

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ХІМІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ  
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

РІЗАК Г.В.

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ. ОКРЕМІ ПИТАННЯ ФАРМА- ЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Ужгород - 2023

**УДК 615.011.07(075.8)**

**Р 49**

Різак, Г. В.

Фармацевтична хімія. Окремі питання фармацевтичного аналізу: навч. посіб. для студентів мед. ф-ту спец. "Фармація" / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2023. - 205 с.

***Укладачка:***

Різак Галина Вікторівна, доцентка кафедри органічної хімії хімічного факультету УжНУ, кандидатка фармацевтичних наук.

***Рецензенти:***

Переш Євген Юлійович, професор, доктор хімічних наук, професор кафедри неорганічної хімії.

Торохтін Олександр Михайлович, професор, доктор медичних наук.

Бисага Єлизавета Іванівна, доцентка, кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри фармацевтичних дисциплін УжНУ.

У навчальному посібнику з дисципліни «Фармацевтична хімія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація» представлено та розкрито роль фармацевтичної хімії, історія її розвитку, зв'язок з іншими науками, наведено класифікацію лікарських засобів, методи досліджень у фармацевтичному аналізі, фактори, які впливають на якість лікарського засобу, розділи «Фармакокінетика та фармакодинаміка лікарських засобів».

Користувачі посібника матимуть змогу доступно познайомитись з фармакопейними реакціями неорганічних іонів, методами визначення чистоти лікарських засобів, зокрема визначення домішок іонів, вимогами до внутрішньоаптечного контролю та методами експрес-аналізу в аптеках, обов'язками провізора-аналітика та ін., що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни.

Для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

**Різак Г.В.©**

**ISBN 978-617-8127-24-4**

# Зміст

Вступ.....	5
Тема 1. Предмет «Фармацевтична хімія». Законодавчі акти. Методи створення нових лікарських препаратів.....	9
1.1. Фармацевтична хімія.....	9
1.2. Об'єкти фармацевтичної хімії (ФХ).....	10
1.3. Історія розвитку фармацевтичної хімії.....	11
1.4. Створення нових синтетичних лікарських речовин ..	17
1.5. Принцип машинного (розрахункового) скринінгу.....	20
1.6. Зв'язок структура – біологічна активність .....	25
1.7. Класифікація лікарських засобів .....	27
1.8. Загальні принципи найменування лікарських препаратів.....	30
1.9. Основні захворювання людини та провідні групи лікарських речовин на сучасному фармацевтичному ринку.....	34
1.10. Основні законодавчі та нормативні акти щодо виробництва та обігу ЛЗ. Органи державного контролю. Державна фармакопея України (ДФУ).....	36
2. Фармацевтичний аналіз.....	43
2.1. Особливості фармацевтичного аналізу .....	43
2.2. Методи досліджень у фармацевтичному аналізі.....	46
2.3. Фактори, які впливають на якість лікарського засобу	51
2.4. Кількісне визначення лікарських засобів.....	54
2.5. Стабільність лікарських засобів.....	59
3. Фармакокінетика лікарських засобів .....	60
4. Фармакодинаміка лікарських засобів.....	73

5. Фармакопейні реакції ідентифікації неорганічних іонів	85
6. Визначення чистоти лікарських засобів .....	104
5.1. Визначення забарвленості та каламутності .....	104
5.2. Визначення кислотності, лужності та рН середовища .....	106
5.3. Визначення домішок іонів.....	106
7. Стандарти контролю якості ліків. Внутрішньоаптечний контроль якості, його види. Обов'язки аналітика аптеки. Експрес-аналіз ліків. Експрес-аналіз екстемпоральних лікарських форм.....	115
7.1 Кількісний експрес-аналіз екстемпоральних лікарських форм .....	147
7.2 Якісний експрес-аналіз екстемпоральних лікарських форм .....	159
Приклади методик виконання практичних робіт .....	161
8. Приклади тестів з відповідями до розділу «Фармацевтичний аналіз» .....	172
Література.....	201

## ВСТУП

Розвиток та вдосконалення охорони здоров'я в Україні тісно пов'язаний з необхідністю розширення арсеналу лікарських засобів. Сучасна медицина висуває високі вимоги до якості ліків. Над вирішенням цієї проблеми працюють фармацевтична наука та практична фармація.

Фармацевтична хімія у системі фармацевтичної освіти посідає одне з чільних місць серед інших дисциплін та готує провізора до виконання відповідальних завдань забезпечення перевірки якості лікарських засобів, створення нових ліків та розробки методів їх аналізу.

Провізор-аналітик здійснює контроль якості лікарської продукції як у заводських, так і в аптечних умовах. Тому задача курсу полягає в тому, щоб дати студенту не тільки теоретичні основи спеціальних знань, а й відповідну практичну підготовку.

Фармацевтична хімія формує навички сучасних методів дослідження у галузі синтезу та аналізу лікарських засобів.

Загальні теоретичні положення фармацевтичної хімії подаються на лекціях, в яких розкривається сучасний рівень фармацевтичної науки, джерела добування, сировинна база та методи одержання синтетичних лікарських засобів аліфатичного, ароматичного, гетероциклічного ряду, алкалоїдів, гормонів, вітамінів та антибіотиків; значення фармацевтичної хімії в забезпеченні належної якості лікарських засобів.

Лабораторні заняття з фармацевтичної хімії є другою формою навчального процесу, вони виховують уміння самостійно працювати. На лабораторних заняттях студенти виконують роботи з аналізу субстанцій та лікарських препаратів згідно з Державною фармакопеею України (ДФУ), монографіями та іншими аналітичними нормативними документами (АНД) з використанням фізичних, хімічних та фізико-хімічних методів аналізу.

У результаті вивчення фармацевтичної хімії студент повинен

знати:

- структуру, фізичні та хімічні властивості лікарських речовин, зв'язок та способи добування лікарських речовин, умови їх зберігання;
- державні принципи та положення, що регламентують якість лікарських засобів;
- методи контролю якості лікарських засобів.
- За час виконання лабораторного практикуму студент повинен оволодіти практичними навичками з:
  - хімічних методів ідентифікації лікарських засобів неорганічної та органічної природи;
  - методів визначення чистоти лікарських засобів;
  - методів визначення елементного складу органічних лікарських сполук;
  - визначення фізичних констант лікарських речовин (температура плавлення, температурні межі перегонки, густина, в'язкість та ін.);
  - хімічних методів кількісного визначення (нейтралізація у водних та неводних середовищах, аргентометрія, меркуриметрія, броматометрія, йодометрія, перманганатометрія, комплексонометрія та ін.);
  - фізичних та фізико-хімічних методів аналізу (рефрактометрія, поляриметрія, фотометрія, хроматографія на папері, у тонкому шарі сорбенту, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), газова хроматографія (ГХ), полярографія, електрофорез та ін.);
  - методів експрес-аналізу (вміти визначати якісний та кількісний вміст речовин у лікарських формах, правильно вирішувати питання про доброякісність лікарського засобу).
  - приготування необхідних реактивів, індикаторів, еталонних та титрованих розчинів;
  - аналізу лікарських препаратів екстемпорального та промислового виробництва (ідентифікації, визначення доброякіс-

ності та кількісного вмісту) хімічними та фізико-хімічними методами;

- користування необхідною нормативно-технічною документацією.

У навчальному посібнику представлено та розкрито роль фармацевтичної хімії, історія її розвитку, її зв'язок з іншими науками, наведено класифікацію лікарських засобів, методи досліджень у фармацевтичному аналізі, фактори, які впливають на якість лікарського засобу, розділи «Фармакокінетика та фармакодинаміка лікарських» засобів та ін.

Користувачі посібника матимуть змогу доступно познайомитись з фармакопейними реакціями неорганічних іонів, методами визначення чистоти лікарських засобів, зокрема визначення домішок, вимогами до внутрішньоаптечного контролю та методами експрес-аналізу в аптеках, обов'язками провізора-аналітика, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни.

Навчальний посібник буде корисним для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація» та всім, хто цікавиться фармацевтичною хімією.

Укладачка висловлює подяку професору, доктору хімічних наук, Перешу Євгену Юлійовичу, професору кафедри неорганічної хімії Навчально наукового інституту хімії та екології УжНУ, професору, доктору медичних наук Торохтіну О.М. та доцентці, кандидатці фармацевтичних наук Бисазі Є.І. за рецензування навчального посібника.

Укладачка висловлює слова щирої вдячності за багаторічну підтримку та консультування з наукової та науково-методичної роботи Черниху Валентину Петровичу, академіку НАН України, професору, доктору хімічних наук, доктору фармацевтичних наук, почесному ректору НФаУ, Шемчуку Леоніду Антоновичу, професору, доктору хімічних наук, професору НФаУ, Георгіянц Вікторії

Акопівні, завідувачці кафедри фармацевтичної хімії НФаУ, професорці, докторці фармацевтичних наук, Таран Світлані Григорівні, професорці, докторці фармацевтичних наук, професорці кафедри медичної хімії НФаУ, Бевз Наталії Юріївні, доцентці, кандидатці фармацевтичних наук, доцентці кафедри фармацевтичної хімії НФаУ, Давтян Лені Левонівні, професорці, докторці фармацевтичних наук, завідувачці кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика.



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

## 1.1. Фармацевтична хімія

*Фармацевтична хімія* – наука, яка вивчає будову, фізичні та хімічні властивості лікарських речовин, способи їх одержання; взаємозв'язок між їх хімічною будовою та дією на організм; методи контролю якості та умови зберігання ліків, а також застосування їх у медицині.

Завдання фармацевтичної хімії вирішуються за допомогою фізичних, хімічних, фізико-хімічних та біологічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

Фармацевтична хімія – наука прикладна. Вона базується на знанні таких хімічних наук, як неорганічна, органічна, аналітична, фізична, колоїдна, біологічна хімії.

У тісному зв'язку з неорганічною та органічною хіміями фармацевтична хімія досліджує способи синтезу лікарських речовин.

Оскільки їх дія на організм залежить як від хімічної структури, так і від фізико-хімічних властивостей, фармацевтична хімія використовує закони фізичної хімії.

При здійсненні контролю якості лікарських засобів застосовують методи аналітичної хімії, реакції і процеси органічної хімії. Останнім часом провідну роль у підтвердженні доброякісності ліків відіграють фізико-хімічні методи аналізу, застосування яких потребує ґрунтовних знань фізики, хімії, математики. Потреба гарантувати достовірність отриманих результатів кількісного визначення вимагає валідації аналітичних методик і застосування законів математичної статистики. Саме інтегруючи закони і методи багатьох наук, фармацевтична хімія стоїть на сторожі якості лікарських засобів, а значить здоров'я народу.

## 1.2. Об'єкти фармацевтичної хімії (ФХ)

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

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

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

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

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

Лікарська форма (ЛФ) – зручний для застосування стан ЛЗ, який був йому наданий для одержання необхідної терапевтичної дії (пігулки, розчини, порошки, мазі, драже, аерозолі та ін.).

Лікарський препарат (ЛП) – дозований ЛЗ у вигляді готової

до застосування ЛФ. Щоб ЛЗ став лікарським препаратом, йому потрібно надати конкретні фізичні властивості. ЛП являє собою активну субстанцію (діючу речовину) з додаванням різних компонентів та допоміжних речовин (розчинник, інші ЛЗ, барвники, адсорбенти, смакові речовини та ін.). Він повинен бути зручним для застосування та відповідати терапевтичному лікуванню. Будь-які лікарські препарати, якість яких регламентується Державною Фармакопеею, називають офіційними. На цей час створений великий арсенал (більш ніж 200 000) лікарських препаратів як природного, так і синтетичного походження.

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

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

### **1.3. Історія розвитку фармацевтичної хімії**

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

Період ятрохімії (XVI – XVII ст.). Ятрохімія (хімія ліків) прийшла на зміну алхімії в епоху Відродження. Її засновник Парацельс (1493 – 1541 рр.) вважав, що «не добуванню золота, а захисту здоров'я повинна служити хімія». Вчення Парацельса ґрунтувалося на ідеї, що організм людини являє сукупність хімічних речовин і недолік будь-якої з них може викликати захворювання. Тому для зцілен-

ня Парацельс застосовував хімічні сполуки різних металів (ртуті, свинцю, міді, заліза, сурми, миш'яку та ін.), а також екстракти з рослинної сировини. Парацельс провів дослідження дії на організм людини багатьох речовин мінерального та рослинного походження. Він удосконалив ряд приладів і апаратів для виконання аналізу. Ось чому Парацельса вважають одним із засновників фармацевтичного аналізу, а ятрохімію – періодом зародження фармацевтичної хімії. Аптеки в XV – XVII ст. були своєрідними центрами по вивченню хімічних речовин. В них отримували та досліджували речовини мінерального, рослинного, тваринного походження. Тут був відкритий цілий ряд нових сполук, вивчені властивості та перетворення різних металів. Це дозволило накопичити цінні хімічні знання, вдосконалити методи хімічного експерименту. За 100 років розвитку ятрохімії наука збагатилася більшою кількістю фактів, ніж алхімія за попередні 1000 років.

Період зародження перших хімічних теорій (XVII – XVIII ст.). Бурхливий розвиток промислового виробництва в ці роки спонукав до того, що хімічні дослідження вийшли за межі ятрохімії. Це призвело до створення перших хімічних виробництв і до формування хімічної науки. Друга половина XVII ст. – період зародження першої хімічної теорії – теорії флогістону. За її допомогою намагалися довести, що процеси горіння і окиснення супроводжуються виділенням особливої речовини – «флогістону». Теорію флогістону створили І. Бехер (1635 – 1682 рр.) і Г. Шталь (1660 – 1734 рр.). Незважаючи на деякі помилкові положення, вона на той час була прогресивною та сприяла розвитку хімічної науки. У боротьбі з прихильниками флогістонної теорії виникла киснева теорія, яка стала могутнім поштовхом для розвитку хімічної думки. М. В. Ломоносов (1711 – 1765 рр.) одним з перших у світі довів неспроможність теорії флогістону. Незважаючи на те, що на той час ще не був відомий кисень, М.В. Ломоносов експериментально показав у 1756 р., що в процесі горіння та окиснення відбувається «приєднання» речовиною «часток» повітря. Аналогічні результати через 18 років

у 1774 р. отримав французький вчений А. Лавуазьє. Кисень вперше одержав шведський вчений – фармацевт К. Шеєле (1742 – 1786 рр.), він же вперше одержав хлор, гліцерин, ряд органічних кислот та інших речовин. Друга половина XVIII ст. була періодом бурхливого розвитку хімії. Великий внесок у прогрес хімічної науки внесли фармацевти, які зробили ряд важливих відкриттів, що мають велике практичне значення як для фармації, так і для хімії загалом. Так, французький фармацевт Л. Воклен (1763 – 1829 рр.) відкрив нові елементи – Хром, Берилій. Фармацевт Б. Куртуа (1777 – 1836 рр.) виявив йод в морських водоростях. У 1807 р. французький фармацевт А. Сеген виділив морфін з опію, а його співвітчизники П. Пельтьє і Ж.Б. Кавенту вперше виділили з рослинної сировини стрихнін, бруцин, хінін та інші алкалоїди.

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

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

фармакології були французький вчений Ф. Мажанді та його учень К. Беринар. Перші роботи з експериментальної фармакології були виконані професором Петербурзької медико-хірургічної академії О.Я. Нелюбіним (1785 – 1858 рр.). У 1847 р. Р. Бухгейм (1820 – 1879 рр.) організував у Дерптському (тепер м. Тарту) університеті першу лабораторію експериментальної фармакології, згодом експериментальні методи дослідження були застосовані в інших наукових і навчальних центрах. Викладач Казанського університету, а згодом професор Московського університету О.А. Соколовський (1822 – 1891 рр.) у 1858 р. опублікував експериментальну працю «Про вплив різних засобів на нервову систему відносно теорії Дюбуа-Реймона – заспокоєння і збудження нервів». В 1861 р. у Київському університеті Св. Володимира В. Дибковський (1830 – 1870 рр.) захистив дисертацію «Фізіологічні дослідження отрут, що специфічно впливають на серце». Значний внесок у розвиток експериментальної фармакології зробили Є.В. Пелікан (1824 – 1884 рр.), І.М. Догель (1830 – 1916 рр.), В.К. Анреп (1852 – 1919 рр.), І.П. Павлов (1849 – 1936 рр.), який дослідив вплив препаратів адонісу, конвалії, строфанту, лобелії, чемериці, препаратів калію, літію, цезію, рубідію тощо на функцію серця та інших органів. Працюючи на посаді керівника кафедри фармакології Військово-медичної академії, а також у фізіологічній лабораторії Інституту експериментальної медицини, І.П. Павлов своїми дослідженнями сприяв розвитку фармацевтичної хімії. Багато зробив для вивчення лікарських засобів, які впливають на нервову та серцево-судинну системи, ендокринні органи, М.П. Кравков (1865 – 1924 рр.).

У другій половині XIX ст. відбувався подальший розвиток фармакології як експериментальної науки. В цей час у розвинених країнах Європи набуло значних масштабів промислове виробництво лікарських засобів. Хіміки та фармакологи почали інтенсивно працювати в галузі синтезу нових препаратів. Це збагатило фармакологію новими класами лікарських речовин: снодійними, жарознижувальними, дезінфікуючими тощо. Спрямованому синтезу нових

лікарських засобів сприяло розкриття хімічної структури алкалоїдів. Особливо великих успіхів фармакологія досягла на той час в Німеччині. Слід відзначити великі заслуги німецького вченого О. Шмідеберга (1838 – 1921 рр.), який вперше поставив завдання вивчити дію різних хімічних речовин на організм людини незалежно від їх лікувального впливу, та підкреслив важливість дослідження особливостей взаємодії між лікарськими речовинами та тканинними структурами.

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

Нову еру в розвитку фармакології відкрили антибіотики. Першим з них був пеніцилін. Встановлення хімічної будови антибіотиків дало можливість добувати їх синтетичним шляхом. В першій половині ХХ ст. у медичну практику було також впроваджено гормональні препарати гіпофіза, щитоподібної залози, статевих залоз, кори надниркових залоз, а також інсулін.

Завдяки розвитку вчення про вітаміни арсенал лікарських засобів збагатився вітамінними препаратами, які застосовують з лікувальною та профілактичною метою. Вчення про медіатори, основу якого заклали англійський фізіолог і фармаколог Г. Дейл і австрійський фізіолог О. Леві, сприяло створенню нових високоактивних фармакологічних засобів. Поступово сформувався такий розділ, як психофармакологія. Успіхам фармакології сприяла співдружність із суміжними дисциплінами – органічною хімією, біохімією, фізичною хімією, біофізикою, фізіологією, мікробіологією. Важливим завданням сучасної фармацевтичної хімії є вивчення дії фізіологічно активних речовин, особливо їх вибіркового впливу на різні органи й системи. У сучасних фармакологічних дослідженнях ши-

роко застосовуються фізіологічні, біохімічні, гістологічні методи, а також сучасні фізичні методи дослідження: електронна осцилографія, електронна мікроскопія, методи мічених (радіоактивних) атомів, ядерно-магнітного резонансу. Велику увагу надають встановленню залежності між хімічною структурою та дією речовин з потенційними лікувальними властивостями.

Розвиток фармацевтичної хімії в Україні. Осередками розвитку фармакології в Україні в XIX – на початку XX ст. були кафедри фармакології медичних факультетів університетів Харкова, Києва, Одеси, Львова. Важлива роль у розвитку фармакології належить також науково-дослідним інститутам даного профіля. У 1934 р. було створено науково-дослідну установу, яка згодом стала Київським (з 1992 р. Українським) науково-дослідним інститутом фармакології і токсикології АМН України. У цьому інституті розроблено антидоти (унітіол, алоксим тощо), ряд протизапальних і протипухлинних засобів. Вагомий внесок у розвиток фармацевтичної хімії зробили колективи Харківського науково-дослідного інституту хімії і технології лікарських форм (тепер Державний центр лікарських засобів), де працювали фармакологи В.П. Тутаєв, М.А. Ангарська, а також Харківської фармацевтичної академії (нині НФаУ). Центрами координації досліджень в галузі фармакології є Національна академія наук України і Академія медичних наук України.

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



#### **1.4. Створення нових синтетичних лікарських речовин**

Кількість чинників, що визначають біологічну активність речовин, настільки велика й різноманітна, що спроба врахувати їх усіх є завданням нездійсненним. У той же час, існують різні підходи, що дозволяють побудувати модельні схеми спрямованого пошуку біологічно активних речовин і на цій базі – пошук нових ефективних лікарських препаратів. При цьому необхідно враховувати, що пошук лише високої активності є недостатнім для досягнення цієї мети; не менш важливими проблемами є низька токсичність пропонованих сполук, оптимальні фармакокінетичні параметри, напрями їх біотрансформації, можливі побічні ефекти. Взагалі, необхідно відзначити, що найважливішим завданням синтетика є створення структури, яка була б здатна до взаємодії з тими ділянками біологічної системи, що відповідають за ті чи інші фізіологічні ефекти. Сама ідея про наявність зв'язку між хімічною структурою органічних сполук і їх біологічною активністю була вперше висловлена вченими ще в середині XIX століття. Однак, незважаючи на більш ніж півторастолітню працю багатьох поколінь дослідників, до теперішнього часу вдалося встановити лише окремі певні закономірності.

##### ***Основні напрямки пошуку та створення нових синтетичних лікарських речовин***

Щорічно хіміки синтезують, виділяють та характеризують від 300 до 400 тисяч нових речовин. До початку нового тисячоліття вченими отримано понад 18 млн. індивідуальних речовин. З них близько 80% складають сполуки Карбону з такими елементами як Гідроген, Оксиген, Нітроген, Сульфур, Фосфор, галогени. Значна частина з цих речовин проходить первинні випробування на виявлення тієї чи іншої біологічної активності. Цей етап пошуку біологічної активності органічної речовини називають скринінгом (відсіюванням). Такий принцип був вперше розроблений при пошуку протисифілітичних засобів серед органічних сполук миш'яку.

Скринінг проводять в біологічних лабораторіях на живих клітинах, мікроорганізмах або шматочках живих тканин (in vitro), на здорових або спеціально заражених тваринах (in vivo): на мишах, щурах, морських свинках, собаках, мавпах. При цьому із сотень і тисяч речовин відбираються декілька найбільш активних препаратів, які потім передаються на поглиблені випробування. Якщо висока активність речовини підтверджується, то вона проходить всі стадії біологічного вивчення, які завершуються клінічними випробуваннями на людях. Після цього препарат починають виробляти в промислових масштабах і застосовувати в лікувальній практиці.

### ***Сучасні вимоги до лікарських препаратів***

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

### ***Стадії біологічного вивчення лікарської речовини***

В даний час кожна потенційна лікарська речовина проходить три стадії вивчення: фармацевтичну, фармакокінетичну та фармакодинамічну.

