораторна робота № 1. Ідентифікація неорганічних іонів

2.1.1. Катіони

АМОНІЙ NH_4^+

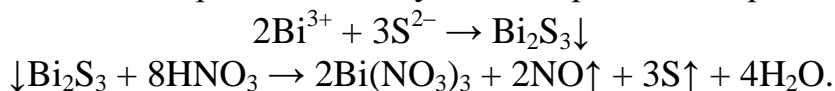
1. 1 мл розчину солі амонію (0,002-0,006 г іона амонію) нагрівають з 0,5 мл розчину натрію гідроксиду; виділяється амоніак, який виявляють за запахом та посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



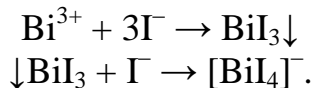
2. 0,01-0,02 г солі амонію розчиняють в 1 краплі води, додають 1 краплю реактиву Несслера; при цьому утворюється осад червоно-бурого кольору.

БІСМУТ Bi^{3+}

1. Лікарські засоби бісмуту (близько 0,05 г іона бісмуту) збовтують з 3 мл розведеної хлороводневої кислоти і фільтрують. До фільтрату додають 1 мл розчину натрію сульфіді або сірководню; утворюється коричнево-чорний осад, який розчиняється при додаванні рівного об'єму концентрованої нітратної кислоти:

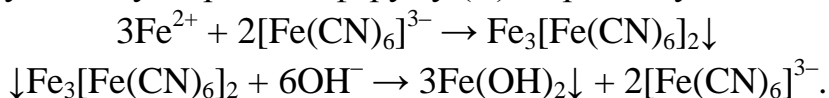


2. Лікарські засоби бісмуту (близько 0,05 г іона бісмуту) збовтують з 5 мл розведеної сульфатної кислоти і фільтрують. До фільтрату додають 2 краплі розчину калію йодиду; утворюється чорний осад, що розчиняється в надлишку реактиву; з'являється жовтувато-оранжеве забарвлення:



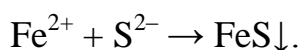
ФЕРУМ (II) Fe^{2+}

1. До 2 мл розчину солі двовалентного феруму (близько 0,02 г іона феруму) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та 1 мл розчину калію фериціаніду; утворюється синій осад, який не розчиняється в мінеральних кислотах, але руйнується лугами з утворенням феруму (II) гідроксиду:



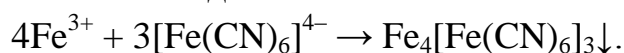
Можливе також утворення сполуки $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

2. До розчину солі двовалентного феруму (близько 0,02 г іона феруму) додають розчин амонію сульфїду; утворюється чорний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах:

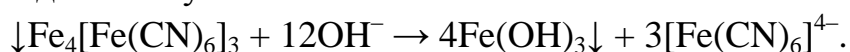


ФЕРУМ (III) Fe^{3+}

1. До 2 мл розчину солі тривалентного феруму (близько 0,02 г іона феруму) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та 1-2 краплі розчину калію фероціанїду; утворюється синій осад:



Осад розкладається лугами:

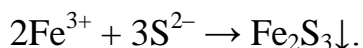


Можливе також утворення осаду $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

2. До 2 мл розчину солі тривалентного феруму (близько 0,001 г іона феруму) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та 1-2 краплі розчину амонію роданїду; з'являється червоне забарвлення:



3. До розчину солі тривалентного феруму (близько 0,001 г іона феруму) додають розчин амонію сульфїду; утворюється чорний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах:

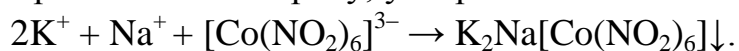


КАЛІЙ K^+

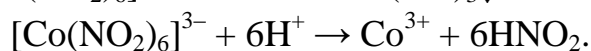
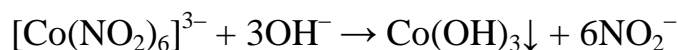
1. До 2 мл розчину солі калію (0,01-0,02 г іона калію) додають 1 мл розчину винної кислоти, 1 мл розчину натрію ацетату, 0,5 мл 95 %-вого спирту, збовтують; поступово утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів.

Утворенню осаду сприяє охолодження реакційної суміші та потирання скляною паличкою стінок пробїрки.

2. До 2 мл розчину солі калію (0,005-0,01 г іона калію), попередньо прожареної для видалення солей амонію, додають 0,5 мл розведеної оцтової кислоти та 0,5 мл розчину натрію кобальтинїтриту; утворюється жовтий кристалічний осад:



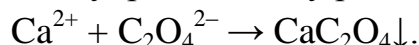
Реакцію не можна проводити в лужному або сильно кислому середовищі внаслідок руйнування комплексного іона:



3. Сіль калію, внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні крізь синє скло – у пурпурово-червоний.

КАЛЬЦІЙ Ca^{2+}

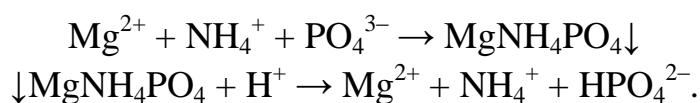
1. До 1 мл розчину солі кальцію (0,002-0,02 г іона кальцію) додають 1 мл розчину амонію оксалату; утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній оцтовій кислоті та розчинний у розведених мінеральних кислотах:



2. Сіль кальцію, змочена хлороводневою кислотою і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його в цегляно-червоний колір.

МАГНІЙ Mg^{2+}

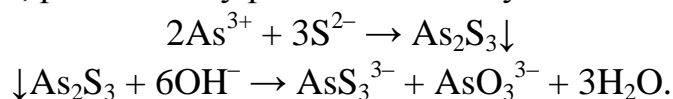
1. До 1 мл розчину солі магнію (0,002-0,005 г іона магнію) додають 1 мл розчину амонію хлориду, 1 мл розчину амоніаку та 0,5 мл розчину натрію фосфату; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах та оцтовій кислоті:



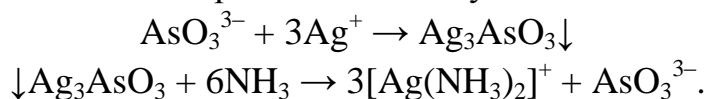
Амонію хлорид додається для запобігання утворення в реакційній суміші осаду магнію гідроксиду. Надлишку амонію хлориду слід уникати, оскільки можуть утворюватися розчинні комплекси $[\text{MgCl}_3]^-$, $[\text{MgCl}_4]^{2-}$.

АРСЕН (III) As^{3+}

1. До 0,3 мл розчину солі тривалентного арсену (близько 0,03 г іона арсеніту) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти та 2 краплі розчину натрію сульфідру або сірководню; утворюється жовтий осад, нерозчинний у концентрованій хлороводневій кислоті, розчинний у розчині амоніаку:

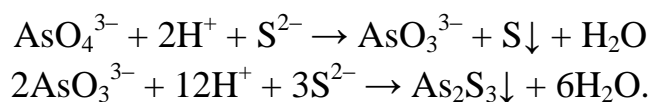


2. До 0,3 мл розчину солі тривалентного арсену (близько 0,003 г іона арсеніту) додають 1-2 краплі розчину аргентуму нітрату; утворюється жовтий осад, розчинний у розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:

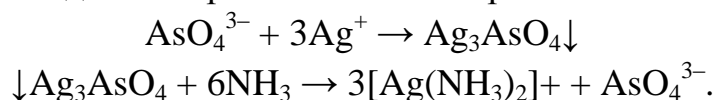


АРСЕН (V) As^{5+}

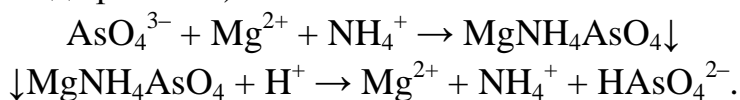
1. До 0,3 мл розчину солі п'ятивалентного арсену (близько 0,03 г іона арсенату) додають 0,5 мл розведеної хлороводневої кислоти, 2 краплі розчину натрію сульфідру або сірководню і нагрівають; утворюється жовтий осад арсену сульфідру, нерозчинний у концентрованій хлороводневій кислоті, розчинний у розчині амоніаку:



2. До 0,3 мл розчину солі п'ятивалентного арсену (близько 0,001 г іона арсенату) додають 1-2 краплі розчину аргентуму нітрату; утворюється коричневий осад, розчинний у розведений нітратній кислоті та розчині амоніаку:

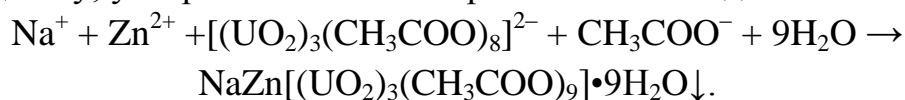


3. До 0,3 мл розчину солі п'ятивалентного арсену (близько 0,001 г іона арсенату) додають по 1 мл розчинів амонію хлориду, амоніаку та магнію сульфату; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведений хлороводневій кислоті (відмінність від арсенітів):



НАТРІЙ Na^+

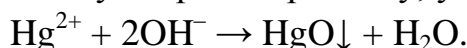
1. 1 мл розчину солі натрію (0,01-0,03 г іона натрію) підкислюють розведеною оцтовою кислотою, якщо необхідно, фільтрують, потім додають 0,5 мл розчину цинк-уранілацетату; утворюється жовтий кристалічний осад:



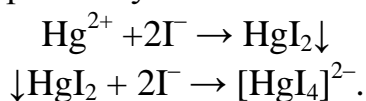
2. Сіль натрію, змочена хлороводневою кислотою, при внесенні в безбарвне полум'я забарвлює його в жовтий колір.

МЕРКУРІЙ (II) Hg^{2+}

1. До 2 мл розчину солі двовалентного меркурію (близько 0,05 г іона меркурію) додають 0,5 мл розчину натрію гідроксиду; утворюється жовтий осад:

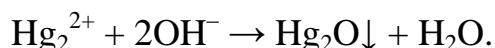


2. До 1 мл розчину солі двовалентного меркурію (0,01-0,03 г іона меркурію) обережно по 1 краплі додають розчин калію йодиду; утворюється червоний осад, який розчиняється в надлишку реактиву:

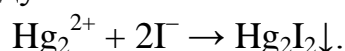


МЕРКУРІЙ (I) Hg_2^{2+}

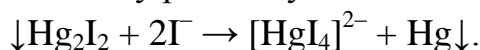
1. Солі одновалентного меркурію утворюють з розчинами лугів чорний осад меркурію (I) оксиду:



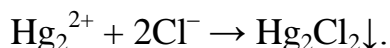
2. Солі одновалентного меркурію утворюють з розчинами йодидів жовто-зелений осад меркурію (I) йодиду:



Осад розчиняється в надлишку реактиву з виділенням металічної ртуті:



3. З розчинами хлоридів солі одновалентного меркурію утворюють білий осад меркурію (I) хлориду:

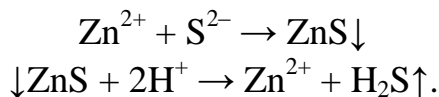


4. При взаємодії солей одновалентного ртуті з розчином амоніаку утворюється темний осад металічної ртуті:

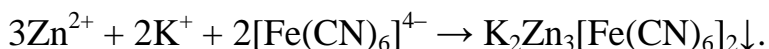


ЦИНК Zn^{2+}

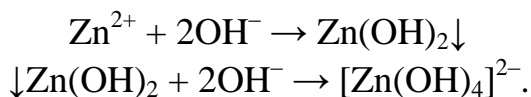
1. До 2 мл нейтрального розчину солі цинку (0,005-0,02 г іона цинку) додають 0,5 мл розчину натрію сульфіді або сірководню; утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній оцтовій кислоті та легко розчинний у розведеній хлороводневій кислоті:



2. До 2 мл розчину солі цинку (0,005-0,02 г іона цинку) додають 0,5 мл розчину калію фероціаніду; утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній хлороводневій кислоті:

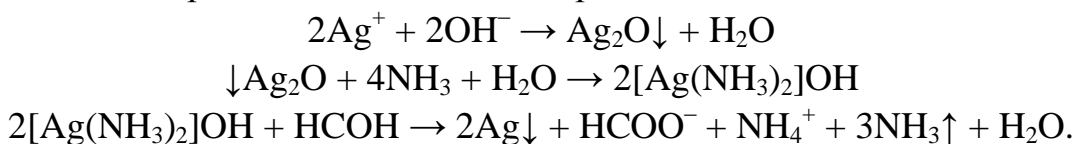


3. При взаємодії розчину солі цинку з розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглеподібний осад, розчинний у надлишку реактиву з утворенням цинкатів:

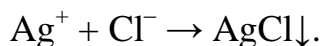


АРГЕНТУМ Ag^+

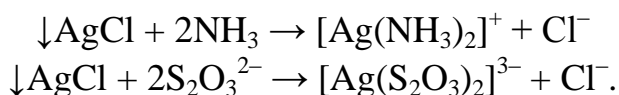
1. До 1 мл розчину солі аргентуму (близько 0,005 г іона аргентуму) додають розчин амоніаку до розчинення осаду, що утворюється спочатку, потім 2-3 краплі розчину формальдегіду і нагрівають; на стінках пробірки утворюється блискучий наліт або випадає чорний осад металічного срібла:



2. 0,001-0,002 г іона аргентуму розчиняють в 1-2 краплях води, додають 1 краплю розведеної хлороводневої кислоти або розчину натрію хлориду; утворюється білий сирнистий осад:

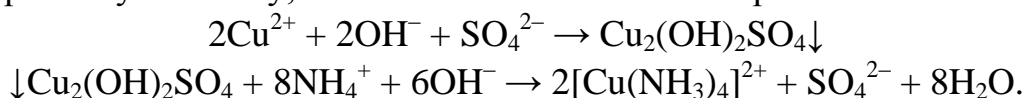


Осад нерозчинний у кислотах, але легко розчиняється в розчинах амоніаку і натрію тіосульфату:



КУПРУМ Cu^{2+}

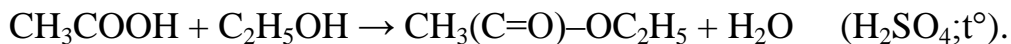
1. 0,002-0,005 г солі купруму розчиняють в 1-2 краплях води, додають 1 краплю розчину амоніаку; утворюється блакитний осад, який розчиняється в надлишку розчину амоніаку; з'являється темно-синє забарвлення:



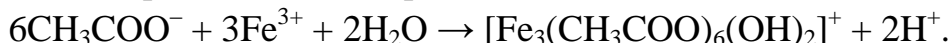
2.1.2. Аніони

АЦЕТАТИ CH_3COO^-

1. 2 мл розчину ацетату (0,02-0,06 г іона ацетату) нагрівають з рівною кількістю концентрованої сульфатної кислоти та 0,5 мл 95 %-вого спирту; відчувається запах етилацетату:



2. До 2 мл нейтрального розчину ацетату (0,02-0,06 г іона ацетату) додають 0,2 мл розчину феруму (III) хлориду; з'являється червоно-буре забарвлення, яке зникає від додавання розведених мінеральних кислот:



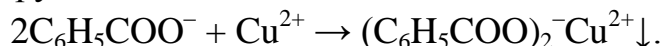
БЕНЗОАТИ $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$

1. До 2 мл нейтрального розчину бензоату (0,01-0,02 г іона бензоату) додають 0,2 мл розчину феруму (III) хлориду; утворюється рожево-жовтий осад, розчинний в ефірі:



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

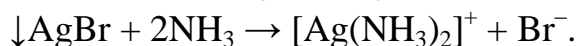
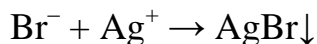
2. З розчином купруму сульфату нейтральні розчини бензоатів утворюють осад бірюзового кольору:



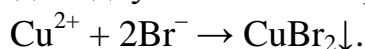
БРОМІДИ Br^-

1. До 1 мл розчину броміду (0,002-0,03 г іона броміду) додають 2 мл розведеної хлороводневої кислоти, 0,5 мл розчину хлораміну, 1 мл хлороформу та збовтують; хлороформний шар забарвлюється в жовто-бурий колір.

2. До 2 мл розчину броміду (0,002-0,01 г іона броміду) додають 0,5 мл розведеної нітратної кислоти та 0,5 мл розчину аргентуму нітрату; утворюється жовтуватий сирнистий осад, нерозчинний у розведеній нітратній кислоті та важко розчинний у розчині амоніаку:



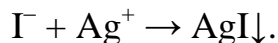
3. До 0,002-0,005 г броміду додають 1 краплю розчину купруму сульфату, 5 крапель концентрованої сульфатної кислоти; з'являється чорний осад; після додавання декількох крапель води відбувається знебарвлення:



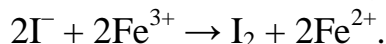
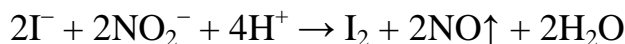
ЙОДИДИ I^-

1. До 2 мл розчину йодиду (0,002-0,01 г іона йодиду) додають 0,5 мл розведеної нітратної кислоти та 0,5 мл розчину аргентуму нітрату; утворюється

жовтий сирнистий осад, нерозчинний у розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:



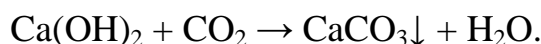
2. До 2 мл розчину йодиду (0,003-0,02 г іона йодиду) додають 0,2 мл розведеної сульфатної кислоти, 0,2 мл розчину натрію нітриту або розчину феруму (III) хлориду та 2 мл хлороформу; при збовтуванні хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір:



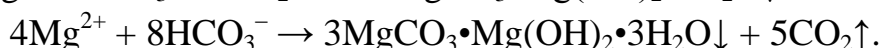
3. При нагріванні 0,1 г йодиду з 1 мл концентрованої сульфатної кислоти виділяються фіолетові пари йоду.

КАРБОНАТИ CO_3^{2-} , ГІДРОКАРБОНАТИ HCO_3^-

1. До 0,2 г карбонату (гідрокарбонату) або до 2 мл розчину карбонату (гідрокарбонату) (1:10) додають 0,5 мл розведеної кислоти; виділяється вуглекислий газ, який утворює білий осад при пропусканні крізь вапняну воду:



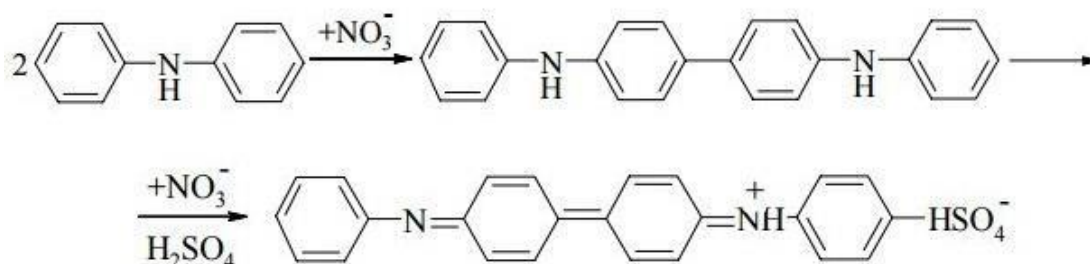
2. До 0,2 мл розчину карбонату (1:10) додають 5 крапель насиченого розчину магнію сульфату; утворюється білий осад (гідрокарбонат утворює осад тільки при кип'ятінні):



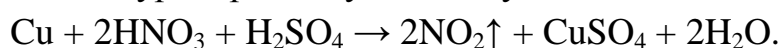
3. Розчин карбонату (1:10) при додаванні 1 краплі розчину фенолфталеїну забарвлюється в червоний колір (відмінність від гідрокарбонатів).

НІТРАТИ NO_3^-

1. Реакція окиснення дифеніламіну лежить в основі визначення нітратів і нітритів. До лікарського засобу (близько 0,001 г іона нітрату) додають 2 краплі розчину дифеніламіну; з'являється синє забарвлення:

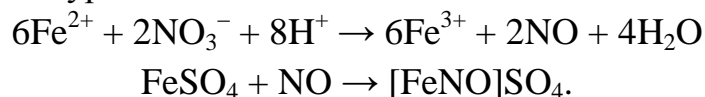


2. До лікарського засобу (близько 0,002-0,005 г іона нітрату) додають по 2-3 краплі води та концентрованої сульфатної кислоти, шматочок металеві міді і нагрівають; виділяються бурі пари азоту двоокису:



3. Нітрати (близько 0,002 г іона нітрату) не знебарвлюють розчин калію перманганату, підкислений розведеною сульфатною кислотою (відмінність від нітритів).

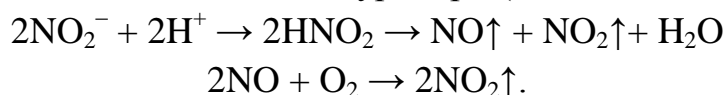
4. До 5-6 крапель насиченого розчину феруму (II) сульфату додають 2-3 краплі розчину нітрату і перемішують, потім обережно по стінці пробірки приливають 5-6 крапель концентрованої сульфатної кислоти так, аби рідини не змішалися; на межі двох рідин з'являється буре кільце:



НІТРИТИ NO_2^-

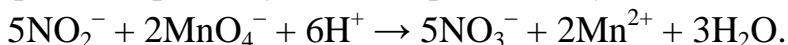
1. До лікарського засобу (близько 0,001 г іона нітриту) додають 2 краплі розчину дифеніламіну; з'являється синє забарвлення (див. нітрати).

2. До лікарського засобу (близько 0,03 г іона нітриту) додають 1 мл розведеної сульфатної кислоти; виділяються жовто-бурі пари (відмінність від нітратів):



3. Декілька кристалів антипірину розчиняють у фарфоровій чашці у 2 краплях розведеної хлороводневої кислоти, додають 2 краплі розчину нітриту (близько 0,001 г іона нітриту); з'являється зелене забарвлення (відмінність від нітратів).

4. До 4-5 крапель розчину нітриту додають таку саму кількість розведеної сульфатної кислоти і по 1 краплі приливають розчин калію перманганату; відбувається знебарвлення розчину калію перманганату:

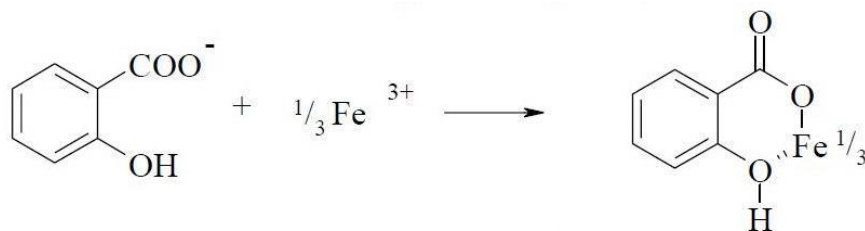


5. Так само як і нітрати, нітрити дають реакцію з феруму (II) сульфатом (див. нітрати). На відміну від нітратів реакція може протікати в слабкислому середовищі.

САЛІЦИЛАТИ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO}^-$

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

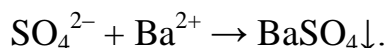
До 2 мл нейтрального розчину саліцилату (0,002-0,01 г іона саліцилату) додають 2 краплі розчину феруму (III) хлориду; з'являється синьо-фіолетове або червоно-фіолетове забарвлення, яке зберігається при додаванні невеликої кількості розведеної оцтової кислоти, але зникає при додаванні розведеної хлороводневої кислоти. При цьому утворюється білий кристалічний осад саліцилової кислоти:



2. З розчином купруму сульфату нейтральні розчини саліцилатів утворюють розчин зеленого кольору.