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

- ***гостра токсичність***, тобто, смертельна доза для 50% піддо-

слідних тварин ( $LD_{50}$  виражається в мг лікарської речовини на кг живої маси);

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

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

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

На третій стадії – **фармакодинамічній** – вивчаються проблеми розпізнання лікарської речовини (або її метаболітів) в організмі мішенями та їх подальшої взаємодії. Мішенями можуть бути органи, тканини, клітини, клітинні мембрани, ферменти, нуклеїнові кислоти, регуляторні молекули (гормони, вітаміни, нейромедіатори та ін.), а також біорецептори. Розглядаються питання структурної та стереоспецифічної компліментарності (взаємної відповідності) взаємодіючих структур, функціональної та хімічної відповідності лікарської речовини або метаболіту (наприклад, фармакофорного

угруповання) його рецептору.

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

### **1.5. Принцип машинного (розрахункового) скринінгу**

Вважається необхідним, щоб усі нові синтезовані речовини проходили первинні випробування. Однак до теперішнього часу синтезовано біля 20 мільйонів речовин, в той же час, налічують більше 10 тисяч видів біологічної активності та хвороб. Вочевидь, можливість випробувати всі нові сполуки на всі потрібні види активності поки є малореальною.

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

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

**Методологія комбінаторної хімії.** Цей принцип поєднання

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

### ***Принципи створення нових лікарських засобів***

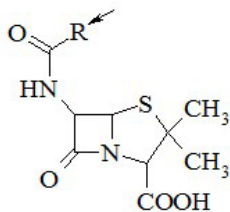
Сьогодні стратегія та тактика створення сучасних лікарських речовин спирається на наступні принципи:

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

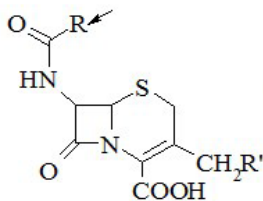
***Принцип хімічного модифікування структури*** відомих синтетичних і природних лікарських речовин. Цей прийом є інтуїтивним, уможливленим. За його допомогою, виходячи з аналогії двох близьких за хімічною будовою структур, активність вже відомої речовини переносять на нову сполуку, намагаючись зробити так, щоб біоактивність останньої виявилася більшою.

Типовим прикладом застосування принципу хімічного модифікування може бути модифікація за вказаними стрілками пеніцилінів: (Оксацилін, Ампіцилін, Ампіокс) і цефалоспоринів (Цефазолін (Кефзол), Цефатоксім, Цефалексін). Це дозволило отримати низку нових препаратів з покращеними антибактеріальними властивостями. Ще одним яскравим прикладом стала подібна хімічна мо-

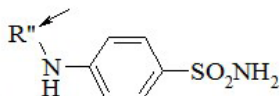
дифікація сульфаніламідів (Фуросемід, Буфенокс, Клопамід), які крім основної антибактеріальної дії мали ще й побічний сечогінний ефект. В результаті був створений новий клас сульфаніамідних діуретиків.



*Пеніциліни*



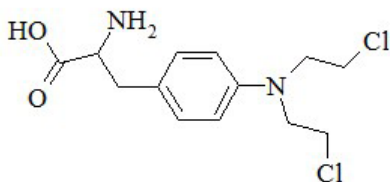
*Цефалоспори́ни*



*Сульфаніламіди*

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

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



*Сарколізин*

Принцип молекулярного моделювання. Такий підхід в поєднанні з рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини та біорецептора, конфігурацію їх хіральних центрів, виміряти відстань між окре-

мими атомами, групами атомів або між зарядами у випадку цвітер-іонних структур лікарського препарату та біорецепторної ділянки його захвату. Отримані таким чином дані дозволяють більш цілеспрямовано проводити синтез біоактивних молекул з параметрами, що задані на молекулярному рівні. Цей метод був успішно застосований у синтезі високоефективних анальгетиків – аналогів морфіну, а також для отримання ряду лікарських речовин, які діють на центральну нервову систему аналогічно природному нейро-медіатору –  $\gamma$ -аміномасляній кислоті.

**Створення комбінованих препаратів.** Одночасна дія компонентів різних ліків в одному препараті – наприклад, бісептол (бактрим), який представляє собою комбінацію триметоприму і сульфаметоксазолу, – характеризується синергізмом (посиленням дії) при їх поєднанні. Це дозволяє використовувати лікарські речовини в більш низьких дозах, тим самим зменшити їх токсичну дію. Одночасне використання зазначених лікарських речовин забезпечує високу бактерицидну активність відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі бактерій, стійких до сульфаніламідних препаратів, та застосовується для лікування бактеріальної дизентерії, бронхітів, інфекційних захворювань сечових шляхів. Інший приклад комбінованого препарату – сульфатон, який одночасно включає сульфамонетоксин і триметоприм, та представляє собою препарат з більш високою антибактеріальною активністю, ніж бактрим, через більшу ефективність сульфамонетоксину в порівнянні з сульфаметоксазолом.

**Стратегія проліків.** Багато сполук, які мають потужний ефект *in vitro*, при перевірці *in vivo* виявляють низьку активність, що може бути наслідком багатьох факторів, включаючи слабе всмоктування, швидкий метаболізм або виведення, повільне проникнення до місця дії тощо. Ще одним серйозним недоліком часто є висока токсичність. Все це змушує вести пошук структур, які не мали б наведених вище негативних якостей. У подібному випадку корисним може виявитися створення проліків – неактивних спо-

дук, які в результаті біотрансформації в організмі перетворюються в активну форму, проникають до місця дії і надають бажаний фармакологічний ефект. Наприклад, широковідомий анальгетик кодеїн та напівсинтетичний наркотик героїн метаболізуються в організмі в морфін.

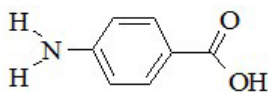
Проліки мають такі структурні угруповання, які дозволяють їм легко подолати в організмі захисні бар'єри та точно дістатися до хворого органу. Потрапивши до біомішені, ці сполуки метаболізують, перетворюючись в справжні ліки. Ця стратегія в наш час дуже поширена.

**Концепція антиметаболітів** базується на створенні синтетичної лікарської речовини, структурно близької до натурального (ендогенного) метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини, яку називають антиметаболітом, полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму. Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів, лікарські речовини такого роду «ошуковують» контролюючі ферментні системи, вбудовуються в метаболічну схему та замінюють собою справжній метаболіт (наприклад, в зростаючому ланцюзі ДНК або РНК). Подібний прийом був успішно використаний в синтезі протиракових препаратів, а також для гальмування росту та розвитку патогенних вірусів при створенні ацикловіра – високоефективного антигерпесного препарату.

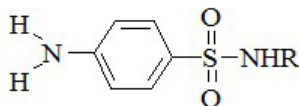
Цікавий факт був встановлений вченими при вивченні метаболізму широко відомого препарату червоного стрептоциду (пронтозилу), який виявляв високу активність проти гемолітичного стрептококу. З'ясувалося, що в живому організмі він перетворювався на активну лікарську речовину – сульфаніламід, а саме стрептоцид. Подальші випробування показали, що сульфаніламід є структурними аналогами *пара*-амінобензенової кислоти і порушують синтез фолієвої кислоти. Фермент, відповідальний за синтез останньої, використовує не саму амінобензенову кислоту,



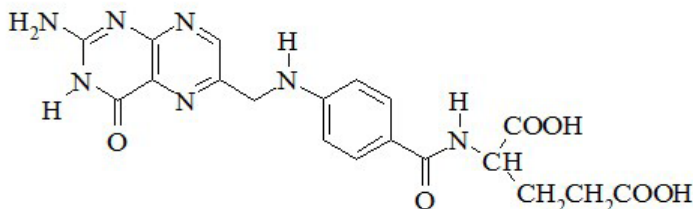
а її імітатор – сульфаніламід. Фолієва кислота необхідна організму для синтезу пуринових основ і подальшого синтезу нуклеїнових кислот. Поява в середовищі похідних сульфанілової кислоти призводить до припинення росту бактеріальних клітин. З представлених нижче формул видно, що сульфаніаміди є антиметаболітами *пара*-амінобензенової кислоти



*пара*-Амінобензенова кислота



Сульфаніламід



Фолієва кислота

### 1.6. Зв'язок структура – біологічна активність

Біологічна активність речовини визначається її хімічною та просторовою будовою. Однак, рівень такої активності (ефективність дії) може суттєво залежати і від інших факторів. Так, важливим фактором для багатьох ЛР є добра розчинність у воді, тому що вони переносяться в організмі, головним чином, током крові, що сприяє створенню концентрації, достатньої для виявлення фармакологічної дії. Також лікарські речовини повинні мати добру ліпофільність і володіти здатністю проникати крізь клітинні напівпроникні мембрани, щоб впливати на біохімічні процеси метаболізму. Препарати, які діють на центральну нервову систему, повинні вільно переходити з крові до спино-мозкової рідини та мозку, тобто долати гематоенцефалічний бар'єр, який захищає мозок від про-

никнення до нього сторонніх речовин, розчинених в крові.

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

В процесі конструювання лікарського препарату намагаються враховувати наведені вище фактори при введенні відповідних хімічних угруповань в потенційну лікарську речовину. Так, введення в структуру фенольних угруповань, карбоксильних або сульфогруп, основного або амонійного атома Нітрогену (четвертинна сіль) покращує розчинність у воді органічної молекули лікарської речовини, змінює її основність або кислотність, як правило, посилює її біоактивність. Наявність н-алкільних ланцюгів, їх подовження, а також введення галогенів, навпаки, підвищують ліпофільність лікарських речовин (розчинність в жирових тканинах, які можуть виконувати роль лікарського депо) та полегшують їх проходження крізь біомембрани. Присутність розгалужених алкільних замісників та атомів галогенів ускладнюють метаболізм (зокрема, біоокиснення) лікарських речовин. Циклоалкільні угруповання покращують сполучення з біорецептором за рахунок Ван-дер-Ваальсових сил. Застосування лікарських речовин з спиртовою або карбоксильною групами (у вигляді їх складних або простих ефірів) змінює полярність молекули лікарської речовини та гальмує біодекарбоксилювання. Біологічні системи при дії на них синтетичних лікарських речовин не відчують різниці між речо-

винами, в молекулах яких бензенове кільце замінене на піридинове, або фуранове – на пірольне чи тіофенове. Тобто заміна одного плоского кільця на інше суттєво не впливає на корисну біодію.

На цей час виявлено ряд фармакофорних груп, введення яких в молекулу потенційної лікарської речовини надає їй необхідної біоактивності. Наприклад, наявність фенольного угруповання може надавати речовині антисептичних властивостей. Введення карбамідного фрагменту сприяє виявленню снодійного ефекту. Діарил(аміноалкіл)метанове угруповання відповідає за антигістамінну дію.

### 1.7. Класифікація лікарських засобів

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

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

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

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

До хіміотерапевтичних відносять протиінфекційні лікарські ре-

човини, які діють на паразитичні організми: антивірусні, антими-кробні (антибіотики, антисептики), антигуберкульозні, антималя-рійні, фунгіцидні, протипухлинні, антигельмінтні препарати.

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

Група регуляторних лікарських речовин включає вітаміни, гор-мони, метаболіти та антиметаболіти (речовини, які регулюють ак-тивність ферментних, гормональних, імунних і генних систем).

Однак, слід зазначити, що існує також значно більша та деталі-зована класифікація: «*Міжнародна класифікація лікарських за-собів*» Всесвітньої організації охорони здоров'я. Наприкінці 60-их років ХХ ст. Всесвітня організація з охорони здоров'я запропону-вала варіант «*Анатомо-терапевтично-хімічної класифікації лі-карських субстанцій*» (АТХ від лат. АТС). Завершений (доповнен-ий) варіант класифікації був опублікований в 1996 році.

Відповідно до цієї класифікації всі субстанції лікарських пре-паратів поділяють на групи залежно від органу або системи, на які вони діють, а також їх терапевтичних і хімічних характеристик. Всі ліки поділені на 14 груп (позначаються буквами латинського алфавіту). Кожна група включає терапевтичні та фармакологічні, а в деяких випадках, хімічні підгрупи. Підгрупи мають свої позна-чення буквами та додаткові цифрові позначення. Кожна лікарська субстанція та лікарські форми мають свій індекс, який складаєть-ся з букв і цифр.

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

такі основні групи лікарських засобів:

1. Лікарські засоби, що діють переважно на центральну нервову систему.

2. Лікарські засоби, що діють переважно на периферичні нейро-медіаторні процеси.

3. Засоби, що діють переважно на чутливі нервові закінчення.

4. Засоби, що діють на серцево-судинну систему.

5. Засоби, що підсилюють видільну функцію нирок.

6. Засоби, що стимулюють і розслаблюють мускулатуру матки.

7. Засоби, що регулюють метаболічні процеси.

8. Антигіпоксанти і антиоксиданти.

9. Імуномодулятори та імунокоректори.

10. Протимікробні, противірусні та протипаразитарні засоби.

11. Препарати для лікування онкологічних захворювань.

12. Рентгеноконтрастні та інші діагностичні препарати.

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

Класифікувати лікарські препарати можна не тільки посилаючись на фармакологічні властивості, а також поділяючи їх на фармакотерапевтичні групи, залежно від сфери їх медичного застосування. Такого принципу дотримуються в основному автори у клінічній фармакології та фармакотерапії. У відповідності до цього, одні і ті самі лікарські препарати можуть входити до різних груп, а до одної фармакотерапевтичної групи можуть входити лікарські препарати різних фармакологічних груп. Це пов'язане, по-перше, з тим, що одні й ті самі ліки можна застосовувати для лікування різних захворювань; по-друге, з тим, що лікування одного й того ж захворювання може відбуватися за допомогою ліків з різними механізмами дії. Прикладами таких сучасних фармакотерапевтичних

груп можуть бути:

**А.** Група препаратів для лікування гіпертонічних захворювань.

**Б.** Група препаратів для лікування ішемічної хвороби серця.

**В.** Група препаратів для лікування бронхіальної астми та ін.

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

### **1.8. Загальні принципи найменування лікарських препаратів**

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

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

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

Природньо, що запам'ятати величезну кількість синонімів лі-

карських препаратів неможливо. Між тим, лікарю і фармацевту (та навіть і хворому) необхідно враховувати, що майже кожний сучасний лікарський препарат може потрапляти до мережі аптек під різними ”торговими“ назвами.

Єдиної системи (загального принципу) складання назв лікарських препаратів до нашого часу не існує, лише найменування лікарських засобів природнього походження прийнято пов'язувати з їх походженням. Так, назви алкалоїдів, як правило, походять від назви рослин, які їх містять:

*Атропін* – від *Atropa belladonna*;

*Берберин* – від *Berberis vulgaris*.

Назви ряду препаратів тваринного походження також пов'язані з відповідними органами або тканинами:

*Адреналін* – від *Glandula adrenalis* – наднирники;

*Кортизон* – від *Cortex* – кірковий шар наднирників.

Ряд антибіотиків отримали назви від назв продуцентів:

*Пеніциліни* – від *Penicillium*;

*Цефалоспорини* – від *Cephalosporinum*.

Що стосується походження найменувань синтетичних лікарських препаратів, то воно досить різноманітне. Перші такі препарати, дія яких була визначена емпіричним шляхом, отримали назви за тими ефектами, які вони викликали. Так, ацетанлід (викликає жарознижуючий ефект) отримав назву антифебрин – від анти і febris – жар, лихоманка. За таким же принципом отримав назву антипірін. Етиловий ефір пара-амінобензенової кислоти, який викликає місцеву знеболюючу дію, отримав назву анестезин від an – заперечення та esthesia – чутливість, дотик. В наш час продовжують давати назви препаратам за лікарським ефектом, який вони викликають:

*Адверзутен* – від *adverse* –проти та *tensio* – тиск (крові);

*Анальгін* – від *an-* заперечення та *algos* – біль.

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

*Уросульфан* – сульфамід з переважним впливом на флору сечових шляхів.

*Вінбластин* – алкалоїд з *Vinca* з антибластовою активністю.

Більшість назв сучасних лікарських препаратів прямого зв'язку з лікарською дією не мають. Як правило, при складанні назв індивідуальних препаратів надають перевагу поєднанню елементів (складів) хімічної назви діючої сполуки, а комбінованих – назв компонентів. Іноді до назв включають фрагменти, які вказують на фармакологічну групу препарату (такі як «нейро», «лепто», «спазмо», «уро», «дерм» та ін.). Так назва «аміназин» походить від назви «хлордиметиламінопропілфенотіазин». Звідси походить і назва «хлорпромазин».

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

На допомогу лікарю і фармацевту покликана прийти розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) система Міжнародних непатентованих найменувань – МНН (INN – International Nonproprietary Names). Вперше виконавчий комітет ВООЗ опублікував "Основні принципи складання міжнародних непатентованих найменувань для фармацевтичних речовин" в 1955 році. З того часу ця система постійно удосконалюється. Основне завдання МНН полягало в створенні для фармакологічно активних (лікарських) субстанцій таких найменувань, які б не залежали від патентів, не були б будь-чиєю патентною власністю та могли вільно використовуватись як єдині назви в різних країнах (а з часом і в усьому світі). Таким чином, відпала б необхідність в різноманітності фірмових назв (знаків) для одних тих самих субстанцій. Одночасне розміщення на маркуванні (будь то індиві-



дуальний лікарський препарат або комбінована лікарська форма фірмового (торгового) і міжнародного непатентованого найменування (МНН) діючого компоненту (або компонентів) дозволило б розпізнавати, які саме діючі речовини містить даний препарат.

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

Основні принципи складання МНН передбачають, що такі назви надаються лише фармакологічно активним субстанціям. МНН повинні мати написання та вимову, які легко розрізняються, не бути дуже довгими, не містити анатомічних, фізіологічних і терапевтичних понять. Разом з тим, найменування речовин, які відносяться до групи фармакологічно близьких препаратів, повинні вказувати на цей зв'язок. Рекомендується, зокрема, використовувати для цього загальні частини слів. Наприклад, в назві речовини групи діазепаму включати суфікс «-азепам», антибіотиків групи цефалоспоринів – «-цеф»,  $\beta$ -адреноблокаторів групи пропранолола – «-олол» та ін.

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

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

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

### **1.9. Основні захворювання людини та провідні групи лікарських речовин на сучасному фармацевтичному ринку**

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

Посилаючись на дані по інфекційним захворюванням ВООЗ, у 2010 році в світі зареєстровано 216 млн. випадків захворювання на малярію та 665 тис. смертей від цього захворювання. На туберкульоз хворіють близько 3,4 млн. людей. Кожного року від дизентерії (діареї), яку викликає вірус Rotovirus gastroenteritis, хворіє близько 4000000 людей (з них 1 млн. – це діти). Вірус СНІДу (синдрому набутого імунodefіциту людини) був виявлений трохи більше 30 років тому. Кількість інфікованих вірусом імунodefіциту людини на сьогоднішній день складає близько 40 млн. Згідно даних ООН кожний день цим вірусом інфікується 7400 людей. У світі немає жодної країни, де б не було зафіксовано випадків заражень цією хворобою. Загибло від вірусу СНІДу понад 22 млн. людей. Середня тривалість життя інфікованих вірусом СНІДу складає 10 років. Проте, згідно з останньою доповіддю Об'єднаної програми ООН по СНІДу — «UNAIDS», 56 країнам за останні роки вдалося

знизити темпи зростання нових осередків зараження ВІЛ на 20%.

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

За кількістю препаратів, які виробляються хіміко-фармацевтичною промисловістю, перше місце займають лікарські препарати для лікування серцево-судинних захворювань. Друге місце належить антибактеріальним препаратам. До провідної групи входять також знеболюючі та протипухлинні лікарські препарати. Загальна сума продажу лікарських препаратів у світі постійно зростає швидкими темпами. Так, якщо в 1995 р. вона складала 160 млрд. \$ (доля США – 38%, Японії – 19%, Німеччини – 12%), то у 2012 році ця сума перевищила 975 млрд. \$. Сумарно в усьому світі найбільше закуповувались лікарські препарати наступних фармакотерапевтичних груп:

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

## **1.10. Основні законодавчі та нормативні акти щодо виробництва та обігу ЛЗ. Органи державного контролю. Державна фармакопея України (ДФУ)**

Головною особливістю ліків, що відрізняє їх від будь-якого іншого виду продукції, у тому числі і харчової, є те, що вони призначені для прийому хворою людиною, організм якої знаходиться, як правило, у стані відхилення від норми з різко ослабленими захисними функціями. У зв'язку з цією особливістю, до якості ліків пред'являються надзвичайно серйозні та суворі вимоги: їх терапевтична ефективність, чистота, стабільність, стерильність, точність дозування і т.д. Якість ліків залежить від ряду факторів: якості вихідних і допоміжних речовин, умов виробництва і технології, якості устаткування і пакувальних матеріалів, особистої гігієни фармацевта, тощо. Ліки повинні відповідати вимогам, сформульованим і закріпленим у нормативних документах. Комплекс вимог, що стосується якості вихідних і допоміжних речовин і матеріалів, технології ліків і якості власне ліків як готового продукту, визначений як державне нормування виробництва ліків. Право на фармацевтичну роботу, складовою частиною якої є виробництво ліків, відповідно до законодавства, мають лише особи з вищою і середньою спеціальною фармацевтичною освітою. Це найважливіша державна вимога узаконює положення, при якому якість ліків забезпечується компетентними в області лікування людьми. Виготовлення і поширення ліків іншими особами переслідуються за законом.

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

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

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

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

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

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

— Державна реєстрація лікарських засобів.

— Систематична державна інспекція фармацевтичних виробництв.

— Відповідність діючих виробництв вимогам правил GMP («Good Manufacturing Practice» (належна виробнича практика).

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

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

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

— GCP-good clinical practice – правила проведення якісних клі-

нічних досліджень, що гарантують надійність та достовірність отриманих даних і забезпечують захист прав людини.

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

- Впровадження правил GMP на підприємстві та вдосконалення системи забезпечення якості підприємства відбувається за такими основними напрямками:

- Навчання принципам і основам GMP персоналу підприємства.

- Удосконалення системи документообігу.

- Реконструкція виробничих приміщень та приміщень аналітичної й мікробіологічної служб.

- Проведення валідаційних заходів.

- Проведення внутрішніх аудитів (самоінспекцій).

- Робота з рекламаціями та невідповідностями.

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

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

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

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

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

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

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

— Одинадцять стандартів ДСТУ ISO, що регламентують роботи у чистих приміщеннях та процедури стерилізації.

— Було розроблено та затверджено ряд нормативних документів сектору медичної продукції галузі охорони здоров'я, гармонізованих з європейськими та міжнародними документами; а саме:

— Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 11.06.2008 р. №536;

— Технічний регламент щодо активних медичних виробів, які імплантують, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 09.07.2008 р. №621;

— Технічний регламент щодо медичних виробів для лабораторної діагностики *in vitro*, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 16.07.2008 р. №641.

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

Виробництво лікарських засобів в Україні дозволено здійснювати за технологічною документацією, розробленою на підставі двох різних стандартів, один з яких не відповідає GMP. У Державній

Фармакопеї України введені сучасні вимоги до інгаляційних лікарських засобів – продукції, критичної для життя і здоров'я хворих на бронхіальну астму та хронічний обструктивний бронхіт, а настанову, що регламентує розробку цих препаратів та експертизу реєстраційного досьє вводити в дію навіть не заплановано.

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

### *Державна фармакопея України (ДФУ)*

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

ДФУ гармонізована з Європейською Фармакопеею, що відповідає курсу України на інтеграцію до ЄС та її статусу спостерігача у Європейській Фармакопеї (з 1998 р.). Тому загальні статті та монографії ДФУ складаються з двох взаємозалежних частин – європейської, ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, і національної, що враховує специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Національна частина не суперечить європейській, а містить додаткові вимоги до ЛП, які не випускаються за умовами належної виробничої практики (GMP),



встановленими у ЄС. До національної частини включені також додаткові інформаційні матеріали та альтернативні методики. ДФУ містить такі розділи: «Загальні зауваження», «Методи аналізу», «Реактиви», «Загальні тексти», «Загальні статті на лікарські форми», «Загальні монографії», «Монографії», «Гомеопатичні лікарські засоби» тощо. Для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеею, яка щорічно доповнюється, проводиться доповнення ДФУ. Доповнення 1 до ДФУ 1-го видання (ДФУ 1.1) введено в дію з 1 квітня 2004 р.; ДФУ 1.2 – з 1 лютого 2008 р.; ДФУ 1.3 – з 1 січня 2010 р. Робота над доповненнями до ДФУ триває.

Якість лікарських препаратів перебуває в прямій залежності від якості вихідних сировинних матеріалів, способу й умов їх виготовлення. Тому, здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів. Таким чином, нормування якості лікарських засобів – це процес встановлення і застосування стандартів. Стандарт – це нормативний документ, розроблений і затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування у визначеній галузі. Стандарти ґрунтуються на узагальнених досягненнях науки, техніки, практичного досвіду та спрямовані на досягнення оптимальної користі для суспільства. Залежно від того, яка організація по стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні та національні. За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ОСТ), і стандарти підприємств (ТУ). Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевою нормативно-технічною документацією (НТД) і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. Порядок їх розробки регламентується ОСТ 42У-1-92 «Порядок розробки, узгодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську сировину». Стандарти періодично

повинні переглядатися з урахуванням сучасних досягнень науки і техніки. НТД, що визначають вимоги до якості лікарських засобів, підрозділяються на наступні категорії: Державна фармакопея (ДФ), фармакопейна стаття (ФС), тимчасова фармакопейна стаття (ТФС). Фармакопейна стаття (ФС) – нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання, методів контролю якості лікарського засобу. Спочатку на кожен новий лікарський засіб затверджується тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) на певний термін (найчастіше на 3 роки). Якщо після закінчення цього терміну лікарський засіб, нормований даною ТФС, виправдав себе у медичній практиці і його виробництво стає стабільним, то на нього розробляється постійно діюча ФС. При її підготовці до ТФС вносяться необхідні уточнення, виправлення та доповнення. При необхідності термін ТФС може бути подовжений. Діючі ФС періодично переглядаються. ТФС і ФС усіх категорій після їх затвердження реєструються з присвоєнням позначки, що складається з індексу 42У-, реєстраційного номера та року затвердження чи перегляду статті (останні дві цифри).

## 2. Фармацевтичний аналіз

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

### 2.1. Особливості фармацевтичного аналізу

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

#### ***Вимоги до фармацевтичного аналізу***

Загальні вимоги, які висувають до випробувань у фармацевтич-

ному аналізі – чутливість, специфічність і відтворюваність реакцій, що застосовується, а також придатність її застосування для встановлення допустимих меж вмісту домішок. Для випробувань чистоти обирають реакції з такою чутливістю, яка дозволяє визначити допустимі межі домішок в даному лікарському препараті.

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

### ***Критерії фармацевтичного аналізу***

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

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

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

***Фактор часу*** – важливий для експрес-аналізу в аптеці. Час, витрачений на проведення аналізу повинен бути мінімальним, при збереженні точності отриманого результату.

***Межа виявлення*** – визначає найменший вміст, за якого даною методикою можна з заданою вірогідністю визначити присутність компоненту, що аналізується.

***Відтворюваність*** – характеризує розрізненість результатів порівняно з середнім значенням.

***Правильність*** – відображає різницю між дійсним і знайденим вмістом речовини.

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

ра, тривалість дослідю.

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

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

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

**систематична похибка** спотворює результати вимірювань зазвичай в один бік (позитивний чи негативний) на деяке постійне значення. Причиною систематичних помилок в аналізі можуть бути, наприклад, гігроскопічність препарату, недосконалість вимірювальних приладів, недосвідченість аналітика і т.д. Систематичні помилки можна частково усунути внесенням поправок, калібруванням приладу тощо. Однак, завжди необхідно домагатися того, щоб систематична помилка була не більшою за похибку приладу і не перевищувала випадкової похибки;

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

**абсолютна похибка** – це різниця між отриманим результатом і дійсним значенням вимірюваної величини. Ця похибка виражається в тих же одиницях, що і величина, яку визначають (грамах, мілілітрах, відсотках);

**відносна похибка** – це похибка вимірювання, виражена як відношення абсолютної похибки до дійсного або вимірюваного значення

величини. Виражають відносну помилку зазвичай у відсотках.

## 2.2. Методи досліджень у фармацевтичному аналізі

Методи дослідження ЛР поділяються на фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні. Для сучасного фармацевтичного аналізу характерні стрімкі темпи розвитку. Пріоритет у цьому процесі мають фізичні та фізико-хімічні методи аналізу, які називають інструментальними методами. Вимірюють густину, в'язкість, прозорість, показник заломлення, кут обертання площини поляризації оптично активних речовин, електропровідність та ін.

*До досягнень останнього часу можна віднести впровадження в практику фармацевтичного аналізу всіх видів хроматографії, фотометричних методів. Все більше використовуються такі сучасні фізико-хімічні методи як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), електронний парамагнітний резонанс (ЕПР) та ін. В сучасному фармацевтичному аналізі почали широко використовувати неводні розчинники (безводну оцтову кислоту, диметилформамід, діоксан та ін.), що дозволяє змінити основність та кислотність речовин, які аналізуються. Одержав розвиток мікрометод, зокрема крапельний метод аналізу, зручний для застосування при експрес-аналізі при аптечному контролі якості ліків.*

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

шої НТД. В разі відхилення від цих вимог ліки не допускаються до застосування.

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

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

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

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

### ***Фізичні методи фармацевтичного аналізу***

Ця група методів ґрунтується на перевірці фізичних властивостей або вимірюванні фізичних констант ЛЗ.

#### ***Справжність ЛЗ підтверджують:***

- агрегатний стан;
- забарвлення, запах;
- форма кристалів або вид аморфної речовини;
- розчинність;
- температура плавлення або кипіння;
- температурний інтервал перегонки;
- густина;
- в'язкість;

- рН водного розчину;
- показник заломлення розчину;
- кут обертання для оптично активних речовин;
- леткість, рухливість, горючість (рідин) та ін.

Забарвлення твердого ЛЗ – характерна властивість, яка дозволяє здійснити його попередню ідентифікацію.

Більш об'єктивним є встановлення різних фізичних констант.

**Температура плавлення та застигання** – це температура, за якої речовина знаходиться в рівновазі з твердою фазою при насиченій фазі пари. За цієї температури тверда кристалічна речовина здійснює перехід у рідкий стан і навпаки. При температурі плавлення речовина може знаходитися як в рідкому, так і в твердому стані. При підведенні додаткового тепла речовина перейде в рідкий стан, а температура не буде змінюватися, поки вся речовина в розглянутій системі не розплавиться. При відведенні зайвого тепла (охолодженні) речовина буде переходити в твердий стан (застигати), до тих пір поки вона не затвердіє повністю, температура не зміниться. Температура плавлення (застигання) є важливою фізичною константою речовини. Температура застигання збігається з температурою плавлення тільки для чистих речовин. Наявність будь-яких домішок буде змінювати цей показник. Прикладом визначення температури плавлення є капілярний метод і метод змішаних проб.

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

**Густину** визначають за допомогою пікнометра або ареометра,



за методиками, які описані в фармакопеї, суворо дотримуючись температурного режиму.

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

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

**Таблиця. Умовні терміни для характеристики розчинності ЛР**

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

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

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

## *Хімічні методи фармацевтичного аналізу*

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

Для проведення фармакопейного аналізу використовують:

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

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

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

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

Важливо відзначити, що при виконанні аналізу необхідно неухильно дотримуватись методик ДФУ та іншої НТД, тому що на чутливість реакцій впливають наступні фактори: концентрація

розчину, рН розчину, температура, тривалість реакцій, наявність супутніх компонентів, послідовність додавання розчинів і т.д.

### **2.3. Фактори, які впливають на якість лікарського засобу**

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

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

Порушення всіх цих чинників може викликати побічні реакції, утворення продуктів розкладу, утворення таутомерних форм та ізомерів.

Поліморфізм – утворення різних кристалічних модифікацій.

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

ЛЗ, які отримують з рослинної і тваринної сировини, можуть містити супутні домішки природних сполук (алкалоїди, ферменти, білки, гормони). Вони схожі за хімічною будовою та за фізико-хімічними властивостями з основним продуктом екстрагування. В цьому полягає складність очищення ЛЗ.

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

Останнім часом, у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації, можливе забруднення важкими металами, тому широко застосову-

ють відповідні тести на вміст цих речовин у ЛЗ.

### ***Зберігання та транспортування лікарських засобів***

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

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

### ***Лікарський засіб є чистим якщо:***

— його подальше очищення не змінює його фармакологічної

активності та хімічної стабільності;

— не змінюються фізичні властивості, біологічна доступність.

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

— домішки, що впливають на фармакологічну дію лікарського препарату;

— домішки, що вказують на ступінь очищення речовини.

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

Вимоги до випробувань: чутливість, специфічність, відтворюваність.

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

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

При випробовуванні препарату на чистоту проводять наступні випробування:

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

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

- визначення летких речовин і води (методами висушування, дистиляції, акваметрії (Фішера), методом колонкової хроматографії);
- встановлення рН середовища (потенціометричний метод);
- визначення прозорості та каламутності (візуально);
- визначення забарвленості (візуально);
- визначення адсорбційної здатності і дисперсності;
- визначення золи;
- встановлюють кислотне число та число омилення.
- До специфічних методів випробування на чистоту відносять:
  - встановлення температур плавлення і кипіння, розчинності, питомого обертання, питомого показника поглинання розчинів;
  - приготування еталонного розчину домішки. В подальшому, до еталонного і випробуваного розчинів додають розчин реактиву і за зміною забарвлення або опалесценції роблять висновок про вміст домішок;
  - визначення домішки паперовою хроматографією;
  - метод вибіркової взаємодії домішки з контрольним реактивом;
  - метод екстракції

## **2.4. Кількісне визначення лікарських засобів**

Кількісне визначення проводять після ідентифікації і встановлення допустимої кількості домішок.

Методи кількісної оцінки поділяють на:

- хімічні;
- фізичні;
- фізико-хімічні;
- біологічні.

### ***Хімічні методи***

У кількісному визначенні ЛЗ хімічні методи виявилися найбільш надійними і ефективними, вони дають можливість виконати аналіз швидко та з високою вірогідністю. У випадку сумніву в результатах аналізу останнє слово залишається за хімічними методами. Кількісні методи хімічного аналізу поділяють на гравіметричний, титриметричний, газометричний та кількісний елементний аналіз.

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

**Титриметричний (об'ємний).** Найбільше застосування отримав титриметричний метод. Основна операція методу – титрування – полягає в поступовому додаванні до розчину речовини, що аналізують, титрованого розчину до точки еквівалентності. За вимірним обсягом титрованого розчину розраховують кількісний вміст речовини. До цього методу відносять осаджувальне титрування, кисло-основне титрування, окисно-відновне титрування, комплексометричний метод (для неорганічних і елементоорганічних сполук), нітритометрія. В сучасному аналізі важливе місце посідає титрування в неводних розчинах. Такий вид титрування має перевагу перед водним титруванням тому, що дозволяє визначати концентрацію слабких кислот і основ, часто малорозчинних у воді. Цей метод дозволяє також визначати солі слабких кислот і слабких основ, які неможливо відтитрувати у воді. Зручний метод також для аналізу багатокомпонентних сумішей, який часто проводять без їх попереднього розділення. Метод дозволяє визначати фізіологічно активну частину в солях алкалоїдів. Метод неводного титрування дає більш точні результати порівняно з титруванням у воді, оскільки розміри крапель неводних розчинників титрованих

розчинів менше крапель водних розчинів внаслідок меншого поверхневого натягу.

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

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

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

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

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

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

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

### **Фізичні і фізико-хімічні методи кількісного аналізу**

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



встановлення хімічної структури органічних сполук.

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

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

***Оптичні методи:***

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

***Абсорбційні методи (поглинання випромінювання):***

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

***Методи випромінювання:***

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

***Методи з використанням магнітного поля:***

- ядерно-магнітний резонанс (ЯМР) – спектроскопія;

— масс-спектроскопія.

***Електрохімічні методи:***

— потенціометрія;

— амперометричне титрування;

— іонометрія;

— полярографія;

— кондуктометрія;

— метод діелектричних вимірювань.

***Методи розділення:***

— хроматографія;

— електрофорез;

— екстракція.

***Термічні методи:***

— термографія (визначає термічну стабільність до руйнування ЛЗ);

— термогравиметрія (визначає температуру за якої відбувається зменшення маси ЛЗ);

— термографічний аналіз;

— дериватографія.

***Біологічні методи аналізу***

Біологічну оцінку якості лікарських препаратів зазвичай проводять за силою фармакологічного ефекту або за токсичністю. Застосовують біологічні методи у тих випадках, коли за допомогою фізичних, хімічних або фізико-хімічних методів не можна зробити висновок про чистоту чи токсичність лікарського препарату, або коли метод отримання препарату не гарантує сталої активності (наприклад, антибіотики).

Проводять біоаналіз на тваринах, окремих органах (ізольованих частинах шкіри), окремих групах тканин (елементи крові), на штамах мікроорганізмів.

Активність препарату визначають в одиницях дії (ОД).

При цьому проводять такі випробування:

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

## 2.5. Стабільність лікарських засобів

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

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

**Строк придатності** – період часу, протягом якого ЛЗ повинен повністю зберігати терапевтичну активність, нешкідливість, відповідати умовам фармакопеї. Строк придатності і стабільність тісно пов'язані між собою. Строки придатності регламентуються і публікуються в спеціальному фармакопейному регламенті.

На стабільність ЛЗ також впливають упаковка і умови зберігання готової форми. Упаковка повинна бути максимально інертною до взаємодії з ЛЗ, але в той же самий час надійно запобігати зовнішнім факторам, які сприяють розкладу.

### 3. Фармакокінетика лікарських засобів

**Фармакокінетика** (від д.-грец. *φάρμακον* – ліки та *κίνησις* – рух) – розділ фармацевтичної хімії, що вивчає кінетичні закономірності хімічних і біологічних процесів, які відбуваються з лікарським засобом в організмі ссавців.

Фармакокінетика досліджує основні проблеми, пов'язані зі *всмоктуванням, розподілом, метаболізмом та виведенням (екскрецією)* ліків.

Фармакокінетика є відносно молодою наукою. Її розвиток став можливим завдяки розробці та впровадженню в практику високочутливих методів визначення вмісту лікарських речовин в біологічних середовищах – газорідинної хроматографії, радіоімунного аналізу, ферментно-хімічних, спектральних та інших методів аналізу, а також завдяки розробці методів математичного моделювання фармакокінетичних процесів. Фармакокінетика сприяє розв'язанню проблеми ефективності та безпеки фармакотерапії шляхом дослідження залежності терапевтичного, токсичного та побічних ефектів лікарських засобів від їх концентрацій в місці дії або в аналізованому біологічному середовищі (найчастіше в крові), а також розробки оптимальних режимів введення препаратів. Це дозволяє створити та підтримувати оптимальну концентрацію ЛР в процесі лікування. На підставі даних про фармакокінетику того чи іншого препарату визначають дози, оптимальний шлях введення, режим застосування препарату та тривалість лікування. Також фармакокінетичні дослідження необхідні при розробці нових препаратів, їх лікарських форм, а також при експериментальних та клінічних випробуваннях ЛЗ.

#### ***Фармакокінетичні процеси***

**Всмоктування.** Щоб ліки почали діяти, вони повинні бути введені в організм. Існує багато видів введення ліків в організм. Шлях введення в значній мірі визначає швидкість настання, тривалість і силу дії ліків, можливість побічних ефектів. У медичній практи-

ці прийнято ділити всі шляхи введення ЛЗ на **ентеральні** – через шлунково-кишковий тракт; **парентеральні**, до яких відносять всі інші шляхи введення. **Ентеральний шлях** включає в себе: введення препарату через рот (**per os**) або перорально; під язик (**sub lingua**) або сублінгвально; в пряму кишку (**per rectum**) або ректально. Пероральний шлях (його ще називають прийомом препарату всередину) найбільш зручний та простий, тому його найчастіше використовують для введення лікарських препаратів. Всмоктування ліків, прийнятих через ротову порожнину, відбувається переважно шляхом простої дифузії неіонізованих молекул в тонкому кишечнику, рідше – в шлунку. Ефект препарату при прийомі всередину розвивається через 20 – 40 хвилин, тому для екстренної терапії такий шлях введення не застосовують. При пероральному прийомі лікарських препаратів перед тим, як потрапити в загальний кровообіг, ліки проходять два біохімічно активних бар'єра – кишечник і печінку, де на них впливають хлоридна кислота, травні (гідролітичні) і печінкові (мікросомальні) ферменти. При цьому більшість ліків руйнуються (біотрансформуються). Швидкість і повнота всмоктування ліків із шлунково-кишкового тракту залежить від часу прийому їжі, її складу та кількості. Так, натщесерце кислотність менша, і це покращує всмоктування алкалоїдів і слабких основ, в той же час, слабкі кислоти засвоюються краще після їжі. Ліки, прийняті після їжі, можуть взаємодіяти з компонентами продуктів, що впливає на їх всмоктування. Наприклад, кальцію хлорид може утворювати з жирними кислотами нерозчинні кальцієві солі, які обмежують можливість всмоктування його в кров.

Швидко всмоктування ліків при сублінгвальному введенні забезпечується багатою васкуляризацією слизової оболонки порожнини рота. Дія препаратів настає швидко (через 2 – 3 хвилини). Сублінгвально застосовують нітрогліцерин при нападі стенокардії, клофелін і ніфедипін для купірування гіпертонічного кризу. При сублінгвальному введенні ліки потрапляють у велике коло кровообігу, обминувши шлунково-кишковий тракт і печінку, що дозволяє

уникнути їх біотрансформації.

Ректальний шлях введення використовують при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, а також при несвідомому стані хворого. Біодоступність ліків введених таким шляхом вища, ніж при пероральному введенні. Близько  $\frac{1}{3}$  лікарського препарату при ректальному способі введення надходить у загальний кровообіг, минаючи печінку.

**Парентеральні шляхи** введення лікарських засобів. **Внутрішньовенно** вводяться лікарські речовини у формі водних розчинів, що забезпечує швидке настання ефекту і точне дозування препарату; швидке припинення надходження препарату в кров при виникненні побічних реакцій; можливість застосування речовин, що руйнуються у шлунково-кишковому тракті або подразнюють його слизову оболонку. При внутрішньовенному введенні ліки одразу потрапляють в кров (всмоктування як складова фармакокінетики відсутня). Дія лікарського засобу при введенні у вену починається дуже швидко – протягом перших хвилин. Внутрішньовенні ін'єкції часто використовуються для невідкладної допомоги. **Внутрішньоартеріальне** введення використовується у випадках захворювань деяких органів (печінка, судини, кінцівки), коли лікарські речовини швидко метаболізуються або зв'язуються тканинами, створюючи високу концентрацію препарату тільки у відповідному органі. Тромбоз артерії – більш серйозне ускладнення, ніж венозний тромбоз. **Внутрішньом'язово** вводяться водні, масляні розчини та суспензії лікарських речовин. Це дає відносно швидкий ефект (всмоктування відбувається протягом 10 – 30 хвилин). Внутрішньом'язовий шлях введення часто використовується в лікуванні препаратами, що дають пролонгований ефект. Суспензії і масляні розчини у зв'язку з повільним всмоктуванням сприяють формуванню місцевої хворобливості і навіть абсцесів. Введення лікарських засобів поблизу нервових стовбурів може викликати їх подразнення і сильні болі. При **підшкірному** введенні всмоктування лікарської речовини відбувається повільніше, ніж при вну-

трішньому'язовому та внутрішньовенному, тому прояв терапевтичного ефекту розвивається поступово, однак зберігається довше. Під шкіру не можна вводити розчини подразнюючих речовин, які можуть викликати некроз тканин.

**При зовнішньому застосуванні** (змазування, ванночки, полоскання) лікарський препарат утворює комплекс з біосубстратами на місці введення, спричиняючи місцеву дію (протизапальну, анестезуючу, антисептичну та ін.), на відміну від резорбтивної, що розвивається після всмоктування. Деякі препарати, при довгостроковому зовнішньому вживанні (наприклад, глюкокортикоїди), крім місцевого ефекту можуть надавати також і системну дію. В останні роки розроблені лікарські форми на клейкій основі, що забезпечують повільне та тривале всмоктування, за рахунок чого підвищується тривалість дії препарату (пластирі з нітроглицерином та ін.).

**Шляхом інгаляції** вводяться в організм газоподібні речовини (леткі анестетики), аерозолі (бета-адреноміметики). Через стінки легневих альвеол, які мають інтенсивне кровопостачання, лікарські речовини швидко всмоктуються в кров, надаючи місцеву та системну дію. Після закінчення інгаляції газоподібних речовин спостерігається швидке припинення їх дії (ефір для наркозу, фторотан та ін.). Вдиханням аерозолу (беклометазон, сальбутамол) досягається висока концентрація ЛЗ в бронхах при мінімальному системному ефекті.

**Інтраназально** (через ніс) вводяться засоби, що мають місцеву дію на слизову носа, а також деякі ліки, що впливають на центральну нервову систему.

**Електрофорез** ґрунтується на перенесенні лікарських речовин з поверхні шкіри в тканини за допомогою гальванічного струму.

Існують також інші шляхи введення ліків. Наприклад, для спинномозкової анестезії використовується субарахноїдальний тип введення ліків. При зупинці серця адреналін вводять безпосередньо у серце. Іноді ліки вводять в лімфатичні судини.

### **Механізми всмоктування**

1. **Пасивна дифузія через мембрану клітин**, що визначається градієнтом концентрації. Чим вище ліпофільність речовин, тим легше вони проникають через клітинну мембрану.

2. **Фільтрація через пори мембран**. Таким чином всмоктуються вода, деякі іони, дрібні гідрофільні молекули (наприклад, сечовина).

3. **Активний транспорт за участю транспортних систем клітинних мембран**. Цей механізм характеризується вибірковістю дії на певні сполуки, можливістю конкуренції двох речовин за один транспортний канал, насичуваністю (при високих концентраціях речовини), можливістю транспортування проти градієнта, концентрації та витратою енергії. Таким чином відбувається всмоктування гідрофільних полярних молекул, ряду неорганічних іонів, цукрів, амінокислот, піримідинів тощо.