СУЛЬФАТИ SO_4^{2-}

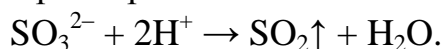
1. До 2 мл розчину сульфату (0,005-0,05 г іона сульфату) додають 0,5 мл розчину барію хлориду; утворюється білий осад, нерозчинний у розведених мінеральних кислотах:



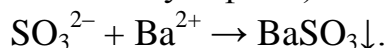
Реакція проводиться в солянокислому середовищі для розчинення осадів барію фосфатів та карбонатів, які на відміну від барію сульфату розчинні в розведеній хлороводневій кислоті.

СУЛЬФІТИ SO_3^{2-}

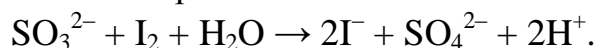
1. До 2 мл розчину сульфіту (0,01-0,03 г іона сульфіту) додають 2 мл розведеної хлороводневої кислоти та збовтують; поступово виділяється сірчистий газ, який виявляють за характерним різким запахом:



2. До 2 мл розчину сульфіту (0,002-0,02 г іона сульфіту) додають 0,5 мл розчину барію хлориду; утворюється білий осад, розчинний у розведеній хлороводневій кислоті (відмінність від сульфатів):



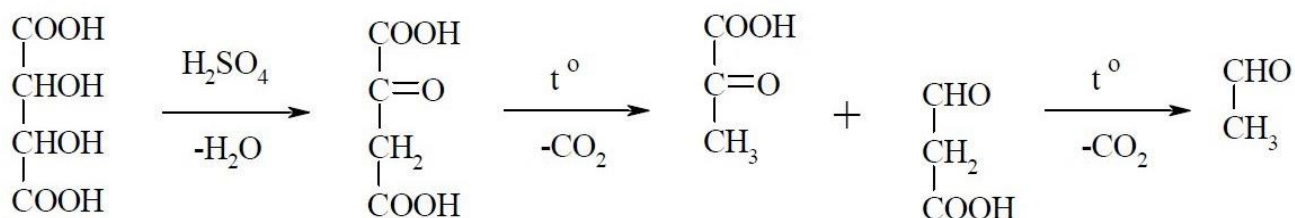
3. При додаванні до розчину сульфіту декількох крапель розчину йоду 0,1 моль/л відбувається його знебарвлення:

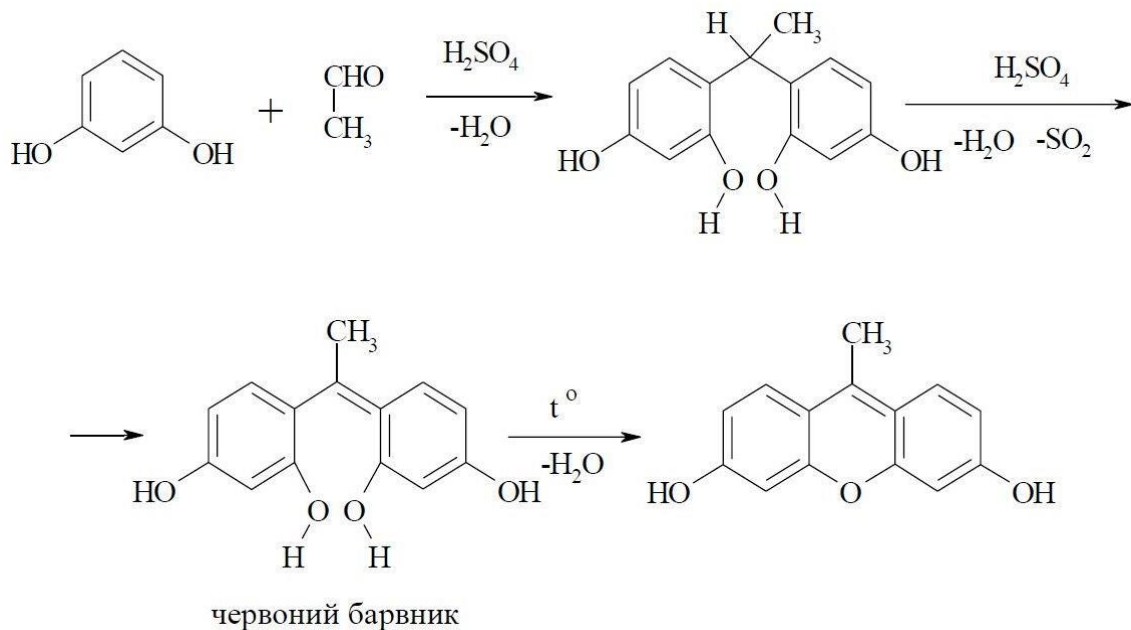


ТАРТРАТИ (HOCHCOO-)₂

1. До 1 мл розчину тартрату (близько 0,02 г іона тартрату) додають кристалик калію хлориду, 0,5 мл 95 %-вого спирту; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах та розчинах лугів. Реакцію проводять у присутності натрію ацетату при охолодженні та потиранні склянкою паличкою стінок пробірки (див. калій, 2.1.1., ст. 9).

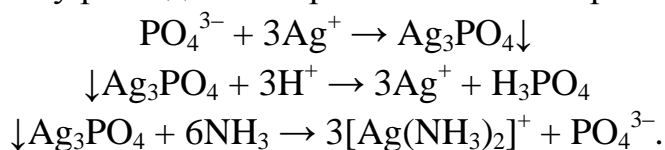
2. 0,25 мл розчину тартрату (близько 0,005 г іона тартрату) нагрівають з 1 мл концентрованої сульфатної кислоти та декількома кристалами резорцину; через 15-30 с з'являється вишнево-червоне забарвлення:





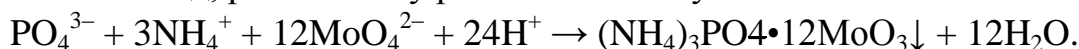
ФОСФАТИ PO_4^{3-}

1. До 1 мл розчину фосфату (0,01-0,03 г іона фосфату), нейтралізованого до рН близько 7,0, додають декілька крапель розчину аргентуму нітрату; утворюється жовтий осад, розчинний у розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:



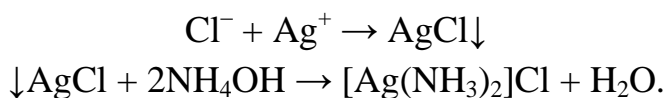
2. До 1 мл розчину фосфату (0,01-0,03 г іона фосфату) додають 1 мл розчину амонію хлориду, 1 мл розчину амоніаку та 0,5 мл розчину магнію сульфату; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах (див. магній, 2.1.1., ст. 10).

3. До 1 мл розчину фосфату (0,01-0,03 г іона фосфату) в розведеній нітратній кислоті додають 2 мл розчину амонію молібдату і нагрівають; утворюється жовтий кристалічний осад, розчинний у розчині амоніаку:



ХЛОРИДИ Cl^-

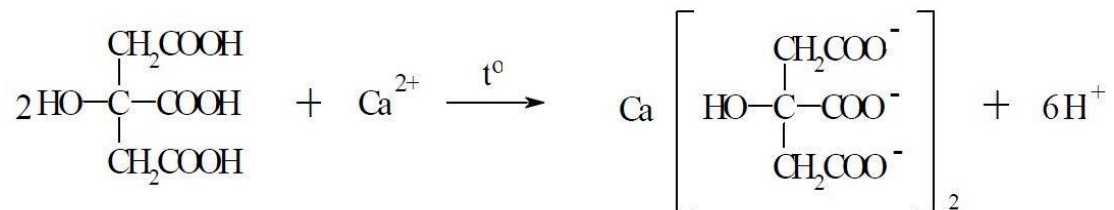
1. До 2 мл розчину хлориду (0,002-0,01 г іона хлориду) додають 0,5 мл розведеної нітратної кислоти і 0,5 мл розчину аргентуму нітрату; утворюється білий сирнистий осад, нерозчинний у розведеній нітратній кислоті і розчинний у розчині амоніаку:



Для солей органічних основ дослідження розчинності осаду аргентуму хлориду проводять після відфільтрування і промивання осаду водою (якщо цього не зробити, може утворитися осад органічної основи).

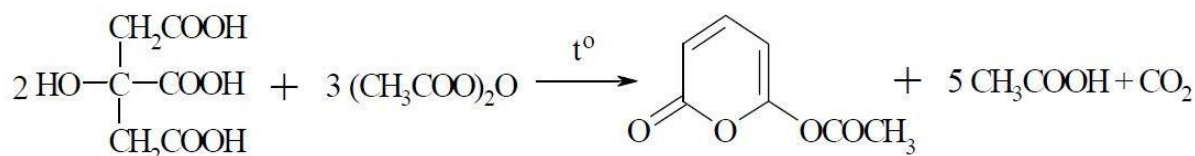
ЦИТРАТИ (C₆H₅O₇)³⁻

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



До 1 мл нейтрального розчину цитрату (0,002-0,01 г іона цитрату) додають 1 мл розчину кальцію хлориду; розчин залишається прозорим; при кип'ятінні утворюється білий осад, розчинний у розведеній хлороводневій кислоті.

2. Другий метод відкриття цитрату більш специфічний і дає позитивні результати з усіма цитратами, як неорганічними, так і органічними. Він полягає в реакції з оцтовим ангідридом при нагріванні. Метод ґрунтується на складній взаємодії, в якій оцтовий ангідрид виконує роль водовіднімаючого та ацилюючого засобу. На першій стадії внаслідок дегідратації лимонної кислоти утворюється аконітова кислота (HOOCCH=C(COOH)CH₂COOH), при циклізації та декарбоксілюванні останньої утворюються забарвлені сполуки піранового ряду:



До лікарського засобу (0,001-0,002 г іона цитрату) додають 0,5 мл оцтового ангідриду і нагрівають; через 20-40 с з'являється червоне забарвлення.

3. До 3-5 крапель розчину цитрату (0,0001 г іона цитрату) додають 3-5 крапель розчину калію перманганату 0,01 моль/л, 3-5 крапель насиченої бромної води і злегка підігрівають. Після охолодження надлишок броду й марганцю (IV) оксид, що іноді утворюється, руйнують додаванням твердої сульфосаліцилової кислоти. Випадає білий кристалічний осад.

Таку саму реакцію дають тартрати, а її проведенню заважають феноли й ароматичні аміни, які утворюють осади з бромною водою.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Ідентифікація іонів кальцію за методикою ДФУ, середовище, результат реакції.
2. Випробування на солі калію, середовище, результат реакції.
3. Ідентифікація іонів цинку за методикою ДФУ, результат реакції.
4. Вибір реагентів при дослідженні лікарських речовин, які містять галоген-іони.
5. Реакції ідентифікації, які використовуються для визначення нітритів.
6. Реакції ідентифікації, за допомогою яких можна відрізнити солі заліза (III) від солей заліза (II).
7. Пояснити роль амонію хлориду в реакції на катіон магнію.
8. Реакції ідентифікації на солі алюмінію. Умови проведення дослідження та результат.
9. Характерні реакції ідентифікації карбонат- та гідрокарбонат-іонів, середовище та зовнішній ефект реакції. Реакції, які розрізняють карбонат- та гідрокарбонат-іони.
10. Реакції ідентифікації на сульфат-іони, спостереження.
11. Ідентифікувати в складі лікарських речовин катіони : NH_4^+ ; Bi^{3+} ; Fe^{2+} ; Fe^{3+} ; K^+ ; Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; As^{3+} ; As^{5+} ; Na^+ ; Hg^{2+} ; Zn^{2+} ; Ag^+ .
12. Ідентифікувати в складі лікарських речовин аніони : Br ; I ; CO_3^{2-} ; HCO_3^- ; NO_3^- ; NO_2^- ; SO_4^{2-} ; PO_4^{3-} ; Cl^- .