4. **Піноцитоз**, що здійснюється шляхом інвагінації клітинної мембрани з наступним утворенням вакуолі, в якій знаходиться рідина разом з захопленими великими молекулами речовини (наприклад, так всмоктується вітамін  $B_{12}$ ).

Фактори, що впливають на всмоктування лікарського засобу: розчинність речовини у воді та ліпідах, полярність молекули, розмір молекули, рН середовища, лікарська форма та біодоступність. **Біодоступністю** у фармакокінетиці та фармакології називають кількість лікарської речовини, яка доходить до місця його дії в організмі людини (здатність препарату засвоюватися). Біодоступність – це головний показник, що характеризує кількість втрат лікарської речовини. Тобто, чим вище біодоступність лікарської речовини, тим меншими будуть її втрати при засвоєнні та використанні організмом. При внутрішньовенному введенні біодоступність ліків становить 100%. Якщо ж дана речовина вводиться іншими шляхами, то її біодоступність зменшується, внаслідок неповного всмоктування та метаболізму. Зазвичай, біодоступність визначають за кількістю лікарської речовини в крові. Для визначення біодоступності будують графік залежності концентрації ЛЗ



в крові від часу. За отриманою кривою визначають час досягнення максимальної концентрації речовини в плазмі крові. Площа під кривою визначає зміни концентрації ЛЗ від часу.

При введенні через шлунково-кишковий тракт біодоступність препарату у ряді випадків може зменшуватися. Наприклад, якщо лікарська форма обрана неправильно і препарат не розчиняється в шлунково-кишковому тракті (дотримання стандартів виготовлення лікарських засобів дозволяє уникнути цього небажаного явища). Також біодоступність може знижуватися внаслідок руйнування лікарської речовини в шлунково-кишковому тракті: деякі речовини, ще до потрапляння у системний кровообіг, значною мірою метаболізуються при проходженні через печінку, («ефект першого проходження»). Цей ефект може обумовлювати суттєві індивідуальні відмінності у фармакокінетиці лікарських засобів. Так, саме через руйнування при першому проходженні через печінку, лідокаїн не призначають ентерально.

З усього вищезнаведеного випливає висновок, що для дії лікарського засобу на організм він повинен подолати ряд біологічних мембран. Таким чином, швидкість та ефективність всмоктування ЛЗ залежить від:

- фізико-хімічних властивостей сполук, які визначають здатність ЛЗ проникати через біологічні мембрани;
- властивостей самих мембран, які забезпечують або запобігають проникненню ЛЗ.

### ***Розподіл лікарських речовин в організмі***

Після введення лікарські речовини потрапляють, як правило, в кров, а потім розносяться до різних органів і тканин. Характер розподілу лікарського засобу визначається безліччю факторів, залежно від яких ліки розподіляються в організмі рівномірно або нерівномірно. Слід відзначити, що більшість лікарських засобів розподіляється нерівномірно і лише незначна частина – відносно рівномірно (наприклад, інгаляційні засоби для наркозу). Найбільш

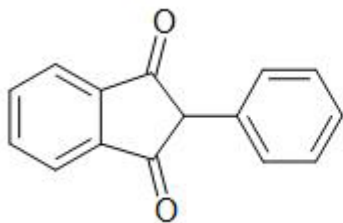
важливими факторами, які впливають на характер розподілу лікарського засобу, є такі:

- розчинність в ліпідах;
- ступінь зв'язування з білками плазми крові;
- інтенсивність тканинного кровообігу.

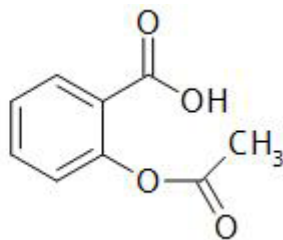
Розчинність лікарського засобу в ліпідах визначає його здатність проникати через біологічні бар'єри. Це, перш за все, стінки капілярів і клітинні мембрани, які є основними структурами різних біологічних бар'єрів, зокрема, таких як, гематоенцефалічний та плацентарний.

При розподілі в організмі деякі лікарські засоби можуть частково затримуватися та накопичуватися в різних тканинах. Причиною цього явища є, головним чином, зворотне зв'язування ЛЗ з білками, фосфоліпідами та нуклеопроїнами клітин. Цей процес носить назву **депонування**. Концентрація речовини в місці її депонування (в депо) може бути досить високою. З депо речовина поступово вивільняється, потрапляючи в кров, з якою далі розподіляється по іншим органам і тканинам, в тому числі, досягаючи місця своєї дії. Депонування може призвести до подовження (пролонгації) дії препарату або виникнення ефекту післядії. Як приклад депонування можна навести накопичення в жировій тканині засобу для внутрішньовенного наркозу – тіопентал-натрію – високоліпофільної сполуки. Препарат викликає нетривалий наркоз (близько 15 хв.), після припинення якого настає післянаркозний сон (протягом 23 год.), пов'язаний з вивільненням препарату з депо. Зазначимо, що місце депонування залежить від структури сполуки. Так, нейтральні молекули депонуються в ліпідах, катіони – головним чином в рибонуклеїнових кислотах та глікопротеїнах, аніони – в альбуміні. В жирових клітинах накопичуються високоліпофільні сполуки (наприклад, тіобарбітурати). РНК мають спорідненість з органічними основами. Тому, похідні акридину, що мають основні центри, накопичуються в РНК. Здатність зв'язувати ліки характерна для цілого ряду білків. Найбільш важливим в

цьому відношенні є альбумін. Він зв'язує сульфамідні препарати, анальгетики піразолонового ряду. Дуже важливо для застосування ліків на практиці знати співвідношення, в якому різні ліки здатні зв'язуватися з альбуміном. Наприклад, одночасне застосування антикоагулянта феніліну та ацетилсаліцилової кислоти є досить небезпечним, тому що остання витискає фенілін з альбумінового депо. При цьому концентрація феніліна в плазмі збільшується, що може викликати кровотечу.



Фенілін



Ацетилсаліцилова кислота

### **Метаболізм лікарських засобів**

**Метаболізм** – це сукупність процесів, що забезпечують фізико-хімічні та біохімічні зміни лікарських речовин в організмі і, як правило, сприяють їх інактивації. У ряді випадків метаболіти лікарських засобів мають біологічну активність і визначають фармакологічний ефект ліків. Таким чином, метаболізм – це біотрансформація (перетворення) лікарських речовин в організмі. Усі метаболічні процеси поділяють на процеси I і II фази: метаболічну трансформацію та кон'югацію.

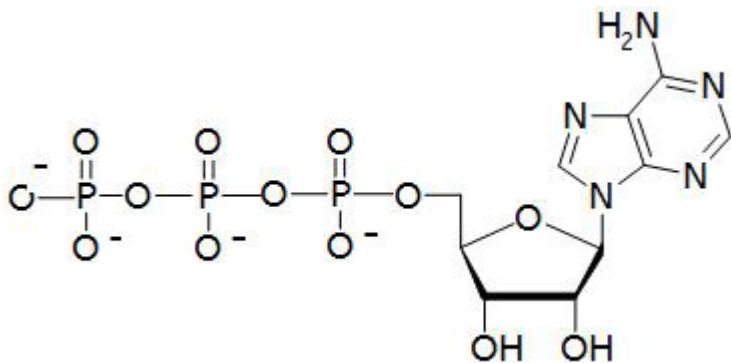
**Метаболічна трансформація** – це перетворення речовин за рахунок процесів окиснення, відновлення та гідролізу лікарського засобу під дією ферментів печінки або інших органів.

**Кон'югація** – це біосинтетичний процес, що супроводжується приєднанням до лікарської речовини або до її метаболітів ряду хімічних угруповань або молекул ендogenous сполук (глюкуронової

та сульфатної кислот, глутатіону та ін.).

Розглянемо ці процеси більш детально. В I-й фазі метаболізму, внаслідок різних ферментативних процесів, вихідні препарати перетворюються на гідрофільні сполуки за рахунок таких хімічних процесів, як окиснення, відновлення та гідроліз. Окиснення відбувається за допомогою ферментів або кисню. Окисненню піддаються кодеїн, фенацетин, аміназин, гістамін тощо. Процес відновлення відбувається під впливом систем нітро- та азидоредуктаз. Відновленню в процесі метаболізму піддаються такі препарати як левоміцетин, хлоралгідрат і нітразепам. Складні ефіри (атропін, ацетилсаліцилова кислота, новокаїн), аміді (новокаїнамід) гідролізуються в організмі за участю естераз, амілаз, фосфатаз тощо.

Головною фазою метаболізму вуглеводів є гліколіз, якому піддається глікоген – тваринний крохмаль. Глікоген є основним запасом глюкози в організмі людини. При цьому гліколіз глюкози може відбуватись без участі кисню і складатися з двох стадій. На кожній стадії використовується свій специфічний фермент. При окисненні однієї молекули глюкози утворюються дві молекули аденозинтрифосфату (АТФ), який є акумулятором і переносником хімічної енергії.

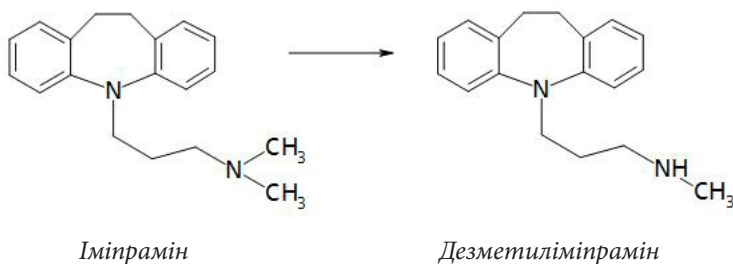


АТФ

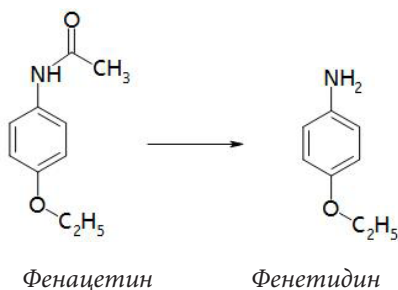
У II-й фазі метаболізму відбувається кон'югація – приєднання до лікарської речовини або до її метаболіту хімічних угруповань

й молекул ендогенних сполук. Може відбуватися метилювання речовин (гістамін, катехоламіни), ацилювання (сульфаніаміди), взаємодія з глюкуроною кислотою (морфін), сульфатами (левоміцетин), глутатіоном (парацетамол). Кон'югація може бути як єдиним шляхом перетворення речовин так і слідувати за метаболічною трансформацією. Результатом біотрансформації є утворення більш полярних і водорозчинних сполук, які легко видаляються з організму.

В процесі біотрансформації активність речовини, зазвичай, втрачається, що лімітує час її дії. При захворюваннях печінки або блокаді метаболізуючих ферментів тривалість дії лікарської речовини збільшується. В окремих випадках хімічні перетворення лікарських речовин в організмі можуть призводити до підвищення активності сполук, що утворюються в процесі метаболізму (наприклад дезметиліміпрамін більш активний, ніж іміпрамін):

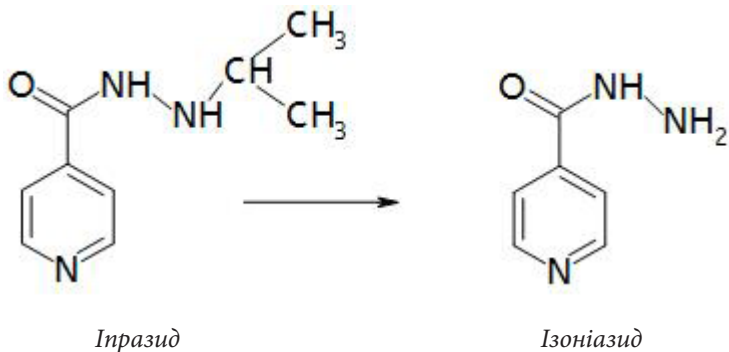


Можливе також підвищення токсичності лікарської речовини: фенетидин більш токсичний за фенацетин:



В окремих випадках відбувається зміна характеру дії препарату. Так, одним з метаболітів антидепресанту іпрасиду є ізоніазид, який

має протитуберкульозну активність.



### **Виведення лікарських речовин**

Заключним етапом перебування лікарської речовини в організмі є виведення її або її метаболітів з крові. Цей процес називають елімінацією. Здійснюється він двома шляхами: за рахунок ниркового виділення (з сечею) або шляхом екстраренальної екскреції (позаниркового виділення).

З сечею речовини виводяться шляхом фільтрації та активної кальцієвої секреції. Швидкість їх виведення залежить від швидкості реабсорбції в каналцях за рахунок простої дифузії. Для процесів реабсорбції важливе значення має рН сечі (в лужному середовищі швидше виводяться слабкі кислоти, в кислому – слабкі основи). Винятково велике значення для практики має знання точних кількісних даних щодо виведення ліків з організму. Це дає можливість визначитись з проміжком часу між прийомами окремих доз даних ліків. Швидкість виведення ЛЗ нирками характеризує нирковий кліренс. Кліренс (з англ. *clearance* – *очищення*); синонім – коефіцієнт очищення. У медицині – це показник швидкості очищення плазми крові, інших середовищ або тканин організму від будь якої речовини в процесі її біотрансформації, перерозподілу в організмі за одиницю часу. Нирковий кліренс ( $C_x$ ) для речовини X визначають за наступною формулою:

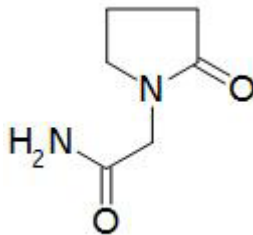
$$C_x = C_u \cdot V / C_p,$$

$C_u$  – концентрація речовини в сечі, мкг/мл;  $C_p$  – концентрація речовини в плазмі крові, мкг/мл;  $V$  – швидкість сечовиділення, мл/хв.

Ще одним важливим кількісним фармакокінетичним параметром є період напіввиведення речовини (період напівжиття  $T_{1/2}$ ), який відображає час, протягом якого вміст речовини в плазмі знижується на 50%.

Позаниркова екскреція відіграє, як правило, допоміжну роль в елімінації ліків з організму. Однак, для деяких препаратів, зокрема антибіотиків, виведення з організму з жовчю може мати вирішальне значення в механізмах плазматичного очищення. При виділенні з жовчю лікарські речовини виводяться з організму з екскрементами. Деякі з них (наприклад, тетрацикліни, пеніциліни і особливо продукти їх перетворення) можуть піддаватися в кишечнику повторному всмоктуванню (кишково-печінкова циркуляція).

У незмінному вигляді ліки виводяться лише частково, тому що на шляху виведення має місце гідроліз, окиснення, дія ферментів на ЛЗ. У незміненому вигляді виводяться лише високогідрофільні іонізовані сполуки. Прикладом ЛЗ, який виводиться у незмінному вигляді, є ноотропіл.



*Ноотропіл*

Серед ліпофільних речовин виняток становлять засоби для інгаляційного наркозу, основна частина яких не вступає в хімічні реакції в організмі. Такі речовини виводяться легеньми в тому вигляді, в якому були введені до організму.

Інші шляхи екстраренальної екскреції (наприклад, виділення з молоком, сльозами, слиною, потом) менш важливі для фармакокінетичної характеристики препаратів. Тим не менше, в ряді випадків їх також беруть до уваги (наприклад, можливість потрапляння в організм немовляти ліків з материнським молоком).



## 4. Фармакодинаміка лікарських засобів

**Фармакодинаміка** (ФД) – це розділ фармацевтичної хімії, що вивчає:

1. **Механізми дії** (сутність процесів взаємодії ліків з тканинними, клітинними або субклітинними рецепторами – специфічними або неспецифічними);

2. **Фармакологічні ефекти** (вплив препарату залежно від віку, статі хворого, характеру та перебігу захворювання, супутньої патології);

### 3. Локалізацію дії ліків.

ФД можна визначити як розділ **фармакології**, що вивчає дію лікарських засобів на організм.

Таким чином, основним завданням фармакодинаміки є з'ясування питання про те, в якому місці людського організму та яким чином лікарські засоби викликають ті чи інші ефекти. Функції клітин, органів і тканин змінюються під впливом ліків, тому завдання фармакодинамічних досліджень полягає у з'ясуванні механізму, характеру та виду дії лікарських препаратів на організм.

Знання механізму дії лікарського засобу дозволяє лікарю спрямовано обирати необхідний препарат. Зазвичай, механізм дії лікарського засобу експериментально вивчається на тваринах, тому що він майже завжди однаковий у тварини та людини.

Механізмів дії лікарських засобів багато, проте їх умовно можна звести до двох груп: перша група механізмів пов'язана з тими випадками, коли ліки діють на специфічні рецептори, – це рецепторні механізми. Друга група механізмів пов'язана з ліками, які, в силу своїх фізико-хімічних властивостей, діють не через рецептори. Це, перш за все, дія лікарських засобів на специфічні ферменти, їх фізико-хімічний вплив на мембрани клітин і пряма хімічна взаємодія з речовинами клітин.

**Рецептори** у фармакологічному плані є функціональними біохімічними макромолекулярними мембранними структурами, які

вибірково чутливі до дії певних хімічних сполук, а в нашому випадку до дії лікарських засобів. Дослідження останніх років показали, що фармакологічні рецептори представляють собою білки або ферменти. Надати достатньо точну характеристику рецептору намагались багато дослідників. За П. Ерліхом рецептор – це невеличка хімічно визначена ділянка (на великій молекулі протоплазми), яка бере участь у живленні й метаболізмі клітини та здатна зв'язувати специфічні антигени та лікарські засоби. А. Альберт визначає рецептор як активне угруповання в молекулі протоплазми, до якого приєднується чужорідна група. Найбільш точним вважається визначення П.В. Сергеева і Н.Л. Шимановського, наведене в їх монографії «Рецептори» (1987 р.). Вони вважають, що рецептори – це генетично детерміновані мобільні, лабільні, головним чином, білкові структури, функцією яких є «розпізнавання» хімічного сигналу та подальшої його трансформації в адекватний відгук клітини.

Слід зазначити, що наявність в організмі високоспецифічних ділянок, які здатні зв'язувати ЛЗ, підтверджується багатьма фактами: велике розведення, за якого зберігається біологічна активність, різна активність оптичних ізомерів, висока специфічність біологічної дії. Вочевидь існує специфічний контакт сполучення ЛЗ з ділянками протоплазми, обумовлений можливістю більш вигідної енергетичної взаємодії молекул препарату з частиною клітинної структури.

### ***Взаємодія біологічно активних речовин з рецепторами***

Рецепторна теорія дії ліків почала розвиток з кінця ХІХ ст., коли П. Ерліх висунув концепцію про ліки як «чарівну кулю», спрямовану на «вражений рецептор» (тобто мішень).

Пряма ідентифікація рецепторів стала можливою в 60-их роках ХХ ст. завдяки розробці методів радіолігандного аналізу. Більш глибоке розуміння структури та функції рецепторів в останні два десятиліття досягнуто на основі молекулярно-генетичних дослі-

джень. Виділено та охарактеризовано велику кількість рецепторів, визначено їх амінокислотну послідовність, клоновано сотні генів, які кодують рецептори.

Розглянемо основні рецепторні механізми дії лікарських засобів. Рецептори у фармакологічному плані представляють собою функціональні біохімічні макромолекулярні мембранні структури, вибірково чутливі до дії певних хімічних сполук (в нашому випадку до дії лікарських засобів). Вибіркову чутливість ліків до рецептора визначає той факт, що лікарська речовина може зв'язуватися з рецептором, тобто має **аффінітет** або спорідненість до нього. Іншими словами, спорідненість або аффінітет вказує на здатність лікарської речовини до зв'язку з рецептором.

В результаті взаємодії хімічних речовин з рецептором виникають фізіологічні та біохімічні зміни в організмі, які виражаються в певному клінічному ефекті. Препарати, спрямовані на збудження або підвищення функціональної активності рецепторів, називають **агоністами**, в свою чергу, речовини, що блокують дію агоністів – **антагоністами**.

В основі фармакологічної дії ліків лежить їх фізико-хімічна або хімічна взаємодія з «мішенями». Можливість взаємодії ліків з біологічним субстратом залежить, в першу чергу, від хімічної будови кожного з них. Послідовність положення атомів, просторова конфігурація молекули, величина та розташування зарядів, рухливість фрагментів молекули один відносно одного впливають на міцність зв'язку і, тим самим, на силу й тривалість фармакологічної дії. Молекула лікарської речовини в більшості випадків має дуже маленький розмір у порівнянні з біологічними субстратами, тому вона може з'єднуватися тільки з невеликим фрагментом макромолекули рецептора. За будь яких умов, в результаті реакції між ліками й біологічним субстратом утворюється хімічний зв'язок. Взаємодія лікарських речовин зі специфічними рецепторами може здійснюватися за рахунок різних хімічних зв'язків, що мають неоднакову міцність. В окремих випадках між речовиною та рецептором утво-

рюються ковалентні зв'язки, що зумовлюють тривалу, іноді незворотну дію лікарських засобів (наприклад, алкілюючих протипухлинних препаратів).

Значно частіше виникають зв'язки, які є більш слабкими ніж ковалентні. Вони можуть бути зумовлені утворенням координаційних зв'язків, іон-іонної та іон-дипольної взаємодії, водневих і Ван-дер-Ваальсових зв'язків, комплексів з переносом заряду. Енергія цих зв'язків дорівнює приблизно 5 ккал/моль (енергія ковалентних зв'язків більше ніж 50 ккал/моль). Іонні зв'язки виникають між угрупованнями, які несуть різнойменні заряди (електростатична взаємодія). Іон-дипольні та диполь-дипольні зв'язки подібні за характером до іонного зв'язку. В електронейтральних молекулах лікарських речовин, що потрапляють в електричне поле клітинних мембран або знаходяться в оточенні іонів, відбувається утворення індукованих диполів. Іонні та дипольні зв'язки характерні для взаємодії лікарських речовин з рецепторами. Водневі зв'язки також відіграють дуже суттєву роль у взаємодії лікарських речовин з рецепторами. Атом Гідрогену здатний взаємодіяти з атомами Оксигену, Сульфуру, Нітрогену, галогенів. При цьому виникають досить слабкі зв'язки, для утворення яких необхідно, щоб молекули знаходилися одна від одної на відстані не більше 0,3 нм. Ван-дер-Ваальсові зв'язки – найслабші. Вони утворюються між двома будь-якими атомами, якщо вони знаходяться на відстані не більше 0,2 нм. При збільшенні відстані ці зв'язки слабшають. Гідрофобні зв'язки утворюються при взаємодії неполярних молекул у водному середовищі.

Таким чином, при взаємодії речовин (лігандів) з рецепторами виникає ланцюг біохімічних реакцій, що призводить до певного фармакологічного ефекту. Рецептори взаємодіють лише з певними речовинами (які мають відповідну хімічну структуру). Тому їх називають специфічними рецепторами.

Відомі 4 види рецепторів, перші три з яких є мембранними рецепторами.