2.2. Якісний елементний аналіз речовин органічної природи

Аналіз органічних лікарських речовин відрізняється від аналізу неорганічних сполук. Молекула органічної речовини складається з основи (скелета), що містить або вуглеводневий (аліфатичний) ланцюг, або ароматичну чи гетероциклічну структуру, і певного набору функціональних груп, наявність, розташування та взаємний вплив яких і визначають хімічні й фармакологічні властивості сполуки. Тому аналіз лікарських речовин органічної природи зводиться до реакцій, направлених на визначення функціональних груп.

Лабораторна робота № 2. Ідентифікація органічних лікарських речовин

2.2.1. Ненасичені вуглеводні

Характерними реакціями ненасичених вуглеводнів є, головним чином, *реакції електрофільного присєднання*:

1. При взаємодії лікарських речовин, які містять ненасичений зв'язок, з бромною водою спостерігається знебарвлення останньої (наприклад, при проведенні реакції талеохінної спроби на хінін).

Використання в такій реакції як середовища безводного розчинника, наприклад тетрахлорметану, дає змогу відрізнити алкени чи алкіни від ароматичних сполук, які реагують з бромом з виділенням бромоводню (він не розчиняється в тетрахлоретані й виділяється у вигляді бульбашок).

Методика: Розчин 1 г (0,3 мл) бром у 100 мл тетрахлоретану додають краплями до розчину 50 мг речовини у 2 мл тетрахлорметану. Розчин бром одразу знебарвлюється.

2. Калію перманганат у нейтральному або слаболужному середовищі окиснює ненасичені сполуки, при цьому його розчини знебарвлюються.

У кислому середовищі, особливо при нагріванні, реакція не зупиняється на стадії окиснення подвійного зв'язку і проходить далі з розривом карбон-карбонного зв'язку з утворенням відповідних альдегідів або, навіть, кислот.

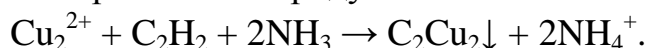
Реакція не є специфічною, тому у фармацевтичному аналізі широкого застосування не знаходить. Використовується вона, наприклад, для визначення домішок цінаммоїлкокаїну та інших відновлюючих речовин у кокаїну гідрохлориді.

3. π -Зв'язки ненасичених вуглеводнів можуть брати участь в утворенні комплексів із солями важких металів, наприклад стибію (III) хлоридом.

Методика: 1 мг речовини розчиняють в 1 мл хлороформу; до отриманого розчину додають 5 мл хлороформного розчину стибію (III) хлориду – з'являється відповідне забарвлення.

Ретинолу ацетат у таких умовах дає синє забарвлення, ергокальциферол при взаємодії з хлороформним розчином стибію (III) хлориду, що містить 2 % ацетилхлориду, дає оранжево-рожеве забарвлення.

4. Характерними, однак недостатньо чутливими і неспецифічними реакціями на ацетилен, його похідні, є реакції з солями аргентуму, меркурію, купруму (I), що призводять до утворення нерозчинних продуктів:



У фармацевтичному аналізі деякі стероїдні гормони, що містять етинільні радикали, кількісно визначають методом непрямой алкаліметрії за нітратною кислотою, що виділяється в результаті реакції з аргентуму нітратом.

2.2.2. Галоїдовмісні органічні сполуки

1. Найпростішою попередньою спробою на наявність галогену в складі органічної речовини є *спроба Бельштейна*. Петельку на кінці тоненького мідного дроту прожарюють, поки вона перестане забарвлювати полум'я спиртівки. Ні до чого не торкаючись, дають охолонути, набирають декілька кристалів речовини й обережно, згори вниз, уносять у безбарвне полум'я. При наявності галогену полум'я забарвлюється в зелений колір.

Спроба Бельштейна не завжди дає правильний результат. Деякі речовини, що містять азот і сірку або здатні при нагріванні виділяти вуглецю (II) оксид, також спричиняють подібне забарвлення полум'я.

2. Органічні речовини, у яких галоген має ковалентний зв'язок з атомом вуглецю, у звичайних умовах не дають реакції з аргентуму нітратом. Деякі з них, де цей зв'язок не дуже міцний, реагують при нагріванні з водно-спиртовим розчином аргентуму нітрату (хлорбутин).

Щоб довести наявність галогену в молекулі органічної речовини, треба перевести його в іоногенний стан. Наприклад, наважку хлорпропаміду прожарюють у фарфоровому тиглі з сумішшю для спікання (суміш натрію або калію карбонатів з калію нітратом), залишок розчиняють у гарячій воді, фільтрують, підкислюють нітратною кислотою. Фільтрат дає реакцію на хлориди.

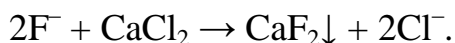
За іншою методикою використовують «відновну мінералізацію».

Методика: 0,1 г бромкамфори розчиняють у 3 мл спирту, додають 1 мл розчину натрію гідроксиду, 0,3 г цинкового пилу і кип'ятять протягом 1-2 хв. Суміш охолоджують, фільтрують; фільтрат дає характерні реакції на броміди.

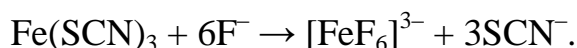
Дуже часто для переведення галогену в іоногенний стан використовують реакцію лужного гідролізу при нагріванні з водним розчином натрію гідроксиду (бромізовал, карбромал, циклофосфан, левоміцетин). Тривалість нагрівання залежить від міцності зв'язку карбон-галоген.

3. Наявність атомів йоду визначають за появою фіолетових парів йоду під час піролізу речовини (йодоформ) або окиснення її при нагріванні з розведеною нітратною (хініофон) чи концентрованою сульфатною кислотою (білігност, йодогност, сергозин).

4. Фторорганічні сполуки ідентифікують після мінералізації з сумішшю для спікання. До розчину, що містить фторид-іони, додають розчин кальцію хлориду – з'являється біла каламуть (фторафур):



Більш сучасним є метод спалення в колбі з киснем. Продукти реакції розчиняють у воді і додають до розчину феруму роданіду; спостерігається значне послаблення забарвлення (фторурацил):



2.2.3. Спиртовий гідроксил

1. Найбільш загальною реакцією на спирти є *реакція естерифікації*. Взаємодія спиртів з ангітридами, хлорангітридами або карбоновими кислотами в присутності концентрованої сульфатної кислоти приводить до утворення складних ефірів (*естерів*).

Продукти реакції ідентифікують за характерним запахом або температурою плавлення.

Методика: 2 мл етанолу змішують з 0,5 мл льодяної оцтової кислоти, 1 мл концентрованої сульфатної кислоти і нагрівають до кипіння – з'являється характерний запах етилацетату.

2. Для ідентифікації спиртів широко застосовують *реакції окиснення*. Утворені при цьому альдегіди або кетони встановлюють за характерним запахом або відповідними якісними реакціями.

Ця реакція застосовується для підтвердження тотожності:

а) ефедрину гідрохлориду:

Методика: 0,05 г ефедрину гідрохлориду розчиняють в 1 мл води, додають кристал калію фериціаніду і нагрівають до кипіння – з'являється запах бензальдегіду.

б) бензилового спирту:

Методика: До 0,1 мл бензилового спирту додають 5 мл 3 %-вого розчину калію перманганату й 1 мл сульфатної кислоти 1 моль/л; утворюється бензальдегід, який визначають за характерним запахом.

Застосовується реакція окиснення також для визначення домішки метилового спирту в етиловому:

3. Однією з відомих реакцій на спирти, зокрема етанол, є *реакція утворення йодоформу* CHI_3 .

Методика: До 0,5 мл етанолу додають 5 мл розчину натрію гідроксиду і 2 мл розчину йоду 0,1 моль/л – з'являється специфічний запах і поступово утворюється жовтий осад йодоформу, який може здаватися аморфним, однак під мікроскопом можна розпізнати гексагональні і зірчасті кристали.

Йодоформна реакція не є специфічною на спирти, оскільки сполуки, що містять етоксильну $-\text{OC}_2\text{H}_5$, ацетильну $-\text{CO}-\text{CH}_3$, моно- і дийодацетильні групи,

також дають позитивну спробу. В реакцію утворення йодоформу вступають етанол, хлоралгідрат, оцтовий альдегід, метилкетони (наприклад, ацетон) і вторинні спирти, які при окисненні утворюють метилкетони.

2.2.4. Багатоатомні спирти

1. Характерною властивістю багатоатомних спиртів є їх здатність *утворювати комплексні сполуки*. Наприклад, при взаємодії з борною кислотою утворюються комплексні кислоти, і нейтральний або слаболужний розчин спочатку стає кислим, що визначають за допомогою кислотно-основних індикаторів.

Методика: 0,05 г речовини, що аналізується, розчиняють у 2 мл води, додають 1 краплю розчину натрію гідроксиду 0,02 моль/л та 1 краплю розчину фенолфталеїну. В іншій пробірці у 2 мл води розчиняють 0,5 г натрію тетраборату і додають 1 краплю розчину фенолфталеїну. Обидва розчини забарвлюються в рожевий колір, який зникає при їх змішуванні.

2. Розчини багатоатомних спиртів розчиняють купруму (II) гідроксид з утворенням сполук, забарвлених в інтенсивно-синій колір.

Методика: До 5 мл розчину купруму (II) сульфату додають 1-2 мл розчину натрію гідроксиду до утворення осаду купруму (II) гідроксиду. Потім додають розчин гліцерину до розчинення осаду. Розчин забарвлюється в інтенсивно-синій колір.

3. Характерною для багатоатомних спиртів є також *реакція дегідратації*. Наприклад, пентози в такій реакції утворюють фурфурол, а гліцерол – акролеїн.

Методика: Пробу, що містить гліцерол, змішують з подвійною кількістю калію гідросульфату і нагрівають. Утворюється акролеїн, який ідентифікують за характерним різким запахом або за посинінням фільтрувального папірця, змоченого свіжим 1 %-вим розчином натрію нітропрусиду, до якого додано 1 краплю піперидину.

Після лужного гідролізу таку реакцію дають складні ефіри гліцеролу (жири, нітрогліцерин), а також дипрофілін.

2.2.5. Енольний гідроксил

До *енолів* відносять сполуки, які знаходяться у рівновазі з відповідними карбонільними сполуками.

Енольний гідроксил значно кисліший від спиртового і в цьому відношенні близький до фенольного. За рахунок наявності енольного гідроксилу етил- і фенілбарбітурова кислоти мають підвищену кислотність порівняно з барбіталом і фенобарбіталом, їх розчини дають кислу реакцію за метиловим червоним, що й використовується для виявлення домішки цих сполук у відповідних субстанціях.

Наявність енольного гідроксилу зумовлює здатність сполук розчинятися в лугах і утворювати забарвлені комплекси з солями важких металів.

Методика: 0,05 г бутадіону збовтують з 1,5 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л протягом 2 хв, фільтрують і до фільтрату додають 0,5 мл розчину

купрум (II) сульфату – утворюється осад сіруватого кольору, який переходить у блідо-блакитний.

2.2.6. Ендіольне угруповання

Характерним прикладом речовин, що належать до *ендіолів*, є аскорбінова кислота. Вона має кислі властивості і реагує з натрію гідроксидом.

1. Ендіоли, зокрема аскорбінова кислота, здатні утворювати комплекси з солями важких металів.

Методика: До розчину 0,05 г аскорбінової кислоти в 2 мл води додають 0,1 г натрію гідрокарбонату і 0,02 г феруму (II) сульфату, струшують і залишають стояти – з'являється фіолетове забарвлення, яке зникає від додавання 5 мл розведеної сульфатної кислоти.

2. Ендіоли називають ще *редукторами*, оскільки вони характеризуються високою відновною здатністю і легко дегідруються з утворенням відповідних α -дикарбонільних сполук. При цьому вони в нейтральному або слабкокислому середовищі відновлюють аргентуму нітрат до металічного срібла, солі купрум (II) до сполук купрум (I), знебарвлюють розчин йоду, відновлюють хіноїдні барвники до лейкосполук.

Наприклад: при додаванні до розчину аскорбінової кислоти (1:1000) по 1 краплі розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу синє забарвлення зникає.