**Рецептори, безпосередньо зв'язані з ферментами.** Оскільки внутрішньоклітинний домен цих рецепторів виявляє ферментативну активність, їх називають також рецепторами – ферментами, або каталітичними рецепторами. Більшість рецепторів цієї групи мають тирозинкіназну активність. При зв'язуванні рецептора з речовиною відбувається активація тирозинкінази, яка фосфорилує внутрішньоклітинні білки, і, таким чином, змінює їх активність. До цих рецепторів відносяться рецептори для інсуліну, деяких препаратів для стимуляції росту.

**Рецептори, безпосередньо зв'язані з іонними каналами,** які складаються з декількох субодиниць, що пронизують мембрану та формують (оточують) іонний канал. При зв'язуванні речовини з позаклітинним доменом рецептора іонні канали відкриваються. В результаті цього змінюється проникність клітинних мембран для різних іонів. До таких рецепторів відносяться н-холінорецептори, ГАМК-рецептори, гліцинові рецептори, глутаматні рецептори.

**Рецептори, що взаємодіють з G-білками.** Ці рецептори взаємодіють з ферментами і іонними каналами клітин через білки-посередники, які називають G-білками (G-білки – проміжні ланки, які зв'язують рецептор з ферментами – аденілатциклазою, гуанілатциклазою, фосфоліпазою C). Активація цих ферментів призводить до збільшення концентрації вторинних передачників, далі – до активації ферментів – протеїнкіназ, які забезпечують фосфорилування регуляторних білків, в результаті чого виявляється специфічна активність. Як правило, один рецептор може зв'язуватись з декількома G-білками, а кожен G-білок може одночасно взаємодіяти з кількома молекулами ферментів або іонними каналами. Результатом такої взаємодії є посилення ефекту. До рецепторів цього типу відносять M-холінорецептори, адренорецептори, дофамінові рецептори, деякі підтипи серотонінових рецепторів, опіоїдні рецептори, гістамінові рецептори та ін.

**Рецептори, що регулюють транскрипцію ДНК** є внутрішньоклітинними рецепторами (переписують генетичну інформацію у

формі РНК) Лігандами внутрішньоклітинних рецепторів є ліпофільні речовини: стероїдні гормони, вітаміни А і D. В результаті взаємодії речовин з внутрішньоклітинними рецепторами змінюється (збільшується або зменшується) кількість великої кількості синтезованих функціонально активних білків.

### ***Дія лікарських засобів на спеціалізовані ферменти***

Відносно невелика кількість ЛЗ реалізує свій фармакологічний ефект шляхом зміни активності деяких спеціалізованих клітинних ферментів. Лікарські засоби, що підвищують активність клітинних ферментів, називають ***індукторами*** ферментів. Таку дію має, наприклад, снодійний і протисудомний препарат фенобарбітал, який значно посилює активність мікосомальних ферментів печінки. Лікарські засоби, що пригнічують активність спеціалізованих ферментів, називають ***інгібіторами*** ферментів. Здатність пригнічувати активність ферменту ацетилхолінестерази лежить в основі фармакологічної дії антихолінестеразних ЛЗ, наприклад, фізостигміну. Відомо, що в фізіологічних умовах ацетилхолінестераза інактивує (руйнує) ацетилхолін – нейромедіатор, який передає збудження в синапсах парасимпатичної нервової системи. Фізостигмін пригнічує активність ацетилхолінестерази та сприяє накопиченню в синапсах парасимпатичної системи нейромедіатора ацетилхоліну, внаслідок чого тонус парасимпатичної нервової системи підвищується, що проявляється розвитком брадикардії, зниженням артеріального тиску, посиленням моторики шлунково-кишкового тракту, звуженням зіниці і т.д. Взаємодія лікарських засобів з ферментами може бути зворотною та незворотною. Так, наприклад, препарат еналаприл зворотно інгібує активність ангіотензинперетворюючого ферменту, що викликає зниження артеріального тиску, в той час як фосфорорганічні отруйні речовини незворотно пригнічують активність ацетилхолінестерази.

### ***Фізико-хімічна взаємодія ЛЗ з мембранами клітин***

Однією з основних функцій цитоплазматичної мембрани є здійснення іонного обміну між цитоплазмою та позаклітинним середовищем. Трансмембранний іонний обмін може здійснюватися, в тому числі, й через спеціальні трансмембранні іонні канали – натрієві, калієві, кальцієві та ін. Деякі ліки, досягаючи клітинної мембрани, взаємодіють з цими каналами і змінюють їх функціональну активність. Так, наприклад, в основі антиаритмічної дії препарату хінідину лежить його здатність блокувати проходження іонів  $\text{Na}^+$  через трансмембранні натрієві канали.

### ***Пряма хімічна взаємодія ЛЗ***

Цей механізм дії ЛЗ зустрічається досить рідко. Він може реалізуватися, наприклад, в отворі шлунка або кишечника. Суть цього типу взаємодії полягає в тому, що ЛЗ вступає в пряму хімічну реакцію з молекулами та (або) іонами, що утворюються в організмі (в нормальному або патологічному стані). Прикладом прямої хімічної взаємодії може бути хімічна реакція нейтралізації хлоридної кислоти шлунку при прийомі антацидних ЛЗ.

### ***Фармакодинамічний тип взаємодії. Синергізм і антагонізм***

Фармакодинамічна взаємодія здійснюється в місцях безпосередньої дії лікарських речовин. В основі цього виду взаємодії лежать біохімічні та фізико-хімічні реакції, які відбуваються в організмі на мембранному або субклітинному рівнях, однак відбуваються не між лікарськими речовинами, а між лікарськими речовинами й функціональними системами клітин організму. Таким чином, фармакодинамічною взаємодією прийнято вважати такий тип взаємодії лікарських речовин, при якому одна з них може змінювати фармакологічний ефект (як основний, так і побічний) іншої. Тобто одна лікарська речовина може посилювати або послаблювати дію іншої. Якщо лікарські речовини діють в одному напрямку – це препарати синергісти (син – разом, ерго – робота). Таким чином, синергізм супроводжується посиленням кінцевого ефекту. Синергізм може

бути прямий (якщо обидві речовини діють на один субстрат) або непрямий (при різній локалізації їх дії).

Розрізняють 2 типи синергізму:

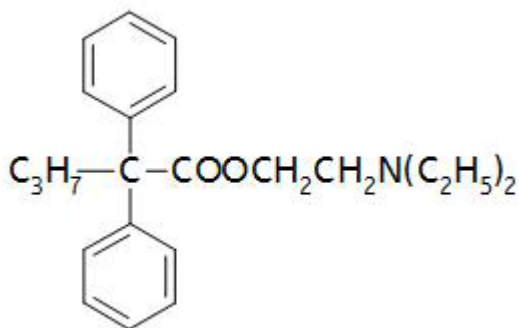
**1. Ефекти збігаються за принципом простої суми.** Сумарний або адитивний (лат. *additio* – додавання) ефект спостерігається при простому додаванні ефектів кожного з компонентів. Наприклад, так взаємодіють засоби для наркозу (закис азоту + фторотан). Аналогічний варіант адитивного ефекту спостерігається при одночасному використанні аспірину та анальгіну. Якщо хворий змушений приймати аспірин тривалий час, потрібно врахувати, що цей препарат може викликати виразки слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. При довготривалому прийомі анальгіну може виникнути пригнічення кровотворення. Враховуючи адитивний анальгетичний ефект цих ліків, можна без всякого ризику, суттєво зменшити дозування обох засобів, які приймає хворий.

**2. Потенціювання або посилення ефекту.** Даний варіант синергізму виникає тоді, коли при введенні двох речовин загальний ефект перевищує (іноді суттєво) суму ефектів обох засобів. Як приклад можна навести взаємодію нейролептиків (аміназин) і засобів для наркозу; взаємодію антибіотиків і протимікробних сульфоніламідів.

Іноді виділяють третій варіант синергізму – сенситизацію. Сенситизація – це ефект, який полягає в тому, що один препарат, застосований у мінімальній дозі, підсилює дію іншого при їх одночасному комбінованому застосуванні. Наприклад, застосування малих доз інсуліну одночасно з КСІ збільшує рівень проникнення іонів калію в клітини.

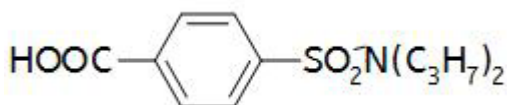
Розглянемо приклади синергізму лікарських засобів. Відомо, що діетиламіноетиловий естер дифенілпропілоцтової кислоти є синергістом багатьох ліків за рахунок інгібування цією сполукою процесу їх деградації.





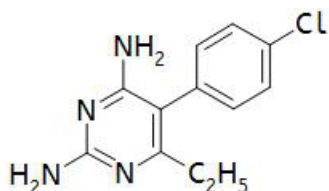
*Діетиламіноетиловий ефір  
дифенілпропіоцтової кислоти*

Блокування виведення пеніцилінів з організму, та тим самим посилення їхньої активності, досягається одночасним використанням з ними препарату пробеніцид:

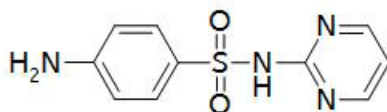


*Пробеніцид*

Інший напрямок синергічної дії – блокування (інгібування) послідовних стадій метаболізму. Наприклад, це явище спостерігається при одночасному використанні сульфазину з хлоридином при лікуванні токсоплазму.



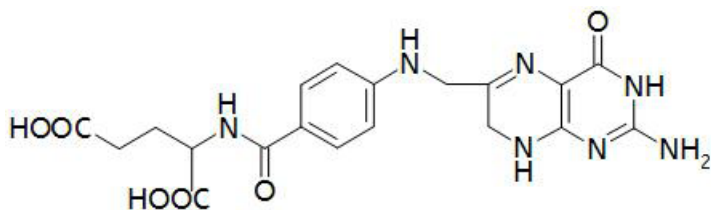
*Хлоридин*



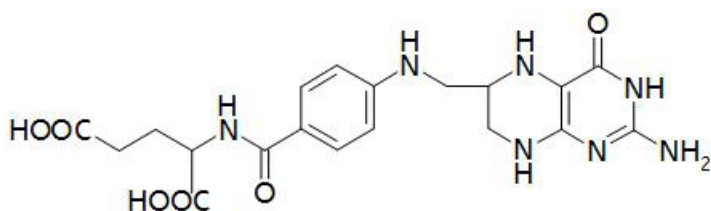
*Сульфазин*

В цій комбінації ліків сульфазин блокує включення пара-амінобензенової кислоти (ПАБ) в синтез дигідрофолієвої кислоти, а хлоридин інгібує процес відновлення дигідрофолієвої кислоти в

тетрагідрофолієву. Таким чином, разом обидва препарати повністю попереджають процес утворення тетрагідрофолієвої кислоти, життєво необхідної для розвитку бактерій.



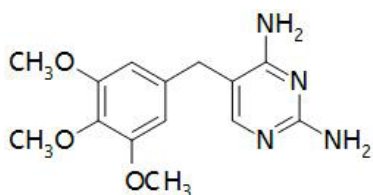
*Дигідрофолієва кислота*



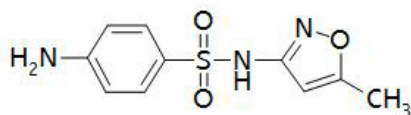
*Тетрагідрофолієва кислота*

Сульфазин і хлоридин настільки посилюють дію один одного, що їх комбінація дозволяє вилікувати малярію.

Блокада синтезу, та подальшого відновлення дигідрофолієвої кислоти досягається одночасним використанням триметоприму і сульфаметаксозолу (комбінований препарат називають бактрим).



*Триметоприм*



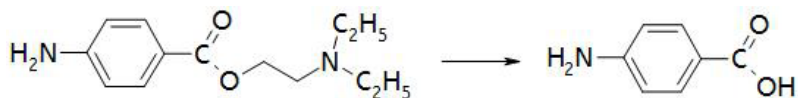
*Сульфаметоксозол*

Іншим прикладом синергізму є одночасне використання пеніциліну і стрептоміцину. Перший препарат інгібує синтез клітинної стінки бактерій, послаблюючи мембрану та забезпечуючи таким чином проникнення до клітини аміноглікозидів (стрептоміцину).

Ще один тип синергізму – це використання одночасно двох лікарських препаратів, що пригнічують розвиток бактерій, які стійкі до одного з них. Прикладом може бути включення до схеми лікування туберкульозу разом з ізоніазідом іншого протитуберкульозного препарату.

Зворотнім до синергізму ефектом є послаблення або повне знищення дії одного з препаратів (або обох препаратів) при одночасному їх використанні. Такий ефект називають **антагонізмом**. Так, наприклад, використання разом пеніциліну й тетрацикліну призводить до послаблення антимікробного ефекту. Це пов'язано з тим, що пеніцилін діє тільки на клітини, які діляться, а тетрацикліни пригнічують процес ділення мікроорганізмів.

Новокаїн послаблює ефект сульфаніламідних препаратів, тому що гідроліз новокаїну в організмі призводить до утворення пара-амінобензенової кислоти – конкурентного антагоніста сульфаніламідних препаратів.



*Новокаїн*

*пара-Амінобензенова кислота*

Індукторами синтезу ферментів, які розщеплюють ЛЗ, і відповідно послаблюють їх дію, є деякі хлоровані інсектициди. Так, навіть невеликі дози ДДТ сприяють виробленню резистентності до інших ліків.

Прикладом іншого антагоніста - індуктора є фенобарбітал, який посилює активність РНК-полімерази – ферменту, від якого залежить швидкість синтезу РНК і, відповідно, швидкість синтезу ферментів, які викликають метаболічні перетворення ЛЗ.

Необхідно також зазначити, що не всі метаболічні процеси мають позитивний ефект. Інколи метаболічні трансформації призводять до утворення токсичних речовин. Властивість метанолу викликати сліпоту пояснюється його окисненням до формальдегі-

ду. Некроз печінки, що виникає при потраплянні до організму тетраклориду карбону, пов'язаний з утворенням вільних радикалів. Відомі й деякі інші токсичні ефекти метаболітів.

## 5. Фармакопейні реакції ідентифікації неорганічних іонів

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

Ідентифікація неорганічних аніонів і катіонів.

Описані в ДФУ загальні реакції на справжність можна розділити на три групи (в залежності від природи груп, що відкривають): визначення катіонів, аніонів та органічних функцій (див. таблицю). Як видно з таблиці, основне число реакцій на справжність складають реакції відкриття катіонів та аніонів. Деякі аніони (ацетат, тартрат та цитрат) відкриваються не тільки за допомогою іонних реакцій, але також і специфічними реакціями, не пов'язаними з їх іонною будовою. Як видно з Таблиці, загальні реакції на справжність дозволяють відкрити 10 катіонів, 17 аніонів.

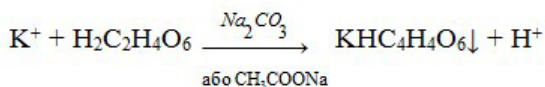
**Таблиця. Об'єкти загальних реакцій на справжність за ДФУ**

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

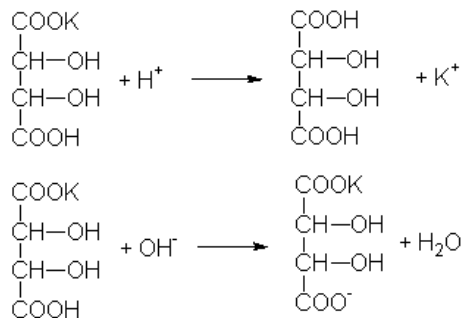
## Фармакопейні реакції ідентифікації катіонів

### 1) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $K^+$ :

1. З розчином тартратної кислоти (винної), за наявності  $Na_2CO_3$ , під час охолодження у льодяній воді, утворюється білий кристалічний осад:

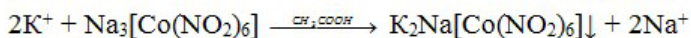


Методика: До 2 мл розчину солі калію (0,01-0,02 г іона калію) додають 1 мл розчину винної кислоти, 1 мл розчину натрій ацетату, 0,5 мл 96% етанолу, збовтують; поступово утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів:



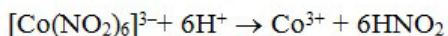
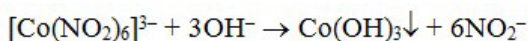
Утворенню осаду сприяє охолодження реакційної суміші та потирання скляною паличкою стінок пробірки.

2. Під час взаємодії з розчином натрій кобальтнітриту (гексанітрокобальтату(III)) у присутності кислоти оцтової розведеної – утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад:



Методика: До 2 мл розчину солі калію (0,005-0,01 г іона калію), попередньо прожареної для видалення солей амонію, додають 0,5

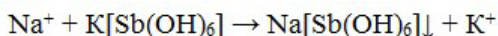
мл розведеної оцтової кислоти та 0,5 мл розчину натрій гексанітрокобальтату(III). Реакцію не можна проводити в лужному або сильнокислому середовищі внаслідок руйнування комплексного іону:



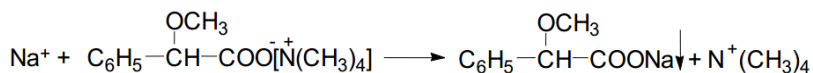
3. Сіль калію, внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або під час розглядання крізь синє скло – у пурпурово-червоний.

**2) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона  $\text{Na}^+$ :**

1. З розчином калій піроантимонату (калію гексагідроксистиба-ту (V)) за наявності калій карбонату після охолодження у льодяній воді – утворюється густий білий осад:

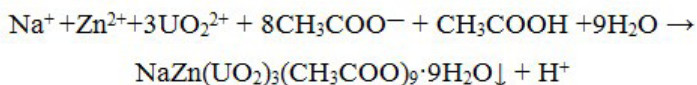
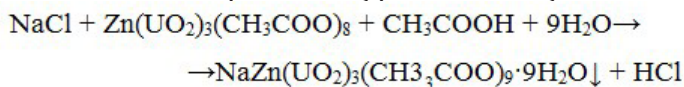


2. З розчином реактиву метоксифенілоцтової кислоти, за наявності калій карбонату після охолодження у льодяній воді – утворюється об'ємний густий білий кристалічний осад:



Осад розчиняється під час додавання розчину амоніаку розведеного і не випадає знову при наступному додаванні розчину амоній карбонату.

3. Дія цинк-ураніл ацетату  $\text{Zn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_8$ . Іони натрію з цим реагентом у нейтральних або ацетатних розчинах утворюють блідо-жовтий осад натрій-цинк-ураніл ацетату:



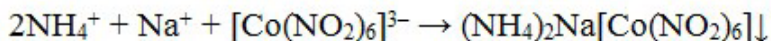
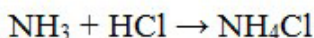
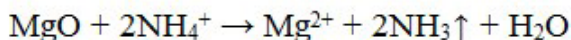
Під мікроскопом кристали  $\text{NaZn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  мають вигляд правильних октаедрів або тетраедрів. Виявленню іонів  $\text{Na}^+$  в цьому випадку не заважають іони  $\text{K}^+$  та  $\text{NH}_4^+$ .

Методика: 1 мл розчину солі натрію (0,01-0,03 г іона натрію), підкиснюють розведеною оцтовою кислотою, якщо необхідно, фільтрують, потім додають 0,5 мл розчину цинк-уранілацетату.

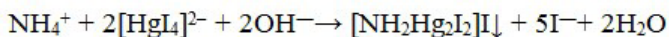
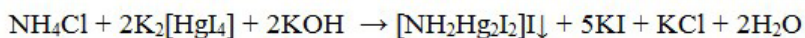
4. Сіль натрію, змочена хлоридною кислотою розведеною і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

### 3) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{NH}_4^+$ :

1. До розчину субстанції додають магній оксид. Амоніак, що утворився, пропускають крізь суміш 0,1 М розчину хлоридної кислоти і розчину метилового червоного; забарвлення індикатора переходить у жовте. Отриманий іон амонію ідентифікують за утворенням жовтого осаду з розчином натрій гексанітрокобальтату(III):



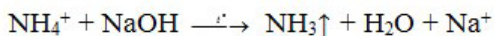
2. Реакція з реактивом Несслера (лужним розчином калій тетраїодомеркурату(II)):



Жовте забарвлення або осад.

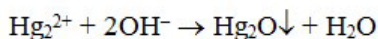
**Амонію солі й солі летких основ.** Під час нагрівання солей амонію і солей летких основ з розчином натрій гідроксиду виділяється пара амоніаку або летких основ, які виявляють за запахом і лужною реакцією (червоний лакмус забарвлюється у синій колір):



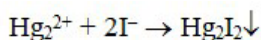


#### 4) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{Hg}_2^{2+}$ :

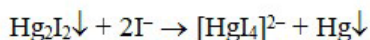
1. Солі ртуті(II) утворюють з розчинами лугів чорний осад ртуті(II) оксиду:



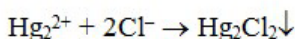
2. Солі ртуті(II) утворюють з розчинами йодидів жовто-зелений осад ртуті(II) йодиду:



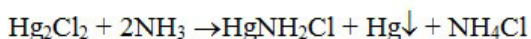
Осад розчиняється в надлишку реактиву з виділенням металічної ртуті:



3. З розчинами хлоридів солі ртуті(II) утворюють білий осад ртуті(II) хлориду:

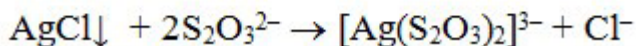
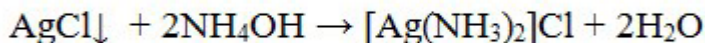
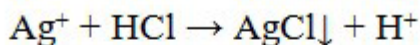


4. Під час взаємодії солей ртуті(II) з розчином амоніаку утворюється темний осад вільної ртуті:



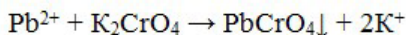
#### 5) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{Ag}^+$ :

1. Іони срібла (срібла) з хлоридною кислотою розбавленою утворюють білий сирнистий осад, який розчиняється під час додавання розчину амоніаку розведеного та натрій тіосульфату:

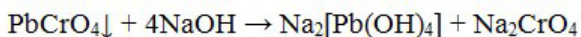


**6) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона  $\text{Pb}^{2+}$ :**

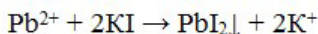
1. З розчином калій хромату в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:



2. Під час додавання розчину натрій гідроксиду концентрованого осад розчиняється:



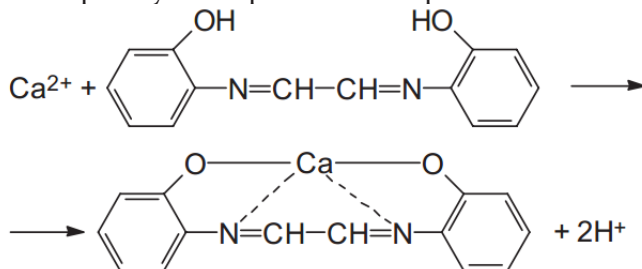
3. З розчином калій йодиду в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:



Під час кип'ятіння осад розчиняється, а під час охолодження випадає знову у вигляді блискучих жовтих пластинок.