2.2.7. Загальні якісні реакції фенолів

До *фенолів* відносять сполуки, у яких гідроксильна група приєднана до ароматичного радикалу.

1. Однією з характерних властивостей фенолів є їх *слабка кислотність*. Феноли розчиняються в 5 %-вому розчині натрію гідроксиду з утворенням фенолятів і не розчиняються в розчині натрію карбонату.

Методика: До 5 мл 2 %-вого розчину фенолу (морфіну гідрохлориду) додають 1 краплю розчину амоніаку – утворюється білий кристалічний осад, який розчиняється при додаванні надлишку розчину натрію гідроксиду.

Кислотні властивості фенолів *підсилюються* в присутності електронноакцепторних замісників і такі сполуки набувають розчинності в розчинах карбонатів (трихлорфенол, нітрофеноли, 8-оксихінолін).

Методика: До 1 мл 1 %-вого розчину хінозолу додають розчин натрію карбонату – утворюється осад, який розчиняється в надлишку реактиву.

Залежно від наявності в молекулі інших функціональних груп деякі феноли розчиняються в розчинах натрію гідроксиду з утворенням забарвлених розчинів. Наприклад, рутин дає жовте забарвлення, нітроксолін – оранжево-червоне, дантрон – червоне.

Методика: 0,05 г фтивазиду розчиняють при слабкому нагріванні в 10 мл 95 %-вого спирту й охолоджують. Від додавання 1 краплі розчину натрію гідроксиду світло-жовте забарвлення розчину переходить в оранжево-жовте.

2. Найбільш характерною реакцією на сполуки, що мають фенольний гідроксил, є *реакція з феруму (III) хлоридом*. Реакція притаманна лише самим фенолам; ні прості, ні складні ефіри фенолів без гідролізу її не дають. Рекомендується застосовувати нейтральні або, в крайньому разі, слабокислі водні розчини. Феноли, у яких в *орто*-положенні до групи –ОН відсутні групи, здатні утворювати комплекси, дають забарвлення тільки у водному розчині, причому воно поступово блідне і зникає при додаванні спирту, мінеральних кислот і солей амонію. Якщо ж в *орто*-положенні до фенольного гідроксилу є групи, здатні утворювати комплекси (альдегідна, кетонна, карбоксильна, гідрокси-, алкокси- або карбалкоксигрупи), то забарвлення внаслідок утворення хелатованих солей виникає як у водному, так і в спиртовому розчині. Додецилгалат дає забарвлення з розчином $FeCl_3$ у водно-ацетоновому розчині.

Характер забарвлення при взаємодії фенолів із розчином феруму (III) хлориду залежить від наявності в ароматичному ядрі інших функціональних груп, їх розташування, а також кількості і розташування фенольних гідроксилів у ядрі.

Методика: Готують 1 %-вий водний розчин аналізованої речовини (наприклад, фенолу, пірогалолу, α -натолу, пікринової кислоти); до 2-3 мл розчину додають 1 краплю 0,5 %-вого розчину феруму (III) хлориду. Забарвлення з'являється зразу й іноді зберігається довго, а іноді зникає через 1-2 хв. Якщо сполука не розчиняється у воді, можна розчинити її в етанолі й розбавити розчин водою. У результаті утворюється тонкодиспергований у воді фенол, який дає позитивну реакцію.

Фенол, саліцилова кислота, саліциламід дають із розчином феруму (III) хлориду фіолетове забарвлення; резорцин – синьо-фіолетове; рутин, діетилстільбестрол, хініюфон, адреналін – зелене; фтивазид – жовтувато-зелене; піридоксину гідро хлорид – червоне; хлортетрацикліну гідро хлорид – коричневе, що переходить у червоне.

3. Одним із характерних реактивів, які використовують для ідентифікації фенолів і їх похідних, зокрема фенол карбонових кислот, є *реактив Мілона* – розчин меркурію в нітратній кислоті.

Феноли дають із ним червоне забарвлення. Іноді, як, наприклад, для самого фенолу, реакція є дуже чутливою.

Методика: 0,1 г бензилгідроксибензоату (бензиловий ефір 4-гідроксибензойної кислоти) розчиняють у 2 мл 96 %-вого етанолу і додають 0,5 мл розчину меркурію в нітратній кислоті – утворюється осад і поступово рідина над ним забарвлюється в червоний колір.

4. Так само як і спирти, феноли можуть вступати в *реакції естерифікації* з ангітридами, галоїдангітридами карбонових кислот.

Продукти реакції ідентифікують за температурою плавлення.

5. Особливістю фенолів порівняно зі спиртами є здатність досить легко окиснюватися під дією різноманітних окисників. У результаті утворюються продукти, які мають характерне забарвлення.

При змочуванні декількох крупинок апоморфіну гідрохлориду 1 краплею нітратної кислоти з'являється криваво-червоне забарвлення.

6. Хінони, які утворюються при окисненні фенолів, конденсуються з амінами з утворенням хінонімінів і продуктів їх конденсації. Прикладом такої реакції є реакція *індофенолової проби* – утворення індофенолу, що має синє забарвлення.

Методика: 0,05 г речовини, що досліджується, розчиняють у 0,5 мл розчину амоніаку і додають 3-4 краплі розчину хлораміну (хлорного вапна, натрію гіпохлориту, бромної води). Суміш нагрівають на водяному нагрівнику – через декілька хвилин з'являється забарвлення, яке змінюється від додавання кислоти.

Реакцію окиснення в присутності амоніаку дають не лише феноли, але й деякі їх прості ефіри. Прикладом може слугувати реакція *талеохінної проби*.

Методика: До 5 мл 0,1 %-вого розчину хініну гідрохлориду додають 2-3 краплі бромної води й 1 мл розчину амоніаку – з'являється зелене забарвлення.

Різновидом реакції індофенолової спроби є *нітрозореакція Лібермана*, характерна для фенолів, які не мають замісників в *орто*- і *пара*-положеннях. Під дією нітритної кислоти утворюється *n*-нітрософенол, який ізомеризується в *n*-хіноїдоксим, що, реагуючи з надлишком фенолу в кислому середовищі, дає забарвлений індофенол.

Методика: Крупиčku речовини вміщують на фарфорову пластинку або годинникове скло, змочують 2-3 краплями 1 %-вого розчину натрію нітриту в концентрованій сульфатній кислоті – спостерігається забарвлення, яке змінюється від додавання розчину лугу.

7. Фенольний гідроксил є потужним орієнтантом першого роду і тому велику групу якісних реакцій фенолів складають реакції ароматичного ядра – *реакції конденсації та реакції електрофільного заміщення*. Розчини фенолів при взаємодії з бромною водою утворюють осаді білого кольору.

Ця реакція використовується для кількісного визначення фенолів методом броматометрії.

8. Феноли, які мають незаміщене *пара*- або *орто*-положення, легко взаємодіють із солями діазонію з утворенням азобарвників.

При додаванні солі діазонію до лужного розчину фенолу утворюється інтенсивно забарвлений розчин або осад.

Методика: 0,05 г речовини розчиняють у 5 мл води, додають 2 мл розчину амоніаку й 1 мл діазореактиву – спостерігається забарвлення, зумовлене утворенням відповідного азобарвника.

9. Для фенолів, у яких вільне *пара*-положення, характерною є реакція конденсації з 2,6-дихлорхінонхлорімідом, результатом якої є утворення забарвленої сполуки.

10. Феноли, їх прості та складні ефіри здатні вступати в *реакцію конденсації з формальдегідом* у присутності концентрованої сульфатної кислоти (реактив Маркі) з утворенням забарвлених арилметинових барвників.

Методика: До 0,03 г саліцилової кислоти додають 5 мл концентрованої сульфатної кислоти і 2 краплі формаліну. Суміш підігрівають – з'являється червоне забарвлення.

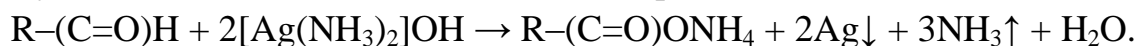
2.2.8. Альдегіди і кетони

Структурною особливістю альдегідів і кетонів є наявність карбонільної групи C=O. Для альдегідів і кетонів характерні 4 групи реакцій:

- 1) реакції окиснення (альдегіди);
- 2) реакції приєднання (альдегіди і кетони);
- 3) реакції конденсації (альдегіди і кетони);
- 4) реакції заміщення (альдегіди і кетони).

1. Реакції окиснення. Найбільш розповсюдженими якісними реакціями альдегідів є реакції їх окиснення під дією іонів металів (аргентуму, купруму, меркурію). Такі реакції дозволяють відрізнити альдегіди від кетонів:

а) реакція «срібного дзеркала». Реактивом є амоніачний розчин аргентуму оксиду (реактив Толенса). У результаті реакції альдегід окиснюється до кислоти, а аргентуму окис відновлюється до металічного срібла:

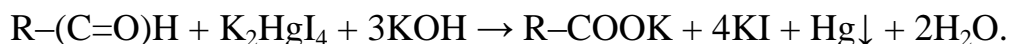


Методика: У добре вимиту пробірку наливають розчин аргентуму нітрату і краплями додають розчин амоніаку до розчинення осаду, що утворився спочатку. Приливають 2-3 краплі розчину альдегіду й обережно нагрівають на водяному нагрівнику – виділяється металічне срібло у вигляді дзеркала чи сірого осаду;

б) реакція з реактивом Фелінга. Альдегіди відновлюють реактив Фелінга до купруму (I) оксиду.

Методика: До розчину 0,2 г глюкози в 5 мл води додають 10 мл реактиву Фелінга і нагрівають до кипіння – випадає цегляно-червоний осад.

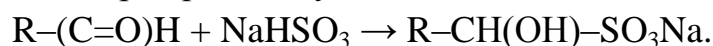
в) реакція з реактивом Неслера. Альдегіди відновлюють реактив Неслера з утворенням осаду металічної ртуті:



Реакція з реактивом Неслера є більш чутливою, ніж реакції з реактивами Толенса і Фелінга, і тому її застосовують для виявлення домішок альдегідів в інших речовинах, наприклад у діетиловому ефірі.

Разом із тим треба пам'ятати, що ці реакції не є специфічними, їх дають будь-які відновники – ендіоли, *o*-, *n*-дифеноли, похідні гідразину і т. ін.

2. Реакції приєднання. Серед реакцій приєднання слід зупинитися на реакціях із натрію бісульфітом. Альдегіди і кетони реагують з ним і дають бісульфітні похідні, які добре кристалізуються:



З утворених бісульфітних похідних альдегід або кетон можна виділити шляхом лужного чи кислотного гідролізу. Ця реакція застосовується для очистки альдегідів і кетонів, а також для виділення їх із сумішей речовин, наприклад ефірних олій.

З аналітичною метою частіше застосовують реакцію з фуксинсульфітною кислотою. Фуксинсульфітна кислота – безбарвна речовина, яка при взаємодії з розчинами альдегідів або деяких кетонів поступово дає червоно-фіолетове забарвлення:

Для більшості сполук, крім формальдегіду, забарвлення зникає від додавання мінеральної кислоти. Глюкоза такої реакції не дає через низьку концентрацію у водному розчині альдегідної форми.

3. Реакції конденсації. Реакцію конденсації формальдегіду з фенолами ми вже розглядали на прикладі саліцилової кислоти (див. феноли 2.2.7, ст. 24). У фармацевтичному аналізі її використовують для виявлення сполук, які можуть утворити формальдегід у процесі окиснення (метанол) або гідролізу (гексамідин, метаїд, нікодин).

Аліфатичні та ароматичні альдегіди вступають у реакцію конденсації з первинними ароматичними амінами. В експрес-аналізі застосовується реакція з альдегідами лігніну (див. первинні ароматичні аміни 2.2.13, ст. 31).

4. Реакції заміщення. Кетони, як і альдегіди, при взаємодії з гідроксиламіном, фенілгідразином, 2,4-динітрофенілгідразином, семікарбазидом дають реакцію конденсації, яку прийнято називати реакцією заміщення – заміщення карбонільної групи на залишок відповідного реактиву.

Методика: 0,02 г досліджуваної речовини розчиняють в 1 мл води і додають 2 мл розчину 2,4-динітрофенілгідразину в хлороводневій кислоті – при струшуванні швидко випадає осад жовтого кольору.

Ці реакції застосовуються для ідентифікації карбонільних сполук, а також для їх кількісного визначення методом непрямой алкаліметрії, гравіметрії, фотоколориметрії.

2.2.9. Карбонові кислоти

Карбонові кислоти – органічні сполуки, які містять карбоксильну групу -COOH.

1. Карбонові кислоти вступають у *реакцію утворення складних ефірів* при взаємодії зі спиртами. Якщо тотожність спиртів підтверджують за реакцією утворення складних ефірів з карбовоними кислотами, то так само карбонові кислоти можна ідентифікувати за утворенням зі спиртами складних ефірів, що мають характерний запах. Наприклад, при нагріванні саліцилової кислоти або її солі з метанолом у присутності концентрованої сульфатної кислоти виникає характерний запах метилсаліцилату:



2. Карбонові кислоти мають значно вищу кислотність порівняно зі спиртами і фенолами. Ідентифікують їх, як правило, за *реакцією утворення різноманітних солей*. Залежно від структури молекули і наявності інших функціональних груп кислоти дають різноманітно забарвлені або нерозчинні у воді солі з різними металами. Наприклад, винна кислота утворює білий осад калію гідротартрату; альгінова – драглисті желатиноподібні осади з солями кальцію та магнію; цитринова – кальцієву сіль, яка розчиняється у холодній воді і не розчиняється при кипінні.

Найчастіше для підтвердження тотожності карбонових кислот та їх солей використовують реакції з солями Cu^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , дещо рідше з солями Ag^+ та Pb^{2+} .

Методика: Невелику кількість досліджуваної речовини нейтралізують розчином натрію гідроксиду 0,1 моль/л (за фенолфталеїном) до блідо-рожевого забарвлення. Отриманий розчин розливають у пробірки, в одну з яких додають розчин феруму (III) хлориду, у другу – розчин кобальту (II) хлориду (або нітрату) і в третю – купруму (II) сульфату. У всіх пробірках залежно від конкретної кислоти спостерігається відповідне забарвлення або осади (див. аніони 2.1.2, ст. 13).

3. Ароматичні та гетероциклічні карбонові кислоти при нагріванні до температури 150-160°C декарбоксілюються, при цьому деякі з них утворюють речовини, що мають характерний запах – піридину або фенолу.

Методика: а) 0,1 г нікотинової кислоти нагрівають з 0,1 г безводного натрію карбонату – з'являється запах піридину.

б) 0,1 г саліцилової кислоти нагрівають з 0,3 г натрію цитрату – відчувається запах фенолу.

Натрію карбонат і цитрат додають, аби втримати речовину від сублімації до досягання температури, необхідної для декарбоксілювання.

2.2.10. Амінокислоти аліфатичного ряду

1. Найбільш спільною реакцією амінокислот є *реакція утворення комплексів* із солями купруму (II). До нейтрального або слаболужного розчину амінокислоти додають декілька крапель купруму сульфату або ацетату – з'являється інтенсивно-синє або синьо-фіолетове забарвлення.

2. Груповою реакцією на амінокислоти є *реакція з нінгідрином*.

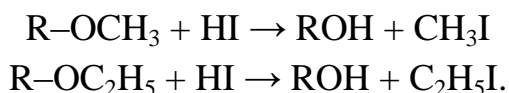
Методика: До 0,1-0,2 %-вого водного розчину амінокислоти додають декілька крапель розчину нінгідрину і нагрівають до кипіння – утворюються продукти конденсації синього або синьо-фіолетового кольору.

Необхідно враховувати, що нінгідрин утворює забарвлені продукти реакції не лише з амінокислотами, але й з первинними амінами, гідрозидами кислот і деякими іншими речовинами.

2.2.11. Прості ефіри (естери)

Прості ефіри – це оксигеновмісні органічні сполуки загальної формули:
 $\text{R-O-R}'$

1. Найбільш простим способом ідентифікації простих ефірів в органічній хімії є перетворення їх у леткі алкілоїди при нагріванні з концентрованою йодоводневою кислотою:



Виділені алкілоїди ідентифікують за температурою кипіння. Метод неспецифічний, оскільки відповідну реакцію дають також спирти.

2. Наявність двох неподілених пар електронів на атомі кисню надає простим ефірам дуже слабких основних властивостей, однак у середовищі концентрованої сульфатної кислоти вони можуть утворювати оксонієві солі.

Методика: На годинникове скло наносять 3-4 краплі концентрованої сульфатної кислоти і додають 0,02 г димедролу – з'являється яскраво-жовте забарвлення, що поступово переходить у цегляно-червоне. Від додавання декількох крапель води забарвлення зникає.

Схожу реакцію дає і структурний аналог димедролу – дифенілпіраліну гідрохлорид.

2.2.12. Складні ефіри (естери)

Складні ефіри – це сполуки загальної формули $R-C(=O)O-R'$.

1. Найбільш важливою властивістю складних ефірів, з аналітичної точки зору, є їх здатність піддаватися гідролізу, який каталізується кислотами або основами з утворенням відповідного спирту і кислоти (або її солі), наприклад, при гідролізі ацетилсаліцилової кислоти утворюються саліцилова та оцтова кислоти.

Методика: 0,2 г ацетилсаліцилової кислоти вміщують у фарфорову чашку, додають 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти, перемішують і додають 1-2 краплі води – відчувається запах оцтової кислоти.

2. Під час гідролізу складних ефірів у лужному середовищі в присутності гідроксиламіну утворюються гідроксамові кислоти, які з важкими металами дають забарвлені солі – гідроксамати. Найчастіше використовують феруму (III) гідроксамати, які залежно від складу солі забарвлені в червоно-бурий, вишнево-червоний або червоно-фіолетовий колір.

Окрім складних ефірів, аналогічну реакцію дають лактони, а також β -лактами (лікарські речовини групи пеніциліну).

3. Окремим випадком складних ефірів можна вважати лактони – внутрішньомолекулярні циклічні складні ефіри. Специфічною реакцією на п'ятичленне лактонне кільце є реакція Легалю.

Найчастіше цю реакцію застосовують для підтвердження тотожності серцевих глікозидів з групи карденолідів, але її дає також алкалоїд, який має п'ятичленне лактонне кільце, – пілокарпін.

2.2.13. Аміни

Аміни – це похідні амоніаку, у яких 1, 2 або 3 атоми гідрогену заміщені на алкільні або арильні радикали. Відповідно розрізняють *аліфатичні* й *ароматичні* аміни. Залежно від кількості атомів водню, що заміщуються в молекулі амоніаку, поділяються на *первинні*, *вторинні*, *третинні* аміни. Аміни є основами, що зумовлено наявністю в атома Нітрогену неподіленої електронної пари. Приєднуючи протон, вони утворюють солі. Основність залежить від природи і числа радикалів при Нітрогені. Первинні аміни R–NH₂ менш основні, ніж вторинні R–NH–R'. У третинних амінів основність знижена за рахунок просторових перешкод. Зменшення основності ароматичних амінів порівняно з аліфатичними пояснюється спряженням неподіленої пари електронів Нітрогену з електронами ароматичного ядра.

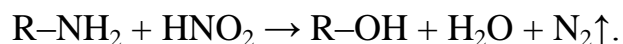
Для ідентифікації амінів використовують різноманітні реакції. Аміни визначають попередньою спробою, що ґрунтується на їх здатності утворювати солі й на їх розчинності. Сполуки, розчинні в діетиловому ефірі і нерозчинні у воді, але розчинні в 5 %-вому розчині хлороводневої кислоти, можуть бути амінами.

1. Первинні та вторинні аміни дають *реакцію ацилювання* – заміни гідрогену в групах –NH₂ і –NH– на ацильний радикал. Ацилюють найчастіше оцтовим ангідридом, ацетилхлоридом або бензоїлхлоридом. Продукти реакції ідентифікують за характерною температурою плавлення. Третинні аміни не ацилюються.

2. Неподілена пара електронів не тільки надає амінам основних властивостей, але й може вступати в *реакцію комплексоутворення*. Так само як і амінокислоти, аміни в лужному середовищі утворюють комплекси з солями купруму (II).

Методика: 0,1 г еуфіліну розчиняють у 4 мл води. До 3 мл цього розчину додають 5 крапель розчину купруму сульфату – з'являється яскраве фіолетове забарвлення.

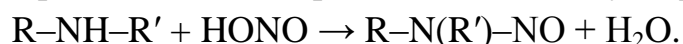
3. Первинні аліфатичні й ароматичні аміни, а також вторинні аліфатичні можна розрізнити за допомогою *реакції з нітритною кислотою*. Первинні аміни утворюють діазосполуки. Але якщо ароматичні діазосполуки стійкі, то аліфатичні – нестабільні й одразу після утворення, навіть на холоді, швидко розкладаються з виділенням азоту:



Загальна методика має такий вигляд: у мікропробірці змішують декілька міліграмів натрію нітриту з хлороводневокислим розчином аміну. Інтенсивне виділення безбарвного газу – азоту свідчить про наявність у сполуці первинної аліфатичної аміногрупи.

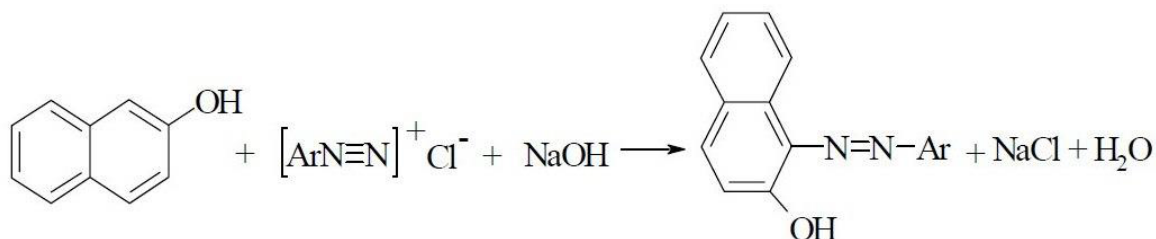
Методика: Розчиняють 0,1 г мексилену гідрохлориду [(RS)-1-метил-2-(2,6-ксилілокси)-етиламіну гідрохлориду] в 3 мл хлороводневої кислоти 0,02 моль/л і додають декілька кристалів натрію нітриту – спостерігається бурхливе виділення газу.

Вторинні аміни при взаємодії з нітритною кислотою утворюють нітрузоаміни:



Продуктом реакції найчастіше є жовта важка рідина або кристалічний осад, розчинні в діетиловому ефірі. Ефірний шар відділяють і випаровують до сухого залишку. Отриманий нітрузоамін при нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою гідролізується з утворенням нітритної кислоти, яка в присутності фенолу дає реакцію Лібермана (див. феноли 2.2.7, ст. 24).

Первинні ароматичні аміни при взаємодії в кислому середовищі з азотистою кислотою утворюють безбарвні або блідо-жовті солі діазонію, які з лужними розчинами фенолів дають *реакцію азосполучення з утворенням азобарвників*:



Азобарвник

Методика: 0,05 г анестезину розчиняють у 2 мл води, підкисленої 3 краплями розведеної хлороводневої кислоти, додають 3 краплі розчину натрію нітриту 0,1 моль/л і збовтують; отриманий розчин додають до 3 мл лужного розчину β-нафтолу – з'являється вишнево-червоне забарвлення або утворюється оранжево-червоний осад.

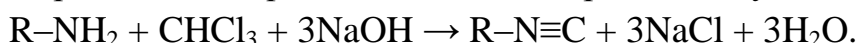
Деякі солі діазонію мають забарвлення і не потребують проведення реакції азосполучення.