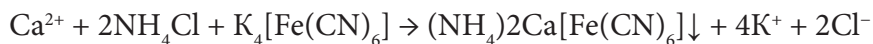
**7) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона  $\text{Ca}^{2+}$ :**

1. З розчином гліоксальгідроксіанілу в присутності натрій гідроксиду, натрій карбонату і хлороформу – при струшуванні хлороформний шар набуває червоного забарвлення:

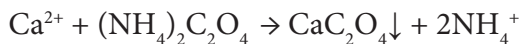


2. З розчином калій гексаціаноферату(II) в середовищі кислоти

оцтової у присутності амоній хлориду утворюється білий кристалічний осад:



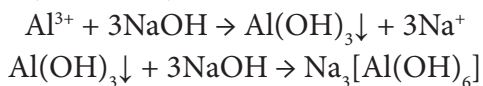
3. З розчином амоній оксалату утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті оцтової розведений і розчині амоніаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



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

### **8) Фармакопейні реакції ідентифікації катіону $\text{Al}^{3+}$ :**

До водного розчину, який містить катіон алюмінію, додають хлоридну кислоту розведену і реактив тіоацетаміду; не має утворюватися осад (дослідження на відсутність домішок важких металів). Потім додають розчин натрій гідроксиду розведеного – утворюється білий гелеподібний осад, який розчиняється під час наступного додаванні надлишку реактиву:

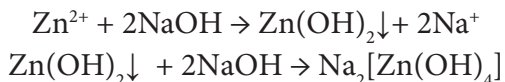


До одержаного розчину поступово додають розчин амоній хлориду – знову утворюється гелеподібний білий осад:

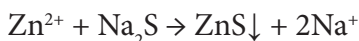


### **9) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{Zn}^{2+}$ :**

1. З розчином натрій гідроксиду концентрованим утворюється білий осад, розчинний у надлишку реактиву:

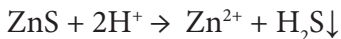


Під час додавання до отриманого розчину амоній хлориду осад не утворюється. а при додаванні розчину натрій сульфіді – утворюється білий пластівчастий осад:

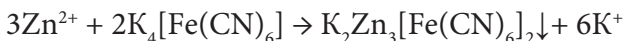


Осад цинку сульфіді не розчиняється у розведений оцтової кис-

лоті та легко розчиняється у розведеній хлоридній кислоті:



2. З розчином калій гексаціаноферату(II) утворюється білий осад, нерозчинний у хлоридній кислоті розведеній:

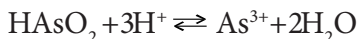


### **10) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона As(III і V)**

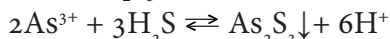
Арсен(III) і арсен(V) у вигляді катіонів  $\text{As}^{3+}$  і  $\text{As}^{5+}$  присутні тільки в сильнокислому середовищі, в слабокислих розчинах у вигляді –  $\text{HAsO}_2$ ,  $\text{H}_3\text{AsO}_3$  і  $\text{H}_3\text{AsO}_4$ , в нейтральному і лужному середовищах – у вигляді аніонів  $\text{AsO}_3^{3-}$  (арсеніт-іон) і  $\text{AsO}_4^{3-}$  (арсенат-іон). Всі сполуки арсену отруйні!

1. Реакція з гідроген сульфідом  $\text{H}_2\text{S}$

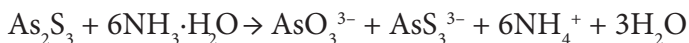
В розчинах арсенітів у кислому середовищі арсен(III) присутній у вигляді  $\text{HAsO}_2$ , а в сильнокислих –  $\text{As}^{3+}$ :



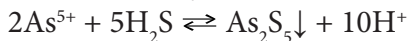
Гідроген сульфід або розчин  $\text{Na}_2\text{S}$  в сильнокислих розчинах з  $\text{As}^{3+}$  утворює жовтий осад  $\text{As}_2\text{S}_3$ :



Осад нерозчинний у лугах ( $\text{NaOH}$  і  $\text{KOH}$ ), у концентрованій хлоридній кислоті, але розчиняється в розчині амоніаку з утворенням тіо- і оксоаніонів:



Під дією  $\text{H}_2\text{S}$  або  $\text{Na}_2\text{S}$  на підкиснені хлоридною кислотою розчини арсенатів випадає осад  $\text{As}_2\text{S}_5$ :



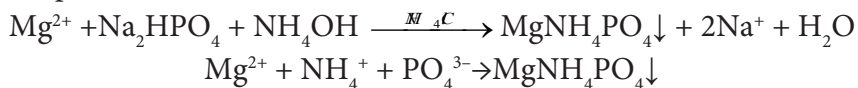
Осад  $\text{As}_2\text{S}_5$  не розчиняється у концентрованій хлоридній кислоті, але розчиняється в розчині амоніаку.

### **11) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{Mg}^{2+}$ :**

**Магній** ідентифікують за реакцією з розчином натрій гідрогенфосфату в присутності амоніачного буферного розчину.

Методика: До 1 мл розчину субстанції (0,002-0,005 г іона магнію) додають 1 мл розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 1 мл розчину амоній хлориду для розчинення білого осаду  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ . До отриманого роз-

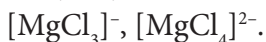
чину добавляють 0,5 мл розчину основного реактиву. Утворюється білий кристалічний осад:



Осад розчиняється у розведених мінеральних кислотах та оцтовій кислоті:

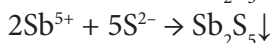
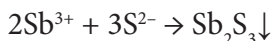


Амоній хлорид додається для запобігання утворення в реакційній суміші осаду магній гідроксиду. Надлишку амоній хлориду слід уникати, оскільки можуть утворюватися розчинні комплекси



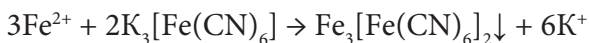
### **12) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона Sb(III і V):**

Стибій(III і V) (сурма) з розчином натрій сульфід у присутності розчину калій-натрій тартрату утворює оранжево-червоний осад, який розчиняється під час додавання розчину натрій гідроксиду:



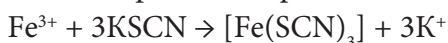
### **13) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона Fe(II і III):**

**Ферум (II) (залізо (II))** ідентифікують з розчином калій гексацианоферату(III) – утворюється синій осад, нерозчинний у хлоридній кислоті розведених:

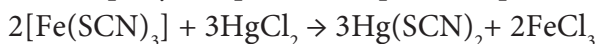


**Ферум (III) (залізо (III))** ідентифікують за реакціями:

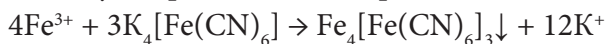
1. З розчином калій тіоціанату (роданіду) в середовищі хлоридної кислоти – з'являється червоне забарвлення:



Потім до однієї половини одержаного розчину додають ізоаміловий спирт або ефір і струшують – після розшарування органічний шар набуває рожевого забарвлення. До другої – додають розчин меркурій(II) хлориду – червоне забарвлення розчину зникає:

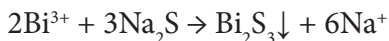


2. З розчином калій гексаціаноферату(II) – утворюється синій осад, нерозчинний у хлоридній кислоті розведених:



#### 14) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{Bi}^{3+}$ :

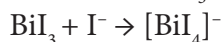
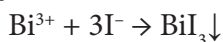
1. З розчином натрій сульфіді – утворюється коричневий осад:



Методика: Лікарські засоби бісмуту (близько 0,05 г іона бісмуту) збовтують з 3 мл розведеної хлоридної кислоти і фільтрують. До фільтрату додають 1 мл розчину натрій сульфіді або гідроген сульфіді; утворюється коричнево-чорний осад, який розчиняється під час додавання 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 калій йодиді; утворюється чорний осад, що розчиняється в надлишку реактиву; з'являється жовтувато-оранжеве забарвлення:

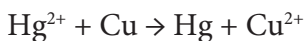


3. З розчином тіосечовини – утворюється жовтувато-оранжеве забарвлення або оранжевий осад, який не знебарвлюється під час додавання розчину натрій флуориді:



#### 15) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{Hg}^{2+}$ :

1. Під час взаємодії з очищеною мідною фольгою з'являється темно-сіра пляма, яка при натиранні стає блискучою, а під час нагрівання – зникає:

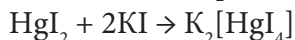
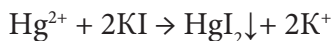


2. З розчином натрій гідроксиді розведеним – утворюється густий осад жовтого кольору:



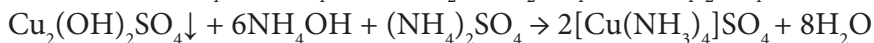
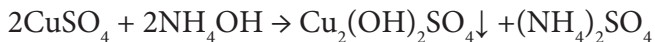
3. З розчином калій йодиді солі меркурію(II) утворюють черво-

ний осад, розчинний у надлишку цього реактиву:



### **16) Фармакопейні реакції ідентифікації катіона $\text{Cu}^{2+}$ :**

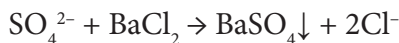
1. З розчином амоній гідроксиду під час взаємодії купрум(II)-іонів утворюється синій осад основної солі, який розчиняється у надлишку реактиву з утворенням комплексної сполуки темно-синього кольору:



### **Фармакопейні реакції ідентифікації аніонів**

#### **1) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона $\text{SO}_4^{2-}$ :**

1. З розчином барій хлориду у середовищі хлоридної кислоти розведеної утворюється білий осад:



Реакція проводиться в середовищі хлоридної кислоти для розчинення осадів барій фосфатів, сульфатів та карбонатів, які на відміну від барій сульфату розчинні у розведеній хлоридній кислоті.

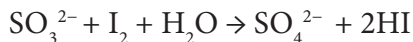
2. Сульфати не знебарвлюють розчин йоду (на відміну від сульфатів і дитіонітів).

#### **2) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона $\text{SO}_3^{2-}$ :**

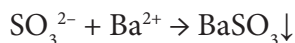
1. З розчином хлоридної кислоти розведеної поступово виділяється сірчастий газ (сульфуру IV оксид), який виявляється за характерним різким запахом:



2. Під час додавання розчину йоду спостерігається його знебарвлення:

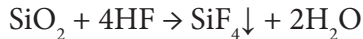
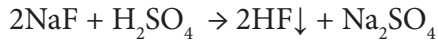


3. До 2 мл розчину сульфиту (0,002-0,02 г іона сульфиту) додають 0,5 мл розчину барій хлориду; утворюється білий осад, розчинний у розведеній хлоридній кислоті (відмінність від сульфатів):



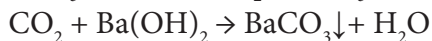
### 3) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона $\text{SiO}_4^{4-}$ :

**Силікати** ідентифікують за реакцією з натрій флуоридом у присутності кислоти сульфатної концентрованої у свинцевому або платиновому тиглі. Тигель накривають прозорою пластикою пластинкою з краплею води на її внутрішній поверхні і обережно нагрівають; через короткий проміжок часу навколо краплі води з'являється біле кільце:

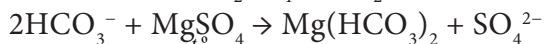
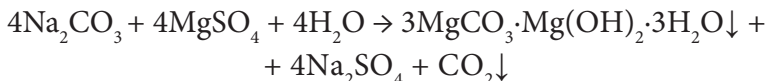


### 4) Фармакопейні реакції ідентифікації аніонів $\text{CO}_3^{2-}$ та $\text{HCO}_3^-$

1. З кислотою оцтовою розведеною спостерігається бурхливе виділення бульбашок газу, під час пропускання якого через розчин барій гідроксиду утворюється білий осад, розчинний у хлоридній кислоті:



2. З насиченим розчином магній сульфату карбонати утворюють білий осад (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких утворюють осад лише під час кип'ятіння суміші):

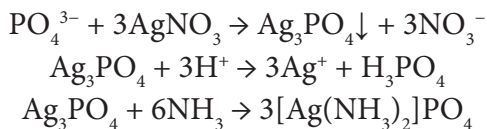


3. Розчини карбонатів під час додавання розчину фенолфталеїну забарвлюються у червоний колір (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких залишаються безбарвними).

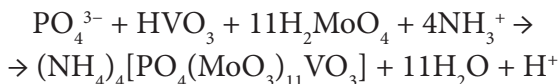
### 5) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона $\text{PO}_4^{3-}$ :

1. З розчином аргентум нітрату; утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється під час кип'ятіння і який розчиняється при додаванні розчину амоніаку та у розведеній нітратній кислоті:





2. З молібдено-ванадієвим реактивом утворюють жовте забарвлення:

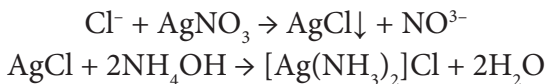


3. До 1 мл розчину фосфату (0,01-0,03 г фосфат-іона) додають 1 мл розчину амоній хлориду, 1 мл розчину амоніаку та 0,5 мл розчину магній сульфату; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



## б) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона $\text{Cl}^-$

1. З розчином аргентум нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:



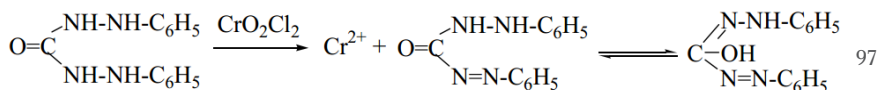
Для солей органічних основ дослідження розчинності осаду аргентум хлориду проводять після відфільтрування і промивання осаду водою (якщо цього не зробити може утворитися осад органічної основи).

2. Реакцією сухої речовини з калій дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

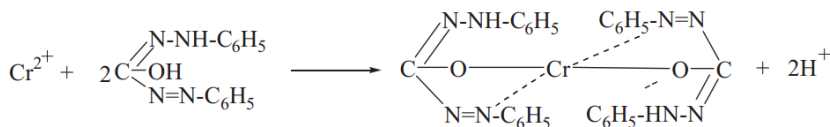
Хлориди взаємодіють з калій дихроматом у присутності кислоти сульфатної з утворенням леткої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:

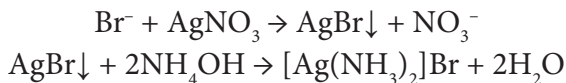


Далі утворюється внутрішньокмплесна сполука фіолетово-червоного кольору:



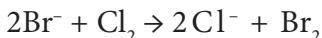
### 7) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона Br<sup>-</sup>:

1. З розчином аргентум нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється жовтуватий сирнистий осад, який повільно розчиняється у розчині амоніаку:



2. Із плюмбум(IV) оксидом у присутності кислоти оцтової виділяється бром, який ідентифікують за утворенням бромзаміщеного фуксину фіолетового кольору (фуксин забарвлений у червоний колір).

3. З розчином хлораміну у присутності хлоридної кислоти розведеної і хлороформу утворюється бром, який забарвлює хлороформний шар у жовто-бурий колір:

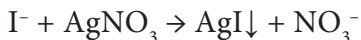


4. До 0,002-0,005 г броміду додають 1 краплю розчину купрум(II) сульфату, 5 крапель концентрованої сульфатної кислоти; з'являється чорний осад; від додавання кількох крапель води відбувається знебарвлення:



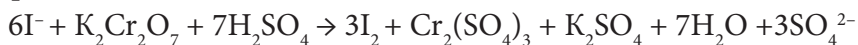
### 8) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона I<sup>-</sup>:

З розчином аргентум нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється жовтий сирнистий осад, який не розчиняється у розчині амоніаку:

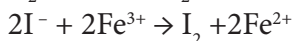
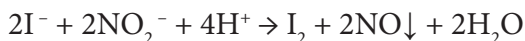


З розчином калій дихромату в середовищі кислоти сульфатної розведеної у присутності хлороформу утворюється йод, який за-

барвлює хлороформний шар у фіолетовий або фіолетово-червоний колір:



3. До 2 мл розчину йодиду (0,003-0,02 г йодид-іону) додають 0,2 мл розведеної сульфатної кислоти, 0,2 мл розчину натрій нітриту або розчину феруму (III) хлориду та 2 мл хлороформу; під час збо-втування хлороформний шар забарвлюється в фіолетовий колір:

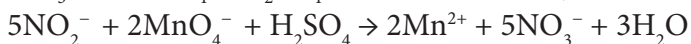
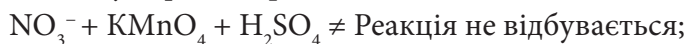


4. Під час нагрівання 0,1 г йодиду з 1 мл концентрованої сульфатної кислоти виділяється пари йоду фіолетового кольору.

### 9) Фармакопейні реакції ідентифікації аніонів $\text{NO}_3^-$ та $\text{NO}_2^-$

1. Взаємодія з сумішшю нітробензену і кислоти сульфатної концентрованої; під час подальшого додавання до суміші розчину натрій гідроксиду і ацетону верхній шар набуває темно-фіолетового забарвлення.

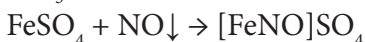
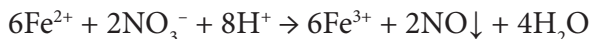
2. Нітрати не знебарвлюють розчин калій перманганату, підкиснений кислотою сульфатною розведеною (відмінність від нітритів):



Рожевий

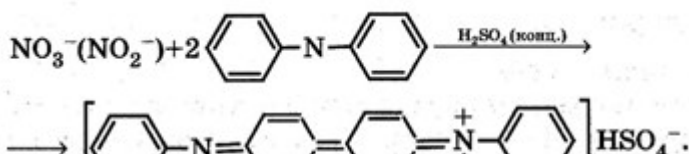
Безбарвний

3. 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:



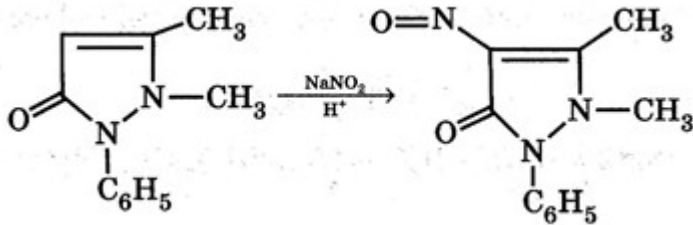
4. Реакція з дифеніламіном (спільна).

Розчини нітратів і нітритів під час взаємодії з дифеніламіном у концентрованій сульфатній кислоті забарвлюються в синій колір:

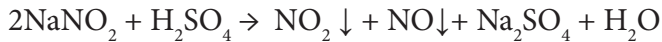


## 5. Реакція відмінності нітритів від нітритів.

5.1. Розчин нітриту, підкиснений кислотою хлоридною розведеною, під час додавання розчину антипірину забарвлюється в зелений колір (нітритоантипін):

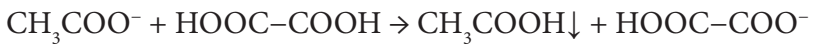


5.2. Нітрити утворюють з кислотами жовто-бурі пари оксидів нітрогену:

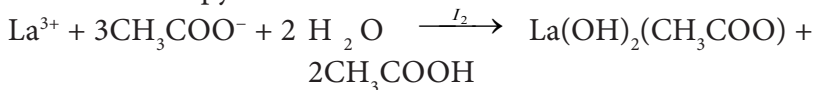


### 10) Фармакопейні реакції ідентифікації аніонів $\text{CH}_3\text{COO}^-$

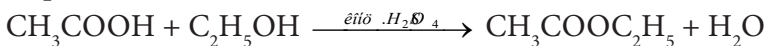
1. Нагрівання субстанції з рівною кількістю щавлевої кислоти – виділяється кислота оцтова, яку виявляють за запахом:



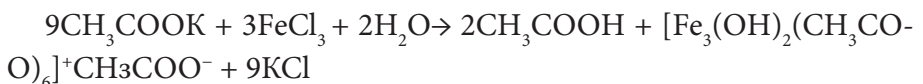
2. З розчином лантану(III) нітрату в присутності йоду і розчину амоніаку під час нагрівання утворюється синє забарвлення або осад синього кольору:



3. Взаємодія зі спиртом у присутності кислоти сульфатної концентрованої та нагріванні – утворюється етилацетат, який має характерний запах;

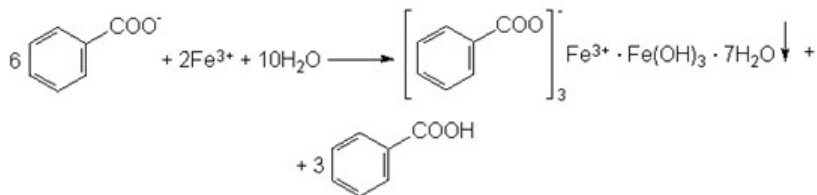


4. З розчином феруму (III) хлориду – з'являється червоно-буре забарвлення, яке зникає під час додавання розведених мінеральних кислот:



### 11) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона $C_6H_5COO^-$

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

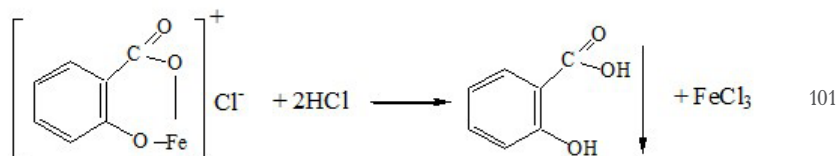
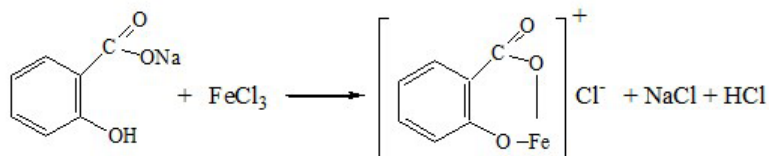


Реакцію проводять в нейтральному середовищі, бо в лужному феруму (III) хлорид утворює бурий осад феруму(III) гідроксиду, а в кислому комплексна сіль розчиняється.

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

### 11) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона $C_6H_4(\text{OH})COO^-$

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



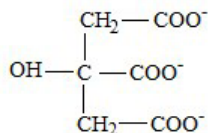
2. З розчином купрум(II) сульфату нейтральні розчини саліцилатів утворюють розчин зеленого кольору:

**11) Фармакопейні реакції ідентифікації аніона (НОСНCOO<sup>-</sup>)<sub>2</sub>**

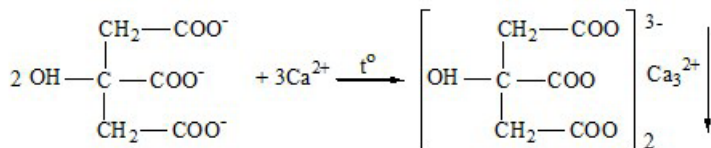
1. До 1 мл розчину тартрату (близько 0,02 г тартрат-іону) додають кристалик калій хлориду, 0,5 мл 96% етанолу; утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах та розчинах лугів. Реакцію проводять у присутності натрій ацетату під час охолодження та потирання скляною паличкою стінок пробірки.