Методика: 0,05 г етакридину лактату розчиняють у 5 мл води, підкислюють розведеною хлороводневою кислотою і додають 1 мл розчину натрію нітриту – з'являється вишнево-червоне забарвлення.

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

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

5. Первинні ароматичні аміни при нагріванні зі спиртовим розчином луґу і хлороформом утворюють *ізонітрили*, які мають неприємний нудотний запах:



6. Так само як і фенольний гідроксил, аміногрупа є орієтантом першого роду і тому ароматичним амінам притаманні *реакції електрофільного заміщення*. Розчин аніліну при взаємодії з бромною водою дає білий осад 2,4,6-триброманіліну.

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

7. Ароматичні аміни при взаємодії з концентрованою нітратною кислотою *легко нітруються*. Утвореним нітропохідним за рахунок наявності рухомого гідрогену аміногрупи притаманне явище нітро-ацінітро-таутомерії, тобто вони дають реакцію, подібну до Віталі-Морена.

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

8. Для виявлення третинних амінів рекомендується реакція з цитриною кислотою. Розчини цитринової, аконітової, маленової кислот в оцтовому ангідриді при нагріванні з третинними амінами набувають червоного або фіолетового забарвлення.

Методика: До 0,5 мл 2 %-вого розчину цитринової кислоти в оцтовому ангідриді додають слідову кількість або 1 краплю спиртового розчину аміну і нагрівають на водяному нагрівнику – з'являється червоне або фіолетове забарвлення.

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

9. Наявність неподіленої пари електронів надає більшості азотовмісних органічних сполук не тільки основних властивостей, але й здатності утворювати комплекси і тому для ідентифікації різноманітних аліфатичних, аліциклічних, гетероциклічних і змішаних первинних, вторинних, третинних амінів у фармацевтичному аналізі широко застосовують реакції зі специфічною групою комплексоутворювачів – загальноалкалоїдними осадовими реактивами.

2.2.14. Піридиновий цикл

Серед нітрогеновмісних гетероциклічних сполук значну групу складають похідні піридину і тому *піридиновий цикл* слід відзначити як специфічну функціональну групу.

1. Найпростішою реакцією на піридиновий цикл є *реакція піролізу*. При нагріванні нікотинової кислоти, її солей, нікотинаміду з безводним натрію карбонатом відчувається запах піридину (див. карбонові кислоти 2.2.9, ст. 28).

2. Для ідентифікації похідних піридину, у яких вільне α, α' -положення, проводять реакцію утворення поліметинової основи з 2,4-динітрохлорбензолом.

Методика: До 0,01-0,02 г нікотинової кислоти додають 0,05 г 2,4-динітрохлорбензолу, 3 мл 95 %-вого етилового спирту і кип'ятять протягом 1 хв – утворюється сіль піридинію. При додаванні 2 крапель 10 %-вого розчину

натрію гідроксиду відбувається розмикання піридинового циклу й утворюється похідне глутаконового альдегіду – поліметинова основа, що забарвлює розчин у буро-червоний колір. Далі в результаті гідролізу червоне забарвлення розчину поступово зникає.

Поліметинові основи утворюються і при використанні таких реагентів, як бром тіоціанат (роданбромідний реактив), хлору тіоціанат, бром ціанід, хлороформ, хлоралгідрат. У присутності зазначених реагентів у лужному середовищі відбувається розмикання піридинового циклу й утворюється глутаконовий альдегід. При подальшому додаванні первинних ароматичних амінів (анілін, новокаїн, сульфацил-натрій) відбувається їх конденсація з глутаконовим альдегідом і утворюються основи Шиффа, забарвлені в жовтий, оранжевий або червоний колір.

2.2.15. Нітрогрупа

1. Ароматичні нітросполуки – це жовті або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини. Якщо в *орто*- або *пара*-положенні до нітрогрупи є група, яка має рухомий атом гідрогену, то в лужному середовищі внаслідок утворення ацинітрогрупи з'являється жовте, оранжево-жовте або оранжево-червоне забарвлення. Наприклад, при розчиненні нітроксоліну в розчині натрію гідроксиду з'являється оранжево-червоне забарвлення.

Подібну реакцію має левоміцетин.

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

2. Як правило, для виявлення ароматичних нітросполук використовують *реакції відновлення*.

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

3. При відновленні ароматичних нітросполук цинком у кислому середовищі утворюються відповідні ароматичні аміни, які можна ідентифікувати за *реакцією утворення азобарвника*.

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

2.2.16. Амідн

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

Окремим випадком амідів є похідні сечовини – уретани, уреїди.

1. Основною якісною реакцією, яка застосовується для ідентифікації амідів, є *реакція гідролізу*. Гідроліз може бути каталізовано лугами або кислотами. Якщо амід утворено амоніаком або летким аміном, то при нагріванні з розчинами лугів виділяється амоніак чи відповідний амін, який ідентифікують за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового папірця.

Методика: При кип'ятінні 2-3 крапель діетиламідну нікотинової кислоти з 3 мл розчину натрію гідроксиду виділяється діетиламін, який ідентифікують за характерним запахом.

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

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

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

Методика: 0,1 г парацетамолу обережно кип'ятять з 2 мл розведеної сульфатної кислоти протягом 2 хв – з'являється запах оцтової кислоти. Після охолодження реакційна суміш дає реакцію на первинні ароматичні аміни.

Деякі первинні аліфатичні аміни також ідентифікують після кислотного гідролізу відповідного амідну.

2. Відомі реакції, які дозволяють розрізнити незаміщені амідн ароматичних і аліфатичних кислот. Більшість ароматичних амідів на відміну від аліфатичних при взаємодії з перекисом водню *утворюють гідроксамові кислоти* – виникає характерне для гідроксамових кислот червоне або червоно-фіолетове забарвлення. Більшість аліфатичних амідів перетворюються на гідроксамові кислоти при обробці гідроксиламіном у водному або спиртовому розчині, у той час як ароматичні амідн в цих умовах реагують набагато важче.

3. Амідам, утвореним первинними амінами або амоніаком, притаманне явище амідно-імідольної таутомерії, за рахунок якої вони мають слабкі кислотні властивості й здатні *утворювати комплекси* з солями важких металів, наприклад купруму.

Методика: 0,05 г кальцію пангамату розчиняють у 5 мл розчину натрію гідроксиду і фільтрують. До фільтрату додають 3 краплі розчину купруму (II) сульфату – з'являється синє забарвлення.

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

Методика: Нагрівають 0,5 г сечовини в пробірці до розплавлення, прогрівають, поки рідина стане мутною й охолоджують. Розчиняють плав у суміші

10 мл води й 1 мл розчину натрію гідроксиду 2 моль/л, додають 0,05 мл розчину купруму (II) сульфату – утворюється червоно-фіолетове забарвлення.

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



5. До похідних сечовини можна віднести сполуки, що містять гуанідинове угруповання: $-R-NH-C(NH_2)=NH$.

Специфічною реакцією на гуанідини є *реакція Сакагучі*.

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

2.2.17. Сульфокислоти, сульфаміди

Сульфокислоти – органічні сполуки загальної формули $R-SO_3H$, належать до числа найбільш сильних органічних кислот.

Сульфаміди – похідні сульфокислот, у яких гідроксильну групу заміщено на залишок аміну або аміду. Вони мають загальну формулу $R-SO_2NH-R'$.

1. Як і інші сірковмісні органічні сполуки, сульфокислоти й сульфаміди ідентифікують за реакцією на сульфат-іон після мінералізації з сумішшю для спікання.

2. Оскільки обидва класи сполук проявляють кислотні властивості, ідентифікують їх також за *реакцією з солями важких металів*.

Методика: До 10 мл розчину хініфону (1:1000) додають 5 мл розчину барію хлориду – випадає жовтий осад, розчинний у 2 мл розведеної хлороводневої кислоти.

Найбільш численну групу похідних сульфамідів, які застосовуються в хіміотерапії, становлять похідні *n*-амінобензолсульфаміду (сульфаніламід), утворені шляхом заміщення в ньому атомів водню аміно- або сульфамідної групи: $RNH-C_6H_4-SO_2NH-R'$.

Їх хімічні властивості визначаються, головним чином, реакціями цих груп.

Наявність первинної ароматичної аміногрупи зумовлює реакції утворення азобарвника, основ Шиффа з альдегідами, галогенопохідних (див. аміни 2.2.13, ст. 31).

Наявність сульфамідної групи зумовлює реакції з солями важких металів, з яких найчастіше застосовують феруму (III) хлорид; кобальту (II) хлорид і купруму (II) сульфат (див. табл. 2.1).

Методика: 0,1 г речовини збовтують з 3 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л і фільтрують. Фільтрат розливають у три пробірки і додають по 2-3 краплі розчинів феруму (III) хлориду; кобальту (II) хлориду; купруму (II) сульфату.

Кислотні властивості сульфамідної групи використовуються для кількісного визначення сполук цього ряду методами аргентометрії та алкаліметрії в ацетоновому середовищі з індикатором тимолфталейн.

Таблиця 2.1

Кольорові реакції деяких лікарських речовин, які містять сульфамідну групу з солями важких металів

Речовина	Колір осаду або розчину		
	феруму (III) хлорид	кобальту (II) хлорид	купруму (II) сульфат
Стрептоцид	Жовтий розчин	Блакитний із синюватим відтінком розчин	Зеленуватий із блакитним відтінком розчин
Стрептоцид розчинний	Червонуватий розчин	Рожевий розчин	Блакитний із зеленуватим відтінком осад
Сульфацил-натрій	Червонуватий розчин	Рожевий розчин	Блакитно-зеленуватий осад, який не змінюється при стоянні
Сульгін	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Блакитний розчин
Уросульфан	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Світло-зелений розчин
Норсульфазол	Світло-оранжевий осад	Бузковий осад, який швидко переходить у синьо-фіолетовий	Брудно-фіолетовий осад, що переходить у темно-ліловий
Етазол	Світло-оранжевий розчин	Рожевий розчин, білий осад	Трав'янисто-зелений осад, що переходить у чорний
Сульфадимезин	Світло-оранжевий розчин	Рожевувато-бузковий осад	Жовтувато-зелений, осад, що швидко переходить у коричневий
Сульфален	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Брудно-зелений осад, що поступово переходить у зеленувато-блакитний
Сульфамонетоксин	Жовтий розчин	Рожево-малиновий розчин	Сірувато-зелений осад, не змінний протягом 30 хв
Сульфадиметоксин	Жовтий розчин	Яскраво-рожевий із ліловим відтінком осад	Зелений осад
Сульфазин	Жовтий розчин	Бузковий осад	Брудно-зелений з жовтуватим відтінком осад; через 5-7 хв забарвлення переходить у брудно-бузкове
Сульфапіридазин	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Трав'янисто-зелений осад
Фталазол	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Брудно-зеленувато-сірий осад
Фтазин	Жовтий розчин	Рожевий розчин	Зеленувато-блакитний осад

2.2.18. Фосфорорганічні (органічні фосфоровмісні) сполуки

Органічні сполуки фосфору ідентифікують, як правило, за реакцією на фосфат-іон після гідролізу або мінералізації.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Загальні та специфічні реакції ідентифікації лікарських речовин, похідних ненасичених вуглеводнів.
2. Які специфічні реакції необхідно провести, щоб довести наявність галогену в молекулі органічної речовини?
3. Особливості аналізу лікарських речовин, похідних фторорганічних сполук.
4. Загальні методи аналізу лікарських речовин, які містять спиртові групи.
5. Яка реакція застосовується для підтвердження тотожності ефедрину гідрохлориду і бензилового спирту?
6. Яка характерною властивістю багатоатомних спиртів лежить в основі їх визначення у лікарських речовинах?
7. Особливості аналізу лікарських речовин, у складі яких міститься енольний гідроксил.
8. Особливості аналізу лікарських речовин, у складі яких міститься ендіольне угруповання.
9. Загальні та специфічні реакції ідентифікації лікарських речовин, похідних фенолів.
10. Суть індофенолової проби в якісному аналізі феноловмісних лікарських засобів.
11. Суть талеохінної проби в якісному аналізі феноловмісних лікарських засобів.
12. Загальні та специфічні реакції ідентифікації лікарських речовин, похідних карбонільних сполук. Особливості випробування на чистоту лікарських речовин цієї групи.
13. Відмінність взаємодії альдегідів і кетонів з реактивом Толенса. Рівняння реакцій.
14. Реакції карбонільних сполук з реактивами Неслера, Толенса і Фелінга. Рівняння реакцій.
15. Загальні та специфічні реакції ідентифікації лікарських речовин, похідних карбонових кислот.
16. Особливості аналізу лікарських речовин, похідних амінокислот аліфатичного ряду.
17. Різноманітні реакції, які використовують для ідентифікації амінів.
18. Суть реакції з нітритною кислотою в якісному аналізі аміногрупи в лікарських засобів.
19. Загальні та специфічні реакції ідентифікації лікарських речовин, похідних піридину. Особливості випробування на чистоту лікарських речовин цієї групи.
20. Використання реакцій відновлення нітрогрупи для визначення нітроксоліну і левоміцетину.