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

**12) Фармакопейні реакції ідентифікації цитрат-аніонів**

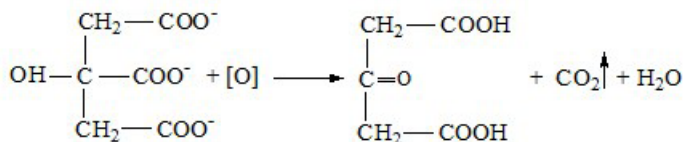


1. До 1 мл нейтрального розчину цитрату (0,002-0,01 г цитрат-іону) додають 1 мл розчину кальцій хлориду; розчин залишається прозорим; під час кип'ятіння утворюється білий осад, розчинний у розведеній хлоридній кислоті:



2. До лікарського засобу (0,001-0,002 г цитрат-іону) 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 цитрат-іону) додають 3-5 крапель 0,01 моль/л розчину калій перманганату, 3-5 крапель насиченої бромної води і злегка підігрівають. Після охолодження надлишок броду і мангану(IV) оксид, що іноді утворюється, руйнують додаванням твердої сульфосаліцилової кислоти. Випадає білий кристалічний осад. Таку саму реакцію дають тартрати, а її проведенню заважають феноли і ароматичні аміни, які утворюють осад з бромною водою:



## 6. Визначення чистоти лікарських засобів

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 вилучені з сировини;
- утворенням побічних продуктів в процесі синтезу;
- екстракцією сторонніх речовин з рослинної сировини;
- екстракцією катіонів металів з матеріалу реакторів або на молотом робочого органу млинів;
- розкладом лікарської речовини при неправильному зберіганні або забрудненню продуктами розкладу таропакувальних матеріалів.
- Залежно від характеру та властивостей домішки можуть бути поділені на дві групи:
  - домішки, які характеризують ступінь очистки препарату та не впливають на фармакологічну дію (допустимі домішки).
  - домішки, які впливають на фармакологічну дію (недопустимі домішки).

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

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

### 5.1. Визначення забарвленості та каламутності

Лікарські речовини можуть бути забруднені домішками, поява яких зумовлена зміною їх фізичних та хімічних властивостей під впливом вологості, світла, кисню, вуглекислого газу та інших факторів навколишнього середовища.



Наявність домішок частіше за все викликає зміну забарвлення розчинів лікарських речовин або розчинності у воді та інших розчинниках. Контроль за прозорістю розчинів лікарських речовин регламентується вказівками загальної фармакопейної статті та монографій. Ступінь каламутності визначають візуально шляхом порівнянням рідини або розчину, що досліджується, з розчинником або еталонами. Як еталони використовують, наприклад, суспензії, що утворюються в результаті реакції водних розчинів гідразину сульфату та гексаметилентетраміну. Таких еталонів, з якими порівнюють ступінь каламутності, може бути, наприклад, чотири. Розчин вважається прозорим, якщо при його розгляданні неозброєним оком не спостерігається наявність нерозчинних часток. Порівняння проводять з розчинником. Спостереження здійснюють у світлі, що проходить через розчин, на темному фоні.

Для визначення ступеню каламутності забарвлених рідин частину рідини, що досліджується, фільтрують і вміщують до компаратору, а поруч ставлять пробірку з нефільтрованою рідиною. За нею ставлять пробірку з розчинником, а за пробіркою з фільтрованою рідиною по черзі вміщують пробірки з еталонами. Вибирають той, який має однаковий ступінь каламутності з нефільтрованою рідиною.

У разі визначення допустимої межі забарвлених домішок порівняння проводять з еталонами забарвленості. Приготування еталонів наведено у відповідній загальній фармакопейній статті.

Для приготування вихідних розчинів використовуються кобальту(II) хлорид, калію дихромат, купруму(II) сульфат, феруму(III) хлорид, які розчиняють в 0,1 моль/л розчині хлоридної кислоти.

Змішуванням вихідних розчинів у певних співвідношеннях готують основні розчини. З основних розчинів при необхідності готують еталони, з якими порівнюють забарвлення досліджуваної рідини. Таблиці приготування еталонних розчинів наводяться у відповідній фармакопейній статті або додатку. Порівняння забарвленості рідин здійснюють у відбитому світлі на білому фоні. Без-

барвною вважається рідина, яка за забарвленням не відрізняється від води і розчин речовини, який за забарвленням не відрізняється від відповідного розчинника.

Під час визначення ступеню забарвленості та каламутності розчинів для порівняння беруть однакові об'єми еталону та рідини, що досліджується (5-10 мл). Пробірки, в яких проводиться визначення, повинні бути одного діаметру та виготовлені з однакового скла.

## **5.2. Визначення кислотності, лужності та рН середовища**

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 та ін.).

Контроль кислотності, лужності, рН середовища регламентується відповідним розділом монографій та може здійснюватися різними способами:

- за зміною забарвлення кислотно-основних індикаторів (рН-індикаторів);
- кислотно-основним титруванням;
- визначенням величини рН, за методом, наведеним в загальній фармакопейній статті «Визначення рН». Таке визначення є обов'язковим для всіх ін'єкційних розчинів.

## **5.3. Визначення домішок іонів**

У фармакопейному аналізі існують два методи визначення вмісту домішок:

1. Порівняння зі стандартом. При цьому застосовується порів-

няння інтенсивності забарвлення або каламутності, які утворюються у розчині, що досліджується, та еталонному (стандартному) розчині за однакових умов.

2. Визначення межі відсутності забарвлення або каламутності. При цьому про наявність або відсутність домішок судять по відповідному позитивному або негативному результату хімічної реакції на дану домішку в розчині певної концентрації.

Для визначення домішок використовують реакції з високою чутливістю та специфічністю.

Чутливість реакції виражається мінімальною кількістю речовини (іона), яка може бути визначена з допомогою цього реагенту при певних умовах проведення реакції.

Специфічними є реакції, які дозволяють знаходити малі кількості речовини в присутності інших сполук. Специфічність здебільшого залежить від вибору реагенту та оптимальних умов проведення реакції.

Для визначення допустимої межі домішок застосовують еталонні розчини, які містять точно встановлену концентрацію іона, що визначається.

Розчини для дослідження готують за методиками зазначеними у відповідних монографіях. Вміст лікарської речовини в цих розчинах розраховують так, щоб при наявності в них гранично можливої кількості домішки її масова частка в досліджуваному та еталонному розчинах були однакові. Завдяки цьому якісні дослідження мають кількісне значення.

У практиці фармакопейного аналізу іноді доводиться визначати допустиму межу вмісту домішки без зазначення концентрації розчину, що досліджується. В цьому випадку для розрахунків використовують формулу:

$$C = \frac{100 \cdot b}{A},$$

де  $C$  – концентрація розчину речовини, що аналізується, %;

$b$  – концентрація еталонного розчину, %;

$A$  – допустимий фармакопейною статтею вміст домішки, %.

Допустиму межу вмісту домішки в 1 мл розчину субстанції, що досліджується, виготовленому за методикою відповідної монографії, розраховують за формулою:

$$X = \frac{C \cdot m}{100 \cdot V},$$

де  $C$  – гранично допустимий (за ФС) вміст домішки в лікарській речовині, %;

$m$  – маса наважки лікарської речовини, г;

$V$  – об'єм розчинника, використаного для розчинення лікарської речовини, мл.

Методики для визначення домішок іонів, які найчастіше зустрічаються в лікарських речовинах ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  та ін.), як правило, наводять у загальній фармакопейній статті «Випробування на чистоту та допустимі межі вмісту домішок». У цій же статті наводять методику приготування еталонних розчинів та їх концентрацію.

При визначенні чистоти лікарських речовин треба суворо дотримуватися таких загальних зауважень:

1. Вода та всі реактиви повинні бути вільними від іонів, на вміст яких проводять дослідження.

2. Пробірки, в яких проводять дослідження, повинні бути безбарвними та однакового діаметру.

3. Наважки для виготовлення еталонних розчинів відважують з точністю до 0,001 г.

4. Еталонні розчини (друге або третє розведення, наприклад Б і В) виготовляють перед застосуванням.

5. Спостереження каламутності та опалесценції розчинів проводять у світлі, що проходить через розчин на темному фоні, а забарвлення – при денному відбитому світлі на матово-білому фоні.

6. Додавання реактивів до досліджуваного та еталонного розчинів повинно проводитися одночасно і в однакових кількостях.

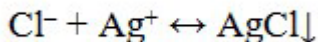
7. У випадку, коли у відповідній фармакопейній статті вказано, що у цій концентрації розчину не повинна визначатися та чи інша домішка, діють таким чином. До 10 мл розчину, що досліджується, додають усі реактиви, крім основного. Потім розчин розливають у дві пробірки. До однієї з них додають основний реактив і обидва розчини порівнюють між собою. Між ними не повинно бути помітної різниці.

### *Дослідження на хлориди*

Визначення домішки хлоридів, залежно від концентрації, проводять з розчином аргентуму нітрату в нітратнокислому середовищі.

Паралельно проводять дослід з еталоном.

Біла каламуть або опалесценція не повинна перевищувати опалесценцію еталона.



Гранична чутливість реакції – 0,0001 мг хлорид-іону в 1 мл розчину.

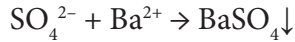
Підкиснення іншими кислотами не дозволяється, оскільки в цьому випадку можуть утворитися нерозчинні солі аргентуму.

### *Дослідження на сульфати*

Домішку сульфатів, залежно від їх концентрації, визначають за реакцією з розчином барію хлориду ( $\text{BaCl}_2$ ) в середовищі кислоти оцтової.

Паралельно проводять дослід з еталоном.

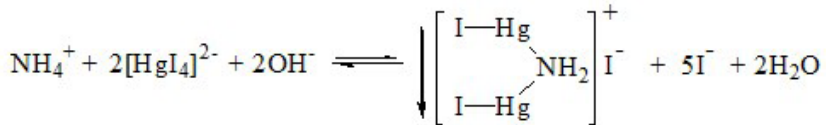
Утворюється біла опалесценція або каламуть, яка не повинна перевищувати опалесценцію або каламуть у досліді з еталоном.



Гранична чутливість реакції – 0,003 мг сульфат-іона в 1 мл розчину.

### *Дослідження на солі амонію*

Залежно від властивостей лікарської речовини та допустимої концентрації домішки солей амонію її визначення проводиться кількома методами. Наприклад, **метод А** ґрунтується на здатності солей амонію утворювати з реактивом Несслера (лужний розчин калію тетраїодомеркурату(II)) жовто-бурий осад або жовте забарвлення залежно від концентрації:



Паралельно проводять дослід з еталоном.

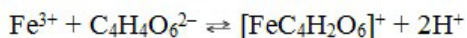
Жовте забарвлення досліджуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

Гранична чутливість реакції – 0,0003 мг іона амонію в 1 мг розчину.

Методика. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 0,15 мл реактиву Несслера, перемішують і через 5 хвилин порівнюють з еталоном розчином (10 мл), що містить таку ж кількість реактивів, як і розчин, що досліджується.

У лікарських речовинах, які містять лужноземельні та важкі метали, визначення проводять після розчинення в мінімальній кількості води та додавання 2 мл розчину натрію гідроксиду та 2 мл розчину натрію карбонату. Розчин розбавляють водою до необхідної концентрації, збовтують і фільтрують. Визначення домішки проводять в 10 мл фільтрату за основною методикою.

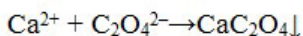
В лікарських речовинах, які містять більше 0,03% домішки феруму, визначення проводять після його зв'язування у безбарвний комплекс з натрій-калій тартратом:



У цьому випадку визначення проводять після додавання до 10 мл розчину лікарського засобу 2 крапель розчину натрію гідроксиду та 3 мл 20% розчину натрію-калію тартрату. Одержаний розчин перемішують, додають 0,15 мл реактиву Несслера та порівнюють з еталонним розчином.

### *Дослідження на солі кальцію*

Домішки кальцію визначають за реакцією з розчином амонію оксалату в оцтовокислому середовищі. Паралельно проводять реакцію з еталоном.



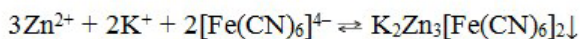
Опалесценція досліджуваного розчину не повинна перевищувати опалесценцію еталона.

Гранична чутливість реакції – 0,0035 мг іона кальцію в 1 мл розчину.

Методика. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 1 мл розчину амонію хлориду, 1 мл розчину амоніаку та 1 мл розчину амонію оксалату. Розчин перемішують і через 10 хвилин порівнюють з еталоном, який складається з 10 мл еталонного розчину Б іона кальцію і такої ж кількості реактивів, які додані до розчину лікарської речовини, що досліджується.

### *Дослідження на солі цинку*

Домішку іонів цинку визначають за утворенням опалесценції при взаємодії з розчином калію гексаціаноферату(II) у кислому середовищі:



Паралельно проводять реакцію з еталоном.

Опалесценція досліджуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона.

Гранична чутливість реакції – 0,001 мг іона цинку в 1 мл розчину.

Методика. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 2 мл хлоридної кислоти, 5 крапель розчину калію фероціаніду і через 10 хвилин порівнюють з еталонним розчином Б іона цинку (10 мл), до якого додають таку ж кількість реактивів, як і до розчину, що досліджується.

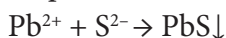
Проведенню досліджень заважає наявність солей феруму(III). Його вплив усувається додаванням амонію гідроксиду, який утворює з солями феруму осад гідроксиду  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , який відфільтровують. Солі цинку залишаються у фільтраті у вигляді розчинних цинкатів  $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ .

У разі появи в розчині, що досліджується, синього забарвлення, необхідно спочатку відділити ферум. Для цього до такого розчину, нагрітого до кипіння, додають розчин амоніаку до виразного запаху, суміш фільтрують. В фільтраті визначають домішку цинку.

### *Дослідження на солі важких металів*

Під час визначення домішки солей важких металів як модельний іон відкривають іон плюмбуму, оскільки він за хімічними властивостями дуже близький до інших важких металів.

Розчини солей плюмбуму залежно від концентрації утворюють з розчином натрію сульфіді коричневе забарвлення розчину:





Реакцію проводять у середовищі оцтової кислоти.

Паралельно проводять реакцію з розчином еталону.

Коричневе забарвлення досліджуваного розчину має бути не інтенсивнішим за світло-коричневе забарвлення еталона.

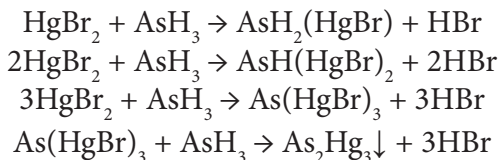
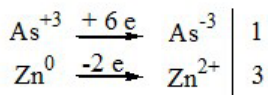
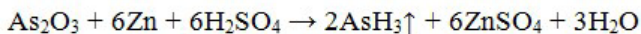
Гранична чутливість реакції – 0,0005 мг плюмбум-іона в 1 мл розчину.

Методика. До 10 мл розчину лікарського засобу, приготовленого за вимогами монографії, додають 1 мл розведеної оцтової кислоти, 2 краплі розчину натрію сульфідру, перемішують і через 1 хвилину порівнюють з 1 мл еталонного розчину іона плюмбуму, розбавленого 9 мл води, до якого додано таку ж кількість реактивів, як і до розчину, що досліджується.

### *Дослідження на арсен*

Якщо в монографії немає спеціальної вказівки, то дослідження треба проводити за методом А.

**Метод А.** Сполуки арсену під дією цинку та хлоридної або сульфатної кислоти відновлюються до арсину, який з меркурію дибромідом утворює сполуки, забарвлені від світло-жовтого ( $\text{AsH}_2(\text{HgBr})$ ) до коричневого кольору ( $\text{As}_2\text{Hg}_3$ ):



Паралельно проводять реакцію з еталонном.

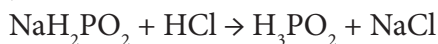
Забарвлення ртутно-бромідного паперу має не перевищувати забарвлення ртутно-бромідного паперу, одержане в досліді з еталонном.

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

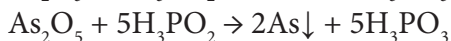
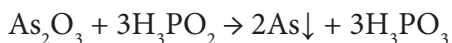
Методика. У колбу, в якій знаходиться попередньо підготовлена лікарська речовина, додають від 10 до 12 крапель розчину станум(II) хлориду, 2 г гранульованого цинку (який не містить арсену) і відразу закривають колбу пробкою зі вставленою в неї верхньою частиною приладу, колбу поміщають у водяну баню, температура якої підтримується такою, щоб забезпечити рівномірне виділення газу.

Паралельно за цих самих умов проводять дослід з еталоном.

**Метод В.** Дослідження ґрунтується на відновленні сполук арсену до металічного арсену. Як відновник застосовують розчини натрію гіпофосфіту та кислоти хлоридної:



При нагріванні металічний арсен, який утворюється, спостерігають у вигляді бурого осаду або забарвлення:



Якщо до охолодженої реакційної суміші додати ефір та перемішати, арсен збирається на межі двох рідин у вигляді бурої плівки. Паралельно проводять реакцію з еталоном.

Забарвлення досліджуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

Гранична чутливість реакції – 0,01 мг арсену в 10 мл реакційної суміші.

Метод також застосовують для визначення селену (червоне забарвлення) та телуру (коричневе забарвлення) або у випадках визначення домішки арсену в лікарських речовинах, які мають у своєму складі бісмут, меркурій, аргентум, сульфід та сульфідати.

## **7. Стандарти контролю якості ліків. Внутрішньо-аптечний контроль якості, його види. Обов'язки аналітика аптеки. Експрес-аналіз ліків. Експрес-аналіз екстемпоральних лікарських форм.**

Головною особливістю ліків, що відрізняє його від будь-якого іншого виду продукції, у тому числі і харчової, є те, що вони призначені для прийому хворою людиною, організм якої знаходиться, як правило, у стані відхилення від норми з різко ослабленими захисними функціями. У зв'язку з цією особливістю пред'являються надзвичайно серйозні і суворі вимоги до якості ліків: їх терапевтичної ефективності, чистоти, стабільності, стерильності, точності дозування і т.д.

Якість ліків залежить від ряду факторів: вихідних лікарських і допоміжних речовин, умов виробництва і технології, якості устаткування і пакувальних матеріалів, особистої гігієни фармацевта та ін., до яких висуваються певні вимоги. Ліки повинні відповідати нормам, сформульованим і закріпленим у нормативних документах.

Комплекс вимог, перерахованих у відповідних документах, що стосується якості вихідних і допоміжних речовин і матеріалів, технології ліків і якості власне ліків як готового продукту, може бути визначений як державне нормування виробництва ліків.

Право на фармацевтичну роботу, складовою частиною якої є виробництво ліків, відповідно до законодавства мають лише особи з вищою і середньою спеціальною фармацевтичною освітою. Це найважливіша державна вимога узаконює положення, при якому якість ліків забезпечується компетентними в області лікування людьми. Виготовлення і поширення ліків іншими особами переслідуються за законом. Відповідальність, у тому числі і карна, передбачена також у відношенні фармацевтичного персоналу у випадку грубого порушення установлених вимог при виробництві ліків, що потягло за собою отруєння чи смерть хворого або інші тяжкі на-

слідки.

В зв'язку з цим є дуже актуальним вивчення методів контролю якості ліків, їх вдосконалення та контролю за їх дотриманням.

### ***Нормативні документи, які регламентують контроль якості лікарських форм, виготовлених в аптеках***

#### ***Стандарти контролю якості ліків в аптеці***

Якість лікарських препаратів перебуває в прямій залежності від якості вихідних сировинних матеріалів, способу й умов їх виготовлення. Тому, здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів.

Таким чином, нормування якості лікарських засобів - це процес встановлення і застосування стандартів.

Стандарт - це нормативний документ, розроблений і затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування у визначеній області.

Стандарти ґрунтуються на узагальнених досягненнях науки, техніки, практичного досвіду і спрямовані на досягнення оптимальної користі для суспільства. Залежно від того, яка організація зі стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні і національні. За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ГСТ) і стандарти підприємств (СТП). Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевою нормативно-технічною документацією (НТД) і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. Порядок їх розробки регламентується ОСТ 42У-1-92 "Порядок розробки, узгодження

і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську сировину". Стандарти періодично повинні переглядатися з урахуванням сучасних досягнень науки і техніки.

НТД, що визначають вимоги до якості лікарських засобів, підрозділяються на наступні категорії: Державна фармакопея (ДФ), фармакопейна стаття (ФС), тимчасова фармакопейна стаття (ТФС).

Фармакопейна стаття (ФС) - нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання і методів контролю якості лікарського засобу.

Спочатку на кожен новий лікарський засіб затверджується тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) на певний строк (найчастіше на 3 роки). Якщо після закінчення цього часу лікарський засіб, нормований даною ТФС, виправдав себе у медичній практиці і його виробництво стає стабільним, то на нього розробляється постійно діюча ФС. При її підготовці у ТФС вносяться необхідні уточнення, виправлення і доповнення. При необхідності термін ТФС може продовжуватися.

Діючі ФС періодично переглядаються. ТФС і ФС усіх категорій після їх затвердження реєструються з присвоєнням позначки, що складається з індексу 42У-, реєстраційного номера і року затвердження чи перегляду статті (останні дві цифри). Наприклад: Очні краплі "Пропомікс" замість ТФС 42У-2023-90

ФС і ТФС мають наступну структуру: склад; опис; розчинність; справжність; прозорість і кольоровість; межа кислотності чи лужності, рН; сухий залишок; вміст спирту та ін.

Окремі розділи можуть поєднуватися чи опускатися, а в разі потреби можуть вводитися інші, специфічні для даного об'єкта. Обов'язковими є розділи щодо упаковки, маркування, транспортування і термінів зберігання з указанням відповідних ДСТ, які нормують таропакувальні матеріали, закупорювальні засоби, маркувальні позначення. Крім того, за ходом викладу вказується НТД, вимогам якої повинні відповідати окремі компоненти лікарських

форм і всі використовувані методики аналізу. Наприкінці статей наведені відомості про основну фармакологічну дію лікарського засобу. ФС на лікарські засоби, що мають найбільшу терапевтичну цінність і широко ввійшли в медичну практику, а також мають високі якісні показники, включають у Державну фармакопею України.

Створення нових лікарських препаратів і розробка НТД, що нормує їх якість - єдиний нерозривний процес, який здійснюється у визначеній послідовності. Порядок створення і впровадження у виробництво лікарських засобів установлений наказом № 87 від 4 вересня 1996 р. (Держкоммедбіопром України, з 2000 р. - Державний департамент контролю за якістю, безпекою і виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення).

Нові лікарські речовини і створювані з них лікарські препарати розробляються в науково-дослідних інститутах, лабораторіях і на кафедрах фармацевтичних вищих навчальних закладів. Після завершення експериментальних досліджень, які повинні бути проведені на сучасному науковому рівні, НТД і зразки готової продукції (разом з підприємством-виробником) направляються у Фармакологічний комітет МОЗ України (з 2000 р. - Державний фармакологічний центр лікарських засобів). Комітет видає дозвіл на проведення клінічного вивчення представлених нових лікарських засобів, яке проводиться зазвичай відразу в декількох лікувальних установах країни. При одержанні позитивних результатів клінічних випробувань Фармакологічний комітет рекомендує дозволити застосування лікарського засобу і його лікарської форми в медичній практиці.

Після допуску до медичного застосування оформлення і затвердження НТД на лікарські засоби, вихідну сировину, прописи лікарських форм здійснюються Фармакопейним комітетом МОЗ України.