21. Які Вам відомі реакції, що дозволяють розрізнити незаміщені амідні ароматичних і аліфатичних кислот?
22. Методи відкриття аміногрупи в лікарських речовинах, похідних амідів сульфокислот ароматичного ряду.
23. Результати взаємодії сульфаніламідних речовини з солями важких металів.
24. Загальні методи аналізу лікарських речовин, похідних амідів сульфокислот ароматичного ряду.
25. Суть лігнінової проби в якісному аналізі сульфаніламідних лікарських засобів.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСТОТИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Практично всі лікарські речовини мають у своєму складі сторонні домішки. Їх наявність може бути зумовлена такими причинами:

- недостатньою чистотою вихідних продуктів, які застосовуються при синтезі або вилученні з сировини;
- утворенням побічних продуктів у процесі синтезу;
- екстракцією сторонніх речовин із рослинної сировини;
- екстракцією катіонів металів із матеріалу реакторів або намолом робочого органу млинів;
- розкладом лікарської речовини при неправильному зберіганні або забрудненням продуктами розкладу таропакувальних матеріалів.

Залежно від характеру та властивостей домішки можуть бути поділені на дві групи:

- за характеристикою ступеня очистки препарату;
- за впливом на фармакологічну дію.

У кожній окремій фармакопейній статті (монографії) наводиться перелік показників, за якими встановлюється чистота лікарської речовини (зовнішній вигляд, розчинність, температура плавлення або кипіння, забарвленість і мутність розчину та ін.).

Невідповідність навіть одному з показників, закладених у нормативно-технічній документації, свідчить про недоброякісність лікарської речовини.

Лабораторна робота № 3. Дослідження доброякісності лікарських препаратів

3.1. Визначення розчинності

Розчинність – здатність речовин утворювати з іншою речовиною (або речовинами) гомогенні суміші з дисперсним розподілом компонентів. Зазвичай розчинником вважають ту речовину, яка в чистому вигляді існує в тому ж агрегатному стані, що й розчин, який утворився. Якщо речовини до розчинення знаходилися в однаковому стані, розчинником вважають речовину, яка знаходиться в суміші в значно більшій кількості. Розчинність – це властивість речовини розчинятися в різних розчинниках.

Методика: Розчинність визначають наступним чином: відважені масу (0,1 г) попередньо розтертого в порошок препарату (кислота бензойна, кислота ацетилсаліцилова, магнію окис, інші) вносять в відміряний об'єм розчинника, відповідний мінімальному його об'єму (таблиця 3.1). Потім додають розчинник до максимального його об'єму, при якому в розчині неозброєним оком не виявляються частинки препарату. Процес розчинення здійснюється в розчинниках, які мають температуру 20°C, масу препарату відважують на аптечних вагах з точністю до

0,01 г з таким розрахунком, щоб на встановлення розчинності води витрачалося не більше 100 мл, а органічних розчинників – не більше 10-20 мл.

Отримані відомості оформляють у вигляді таблиці 3.2, користуючись скороченими позначеннями умовних термінів (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Розчинність лікарських речовин при температурі 15–25°C (за ДФУ)

Термін	Скорочене позначення терміну	Мінімальний обсяг розчинника на 1,0 г препарату, мл	Максимальний обсяг розчинника на 1,0 г препарату, мл
Дуже легкорозчинний	д.лр.	–	1
Легкорозчинний	лр.	1	10
Розчинний	р.	10	30
Помірно розчинний	п.р.	30	100
Малорозчинний	мр.	100	1000
Дуже малорозчинний	д.мр.	1000	10000
Практично нерозчинний	пр.нр.	–	Більш 10000

Таблиця 3.2

**Результати визначення розчинності лікарських препаратів
(в мл на 0,1 г препарату)**

Препарат (0,1 г)	Розчинники					
	Вода		Етанол		Хлороформ	
Кислота бензойна	10–100	р./п.р.	0,1–1	д.лр.	0,1–1	д.лр.
Кислота ацетилсаліцилова	10–100	р./п.р.	0,1–1	д.лр.	3–10	лр.
Магнію окис	≥1000	пр.нр.	≥1000	пр.нр.	–	–

3.2. Визначення прозорості та ступеня каламутності розчинів лікарських препаратів

Визначення прозорості проводять порівнянням випробуваної рідини з розчинником, використаним для її приготування.

Методика: 16,0 г препарату (на прикладі хлориду натрію) розчиняють в 160 мл свіжопрокип'яченої та охолодженої води, відбирають 10 мл розчину в пробірку і порівнюють з 10 мл води в прохідному світлі.

Ступінь каламутності встановлюють, порівнюючи розчин препарату з еталонами, що представляють собою суспензії, що складаються з гідразину сульфату і гексаметилентетраміну, на чорному тлі при вертикальному розташуванні

пробірки. Розчин препарату вважають прозорим, якщо при розгляді неозброєним оком відсутні нерозчинені частинки, крім поодиноких волокон.

Змішуванням вихідних розчинів у певних співвідношеннях готують основні розчини. З основних розчинів при необхідності готують еталони, з якими порівнюють ступінь каламутності досліджуваної рідини. Таблиці приготування еталонних розчинів наводяться у відповідній фармакопейній статті або додатку (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.4

	Еталон			
	I	II	III	IV
Основний еталон, мл	5	10	30	50
Вода, мл	95	90	70	50

Еталонні розчини повинні бути свіжоприготовленими.

Перед використанням всі типи еталонів слід ретельно перемішати.

Методика: Наважку препарату 0,5 г розчиняють в 10 мл води. Визначають його прозорість і каламутність.

Для порівняння беруть рівні об'єми еталонного розчину і випробуваної рідини (5 мл). Порівняння проводять в пробірках з безбарвного скла, одного і того ж діаметру з притертими пробками к розсіяному денному світлі.

Результати оформляють у вигляді таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Препарат (латинська назва і структурна формула)	Результати спостережень	Відповідність вимогам ДФУ

3.3. Встановлення кислотності, лужності та рН розчину

Невідповідність лікарської речовини за цими показниками може бути наслідком присутності домішок більш кислотного або основного характеру, ніж сама речовина.

Подібні домішки можуть утворюватися при отриманні або зберіганні лікарських засобів (домішка мінеральних кислот, продуктів гідролізу, вплив лужності скла, поглинання речовиною вуглекислого газу з повітря і т. ін.).

Визначення кислотності і лужності полягає в нейтралізації розчинів препаратів або водних екстрактів. Нейтралізацію проводять в присутності індикаторів (фенолфталеїн, метиловий червоний та ін.). Про кислотність або лужність судять або по фарбуванню індикатора, або щодо її зміни, або встановлюють кількість розчину лугу або кислоти, що титрує, витрачену на нейтралізацію.

Для виконання випробувань в таблиці 3.6 наведені умови визначення кислотності розчинів хлористого натрію і сульфату натрію. Якщо в зазначених умовах початкове або кінцеве забарвлення випробуваного розчину не відповідає зазначеному в ДФУ, препарат не відповідає вимогам.

Таблиця 3.6

Умови визначення кислотності або лужності розчинів деяких лікарських препаратів

Препарат	Приготування розчину	Індикатор	Початкове забарвлення розчину	Умови зміни забарвлення	Кінцеве забарвлення розчину
Хлорид натрію	16,0 г на 169,0 мл води. Для визначення беруть 50 мл отриманого розчину	Бромтимоловий синій	зелений	0,1 мл 0,02 н розчину гідроксиду натрію	блакитний
				0,1 мл 0,02 н розчину соляної кислоти	жовтий
Сульфат натрію	10,0 г на 150,0 мл води. Для нейтралізації беруть 10 мл	Бромтимоловий синій	жовтий	0,1 мл 0,05 н розчину гідроксиду натрію	синій
				0,1 мл 0,05 н розчину соляної кислоти	жовтий

Результати випробування оформлюють у вигляді таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Результати визначення кислотності або лужності розчину лікарського препарату

Препарат (латинська назва і структурна формула)	Забарвлення індикатора		Відповідність вимогам ДФУ
	Початкове	Кінцеве	

Потенціометричний метод визначення рН використовують в тому випадку, коли в статті ДФУ вказано інтервал значень рН розчину препарату. У цьому випадку використовують рН-метри або потенціометри.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Показники, за якими встановлюється чистота лікарського засобу.
2. Опис зовнішнього вигляду лікарської речовини та оцінка її розчинності як загальна орієнтовна характеристика досліджуваної речовини.
3. Загальні фармакопейні положення щодо визначення сторонніх речовин у лікарських засобах (випробування на чистоту).
4. Значення фізичних констант як показників відносної чистоти лікарських речовин.
5. Водневий показник та його значення при випробуванні на чистоту лікарських речовин.
6. Еталонні розчини та їх приготування за Державною Фармакопеею України.
7. Якості, які повинні мати еталонні розчини.
8. Джерела та причини появи домішок в лікарських засобах.
9. Роль реакції середовища для характеристики якості лікарської субстанції.
10. Визначення домішок, яких за вимогами ДФУ не повинно бути виявлено.
11. Встановлення межі припустимих домішок іонів у лікарських засобах.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна література

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т.1. 1128 с.; Т.2. 724 с.; Т.3. 732 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.: за ред. П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2017. 456 с.
3. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг. ред. І.С. Гриценка. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 552 с.
4. Цуркан О.О., Ніженковська І.В., Глушаченко О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. К.: ВСВ «Медицина», 2012. 152 с.
5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц. Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. 552 с.
6. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей вищих педагогічних навчальних закладів. Вінниця: ТОВ «Нілан–ЛТД», 2018. 194 с.

Допоміжна література

1. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003. 464 с.
2. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. Укрмедкнига, 2003. 740 с.
3. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. М.: Медицина, 1987. 303 с.
4. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. В.Г. Беликова. М.: Высшая школа, 1989. 375 с.
5. Мазор Л. Методы органического анализа. М.: Мир, 1986. 584 с.
6. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ; пер. с нем. Л.: Химия, 1981. 624 с.

Навчально-методичне видання

Кадикало Елла Максимівна

Голота Сергій Миколайович

Салієва Леся Миколаївна

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ: ВИЗНАЧЕННЯ ТОТОЖНОСТІ ТА
ЧИСТОТИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДО ЛАБОРАТОРНОГО ПРАКТИКУМУ**

Друкується в авторській редакції

Підписано до друку 26. 10. 2021. Формат 60×84 ¹/₁₆
Ум. друк. арк. 2.81. Зам. № 115. Тираж 50
Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк офсетний
Друк П “Зоря–плюс” ВОО ВОІ СОІУ
43025, м. Луцьк, вул. Степана Бандери, 20
Свідоцтво гол. упр. внутр. політики
та зв’язків з громад. Волиноблдержадміністрації
ВЛн № 49 від 17.10.2011 р.