Робота обох комітетів з допуску і нормування нових лікарських засобів завершується наказом Міністерства охорони здоров'я

України про дозвіл до медичного застосування і промислового виробництва, а також включенням їх у "Державний реєстр лікарських засобів".

### ***Фармакопея та її значення в аптечній практиці***

У фармацевтичній практиці величезне значення має фармакопея. Спочатку фармакопеї дійсно являли собою збірники лікарських препаратів з описом способу їх приготування. Сучасна фармакопея є збірником стандартів лікарських засобів і дає тільки основні принципи виготовлення лікарських форм.

Державна фармакопея - це збірник обов'язкових медико-фармацевтичних загальнодержавних стандартів і положень, що нормують якість лікарських засобів.

Фармакопея має законодавчий характер, обов'язковий для всіх медичних, у тому числі і ветеринарних установ і підприємств країни, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують лікарські засоби.

Новітні досягнення фізики, хімії, біології дозволили розробити ряд більш досконалих методів контролю лікарських форм. З'явилася велика кількість нових антибіотиків, синтетичних і високо-ефективних лікарських засобів рослинного походження. Розроблено більш досконалі методи виробництва лікарських форм як в аптечних, так і в заводських умовах. Усе це знайшло відображення у фармакопеї..

Усі перераховані фармакопеї видавалися одним томом, який включав приватні і загальні фармакопейні статті на лікарські речовини і лікарські форми, а також на лікарську рослину сировину, і загальні статті з викладом фізичних, фізико-хімічних і біологічних методів аналізу лікарських засобів. Містили відомості про реактиви й індикатори. У додатках було приведено ряд довідкових таблиць.

Після випуску ДФ X була змінена система розробки і тверджен-

ня фармакопейних статей на лікарські засоби. У зв'язку з цим виникла необхідність випуску Державної фармакопеї XI видання (ДФ XI) на новій основі.

На відміну від попередніх видань ДФ XI передбачалося видавати в декількох частинах, що складаються з окремих томів, які мають послідовний порядковий номер.

У першому томі ДФ XI "Загальні методи аналізу" (виданий у 1987 р) уперше були введені 9 статей на сучасні методи аналізу, такі як: "Газова хроматографія", "Методи фазової розчинності", "Електрофорез", "Люмінесцентна хроматографія" та інші.

З представлених фізико-хімічних методів аналізу для технології найбільше значення має стаття "Розчинність", що трохи відрізняється від типової ДФ X: важкорозчинні речовини визначаються як помірковано розчинні, уточнена методика розчинності.

У розділ "Методи аналізу лікарської рослинної сировини" включено 7 загальних статей, які визначають основні діагностичні ознаки для морфологічних груп сировини. Уперше включений розділ "Відбір проб фасованої продукції".

Випуск 2 ДФ XI (виданий у 1989 р) включає "Загальні методи аналізу, біологічні методи контролю", "Методи контролю якості медичних імунобіологічних препаратів" та "Лікарська рослинна сировина".

У перший розділ включені в основному загальні статті на лікарські форми, з яких уперше представлені: "Суспензії", "Аерозолі", "Дослідження на мікробіологічну чистоту". Інші статті доповнені і перероблені з урахуванням сучасних досягнень. Наприклад, у статтю "Стерилізація" вперше введено методи стерилізації фільтруванням через мембранні і глибинні фільтри, а також радіаційний; у статтю "Ін'єкції" введене визначення інфузій, випробування на токсичність і пірогенність; у статтю "Мазі" введений мікроскопічний метод визначення дисперсності твердої фази в суспензійних мазях; у статтю "Супозиторії" введений показник "розчинення" для супозиторіїв, приготуваних на гідрофільних основах.



Особливий інтерес і велике значення для технології мають загальні статті на лікарські форми, способи їх виготовлення, вимоги до них і показники оцінки якості. В них також наведені допоміжні речовини, які може використовувати фармацевт у випадку відсутності вказання їх у рецепті (розчинники, основи для мазей і супозиторіїв та ін., стабілізатори для ін'єкційних розчинів, емульгатори для емульсій та ін.), нерідко з указанням їх кількості. Дано рекомендації з введення лікарських речовин в лікарську форму, ступінь дисперсності, послідовність технологічних операцій та ін. Особлива увага звернена на вимоги, пропоновані до лікарської форми: точність дозування, припустимі відхилення в масі чи об'ємі, прозорість для розчинів, стерильність для ін'єкційних розчинів та ін., що дуже важливо для технологічного процесу й оцінки якості лікарських форм.

У деяких випадках, коли не вдається нормувати якість лікарської форми, у фармакопеї стандартизовано процес її виготовлення. Наприклад, у статті "Настої і відвари", якість яких в умовах аптеки важко оцінити, наведені конкретні вказівки відповідно до їх технології: встановлені умови екстрагування лікарської сировини, стандартність сировини та її дисперсність та ін.

У розділі "Біологічні методи контролю і якості лікарських засобів" серед інших статей особливе значення має випробування на пірогенність і методи мікробіологічного контролю лікарських засобів, випробування на стерильність і мікробну чистоту.

В останньому розділі другого випуску ДФ XI представлено 84 статті на лікарську рослинну сировину.

У підготовці проекту ДФУ брали участь фахівці всіх відомих фармацевтичних центрів України (Фармакопейний комітет, ГНЦЛС, НФаУ та ін). ДФУ є першою фармакопеею України.

В даний час майже у всіх країнах світу є державні фармакопеї. Вони видаються урядовими органами і відбивають досягнення фармацевтичної науки даної країни. Так, видані фармакопеї Німеччини, Чехословаччини, Скандинавських країн та ін. Провідними є

фармакопеї Великобританії (1980), США (1985), Японії(1982).

### *Мануальні прописи в аптечній технології*

Мануали являють собою збірники прописів лікарських форм, не включених у діючу фармакопею. Досить часто в мануалах приводиться коротка технологія описуваних лікарських препаратів. Мануали мають характер офіційних, напівофіційних і неофіційних видань, оскільки вони можуть видаватися і суспільними (професійними) організаціями, і окремими вченими.

До числа сучасних неофіційних видань відноситься виданий у 1999 р. за редакцією акад. О.І. Тихонова "Довідник екстемпоральної рецептури. Алопатія і гомеопатія". У ньому вперше узагальнені і систематизовані понад 2000 прописів екстемпоральної рецептури лікарських засобів відповідно до захворювань. Довідник включає також прописи гомеопатичних препаратів. У 2000 році вийшло друге видання цього довідника "Екстемпоральна рецептура (технологія, застосування)". Випуск 1 "Рідкі лікарські форми" включає 123 прописи з описом їх технології. Прописи систематизовані по лікарських формах і дисперсологічній класифікації.

Серед закордонних видань можна відзначити Formulaire de Magistrale du Syndicat (FMS, 1992 р) - збірник рецептів лікарських засобів, складений комісією французьких фармацевтів, яка забезпечує його видання і поширення. Цікава структура даного збірника: прописи ліків класифіковані на розділи по лікарських формах, а в кожному розділі прописи лікарських форм класифіковані по захворюваннях. Збірник включає пам'ятку лікарям про правила виписування рецептів з обов'язковим указанням назви збірника.

"Formules Magistrales" (APIC, 1994 р) - виданий асоціацією незалежних фармацевтів із Шарлеруа-Віль. Збірник містить прописи найбільш розповсюджених ліків, що готуються за рецептом, із вказанням їх вартості. Автори звертають увагу лікарів, що прописують ліки, на дози, які можуть бути змінені в кожному конкрет-

ному випадку. Довідник включає відомості про нові правила відпуску лікарських засобів.

Видання офіційних і неофіційних збірників магістральних (екстемпоральних) прописів дає дуже багато як фармацевту, так і лікарям. У таких джерелах можна знайти чимало вдалих комбінацій лікарських засобів, найбільш раціональні технології лікарських форм, і найголовніше - вони дають можливість лікарям зберегти індивідуальний підхід до лікування хворого.

### ***Нормування умов і технологічного процесу виготовлення лікарських препаратів***

Для забезпечення якості ліків на підприємстві-виробнику повинна функціонувати система забезпечення якості, що включає належну виробничу практику і контроль якості.

Належна виробнича практика (GMP) - це звід вимог, правил і норм, що регламентують процес виробництва і контролю якості лікарських засобів.

У стандартах акредитації аптек (наказ № 2 від 12.01.98 р. МОЗ України) передбачений розділ "Належна аптечна практика" (НАП).

Належна аптечна практика - гарант якості лікарського забезпечення. Одним зі складових елементів НАП є дотримання умов і технологічного процесу виробництва екстемпоральних препаратів.

Виготовлення і контроль якості ліків знаходяться у взаємній залежності. Тому основні вимоги до них розглядаються в одному розділі.

Нормування умов виготовлення лікарських препаратів включає:

- дотримання комплексу санітарно-гігієнічних заходів (мікроклімат, освітленість, контамінація повітряного середовища, устаткування та ін.);
- дотримання санітарного режиму, а при виготовленні ряду лікарських форм - умов асептики;
- дотримання правил роботи з отруйними, наркотичними і

прирівняними до них речовинами;

— дотримання техніки безпеки.

Правила, що нормують умови виготовлення лікарських препаратів в аптеках, установлюються відповідними державними органами (наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р).

У процесі виробництва джерелами забруднення лікарських засобів можуть бути домішки, що попадають з апаратури при синтезі, за рахунок недосконалих методів очищення (домішки важких металів, свинцю і, що дуже небезпечно, миш'яку). У вихідній рослинній сировині також присутні домішки мінерального й органічного походження, що в тому чи іншому ступені відображаються на чистоті витяжки. Відповідні домішки в кількостях вище припустимих норм можуть справляти на організм людини токсичну дію або впливати на стабільність лікарських препаратів.

Джерелами мікробного забруднення (мікробіологічної контамінації) нестерильних лікарських препаратів можуть бути: лікарські і допоміжні речовини, пакувальні й закупорювальні матеріали, а також не виключена можливість інфікування лікарських препаратів у процесі виготовлення від працюючого персоналу, з устаткування та ін.

Лікарські препарати найчастіше забруднюються сапрофітами, широко розповсюдженими в навколишньому середовищі: ґрунті, воді, повітрі, на рослинах та ін. На відміну від патогенних мікроорганізмів багато сапрофітів мають великий набір ферментів і здатні розкладати найрізноманітніші речовини. Зокрема, дріжджові і нитчасті гриби здатні руйнувати глікозиди й алкалоїди, кислоту аскорбінову, глюкозу, вітаміни та ін. Багато мікроорганізмів інактивують антибіотики, розщеплюють білки, ліпіди, викликають розкладання галенових препаратів. Мікробному псуванню піддаються основи для мазей, їх компоненти і готові мазі. Так, пеніцилинами, актиноміцетами легко руйнуються парафін, мінеральні олії, вазелін, віск бджолиний та ін. В усіх випадках на інтенсивність руйнування лікарських препаратів впливають такі фактори, як

концентрація лікарських речовин, вологість, навколишня температура, а також природа і ступінь первинного обмінення та ін. Продукти руйнування лікарських речовин можуть також служити живильним середовищем для мікроорганізмів.

Зараз у багатьох країнах, у тому числі й у нашій, через небезпеку мікробної контамінації розроблені тимчасові гранично припустимі норми непатогенних мікроорганізмів у нестерильних лікарських препаратах, що включені в ДФ XI.

Для зберігання високої якості лікарських препаратів, їх фізико-хімічної стабільності й апірогенності аптечні працівники повинні дотримувати вимог інструкції з санітарно-протиепідемічного режиму аптечного виробництва й особистої гігієни співробітників аптек

Інструкція передбачає:

- вимоги до приміщень і оснащення аптек;
- санітарні вимоги до прибирання приміщень, догляду за оснащенням аптек;
- вимоги до особистої гігієни персоналу аптек;
- санітарні вимоги до одержання, транспортування і зберігання води очищеної і води для ін'єкцій;
- санітарні вимоги при виготовленні ліків в асептичних умовах;
- санітарні вимоги при виготовленні нестерильних лікарських форм;
- порядок обробки гумових пробок і миття аптечного посуду.

У нормуванні умов виготовлення не менш важливим фактором є правильне зберігання лікарських засобів і допоміжних матеріалів. В інструкції з організації зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів і виробів медичного призначення передбачені:

- вимоги до пристрою й експлуатації приміщень зберігання;
- загальні вимоги до організації зберігання лікарських засобів;
- вимоги до зберігання лікарських засобів залежно від їх фі-

зичних, фізико - хімічних властивостей і впливу на них факторів зовнішнього середовища.

Нормування технологічного процесу є одним з факторів забезпечення високої якості виготовлюваних лікарських препаратів. Порушення технології може бути причиною недоброякісності лікарських препаратів. Наприклад, при виготовленні настою з трави горицвіту з нормальною біологічною активністю при порушенні температурного режиму можна одержати лікарський препарат зі зниженою чи втраченою біологічною активністю. Тому необхідно контролювати всі стадії виробництва від початкового до кінцевого моменту виконання кожної технологічної операції, послідовність переходу і зв'язок між ними. При цьому визначають основні параметри (швидкість нагрівання чи охолодження, час перемішування, значення рН середовища та ін.). Завершення технологічної операції повинне визначатися встановленим основним технологічним показником. Наприклад, визначеною температурою, значенням рН, дисперсністю суспензії та ін.

У промислових умовах стадії технологічного процесу виробництва нормуються регламентом. Технологічний регламент - це нормативний документ, у якому визначені технологічні методи, технічні засоби, норми і нормативи виробництва лікарського препарату (структура, правила і порядок розробки і твердження регламенту передбачаються ДНД 09-001-98 "Регламенти виробництва лікарських засобів")

В аптечних умовах стадії технологічного процесу нормуються ДФУ, технологічними інструкціями, інформаційними листами, які відповідають наказам МОЗ України.

Першою загальною стадією виготовлення для всіх лікарських форм є підготовчі роботи. Це підготовка приміщення, допоміжних засобів, устаткування, пакувальних матеріалів, лікарських і допоміжних речовин. Після підготовчих робіт послідовно проводять стадії технологічного процесу відповідно до особливості лікарської форми. Наприклад, при виготовленні рідких лікарських

форм необхідно дотримувати визначеного порядку розчинення і змішування лікарських засобів з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей; при виготовленні порошків варто дотримуватись правил змішування, подрібнення, введення барвних речовин та ін.

Нормуються і загальні для всіх лікарських форм завершальні стадії технологічного процесу: пакування й оформлення до відпуску. Усі лікарські препарати упаковують залежно від їх агрегатного стану і призначення пакувальним матеріалом, дозволеним для медичних цілей. Існують єдині правила оформлення ліків, що готуються в аптеках. Усі лікарські препарати оформляють етикетками визначеного розміру і зразка. Залежно від способу застосування, етикетки поділяються на внутрішні, зовнішні, для ін'єкцій, для очних лікарських форм. Етикетки мають різні сигнальні кольори: зелений - для лікарських препаратів, призначуваних всередину; жовтогарячий - для зовнішнього застосування; рожевий - для очних лікарських форм; синій - для ін'єкційних. На всіх етикетках повинні бути такі позначення: емблема медицини, номер аптеки, номер рецепта, прізвище й ініціали хворого; спосіб застосування, дата виготовлення лікарського препарату, підпис особи, що приготувала лікарський препарат, і вартість, а також попереджувальний напис "Берегти від дітей". На етикетках лікарських препаратів, призначених для ін'єкцій, вказується їх склад. Для звертання особливої уваги на призначення лікарського препарату застосовуються попереджувальні написи: "Дитяче", "Серцеве".

### ***Внутрішньоаптечний контроль якості***

Для лікарських препаратів, що готуються індивідуально і залежно від лікарської форми та призначення, використовують етикетки "Порошки", "Мікстура", "Краплі", "Мазь", "Очні краплі", "Очна мазь".

Великий емоційний вплив на хворого має зовнішній вигляд упаковки, її досконалість, чистота, герметичність. Установлено, що

неохайно оформлений і відпущений лікарський препарат, погано закупорений, що протікає і забруднює тару ззовні, може не справити необхідної лікувальної дії, незважаючи на те, що містить усі необхідні лікарські речовини. Упаковка повинна бути носієм наукової, рекламної і естетичної інформації, повинна вписуватися в технологічну схему як один з елементів процесу, інтенсифікуючи або, принаймні, не зменшуючи продуктивності праці.

### ***Види внутрішньоаптечного контролю й основні форми його удосконалення***

#### ***Контроль якості ліків в умовах аптек***

У державному нормуванні виробництва лікарських препаратів велика увага приділяється контролю якості готового продукту.

Якість лікарського засобу - це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів у відповідності з його призначенням і відповідають вимогам, установленим законодавством.

Державний контроль якості лікарських засобів здійснюють органи державного контролю за допомогою офіційних НТД (ДФУ, діючих наказів, інструкцій та ін.).

Контроль якості ліків в умовах аптек передбачає комплекс заходів, що забезпечують виготовлення лікарських препаратів належної якості. До них належать:

- дотримання санітарних норм і правил, санітарно-гігієнічного і проти-епідемічного режимів, правил асептики виготовлення ліків, фармацевтичного порядку відповідно до діючих нормативно-методичних документів і наказів;
- забезпечення термінів і умов зберігання в аптеці лікарських засобів відповідно до фізико-хімічних властивостей і вимог Державної фармакопеї, діючих наказів та інструкцій;



- ретельний перегляд рецептів, що надходять в аптеку, і вимог лікувально-профілактичних установ з метою перевірки правильності їх виписування, сумісності ліків, що входять до складу лікарських засобів; відповідності прописаних доз віку хворого;
- дотримання технології виготовлення лікарських засобів відповідно до вимог

Державної фармакопеї, діючих наказів та інструкцій.

Якість і ефективність санітарно-протиепідемічного режиму в аптеках визначається результатами бактеріологічного контролю. Об'єктами бактеріологічного контролю в аптеках є: вода очищена і вода для ін'єкцій, лікарські засоби, аптечний посуд, пробки та інші допоміжні матеріали, інвентар, оснащення; руки й одяг персоналу; повітряне середовище.

Бактеріологічний контроль здійснюють бактеріологічні відділи обласних (міських) державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів, лікарі-бактеріологи аптек, бактеріологічні лабораторії лікувально-профілактичних установ, а також санітарно-епідеміологічні станції в порядку державного нагляду.

Бактеріологічний контроль в аптеках проводиться згідно з нормативними документами органів державного санітарного нагляду.

Кратність обстежень аптек з одночасним відбором проб на бактеріологічний контроль повинна бути не менше двох разів у квартал.

### ***Види внутріаптечного контролю***

Якість лікарських засобів, що готуються в аптеках за рецептами чи на вимогу лікувально-профілактичних установ (а також внутріаптечна заготівля, фасовка, концентрати і напівфабрикати) визначається результатами внутріаптечного контролю:

- письмового
- опитувального

- органолептичного
- фізичного
- хімічного
- контролю при відпуску

Проведення внутріаптечного контролю покладається на завідувача аптеки, його заступників, провізора-аналітика і провізора-технолога.

1. Письмовий контроль: здійснюється фармацевтом і провізором-технологом при виготовленні лікарських препаратів за індивідуальними прописами і вимогами лікувально-профілактичних установ шляхом заповнення по пам'яті паспорта письмового контролю (ППК). Паспорт заповнюється негайно після виготовлення лікарського препарату відповідно до технології. У паспорті вказується: дата, номер рецепта (вимоги), узяті лікарські засоби (латинською мовою) і їх кількість, число доз, ставляться підписи осіб, які виготовили, розфасували і перевірили лікарський препарат. У випадку виготовлення лікарського препарату практикантом ставляться підписи практиканта й особи, відповідальної за виробничу практику.

На лікарські препарати, що містять отруйні, наркотичні речовини, у верхній частині паспорта ставиться буква "А", а на лікарські форми для дітей - буква "Д".

Всі розрахунки проводяться до виготовлення лікарського препарату і записуються на зворотній стороні паспорта.

При використанні напівфабрикатів і концентратів вказується їх концентрація й узяті кількості.

При виготовленні порошків, супозиторіїв і пігулок вказується маса окремих доз і їх кількість. Величина пілюльної чи супозиторної маси, кількість ізотонуючої і стабілізуючої речовин, що додаються в очні краплі і розчини для ін'єкцій, вказуються як у паспортах, так і на зворотній стороні рецептів. У паспорті вказуються використані при розрахунках коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'є-

му водяних розчинів при розчиненні лікарських речовин, формули розрахунку.

Приготовлені лікарські препарати, рецепти і заповнені ППК передаються на перевірку технологу чи особі, що виконує його функції. Контроль полягає в перевірці відповідності записів у ППК пропису в рецепті, правильності зроблених розрахунків. Якщо лікарський препарат перевірений провізором-аналітиком повним хімічним контролем, на паспорті ставиться номер аналізу і підпис провізора-аналітика.

Коли лікарський препарат виготовляється і відпускається тією самою особою, ведення ППК також обов'язкове. При виготовленні розчинів для ін'єкцій усі записи ведуться в спеціальному журналі. ППК зберігаються в аптеці протягом одного місяця.

2. Опитувальний контроль: здійснюється провізором-технологом і застосовується вибірково. Після виготовлення фармацевтом не більше 5 лікарських препаратів провізор-технолог називає перший інгредієнт, що входить у лікарський препарат, а в складних лікарських препаратах вказує його кількість, після чого фармацевт зобов'язаний назвати всі узяті ним інгредієнти і їх кількість.

3. Органолептичний контроль: здійснюється аналітиком чи провізором-технологом і полягає в перевірці:

- зовнішнього вигляду лікарської форми
- кольору
- смаку
- запаху
- однорідності змішування
- відсутності механічних включень у рідких лікарських формах

Однорідність змішування порошків, мазей, пігулок, супозиторіїв перевіряється до поділу маси на дози. Перевірка здійснюється вибірково в кожного фармацевта протягом робочого дня (але не менше 3-х лікарських форм у день).

На смак перевіряються лікарські форми для внутрішнього вжи-

вання вибірково й у випадках сумніву в якості приготовленої лікарської форми. Особлива увага звертається на лікарські препарати для дітей. Результати органолептичного контролю лікарських форм реєструються в журналі.

4. Фізичний контроль здійснюється аналітиком або провізором-технологом і

полягає в перевірці загальної маси чи об'єму лікарської форми, кількості і маси окремих доз, що входять у дану лікарську форму (але не менше 3-х доз), контролюється також якість закупорювання. Фізичному контролю піддаються:

кожна серія фасовки і внутріаптечної заготівлі (від 3 до 5 одиниць зразків з

- кожної серії чи заготівлі;
- вибірково лікарські форми, приготовлені за індивідуальними рецептами за день (але не менше 3% від загальної кількості);
- лікарські форми, що вимагають стерилізації, після розфасовки до їх стерилізації.

5. Хімічний контроль здійснюється провізором-аналітиком (якісний і кількісний) і провізором-технологом (вибірково - якісний) і полягає у визначенні відповідності і кількісного вмісту лікарських речовин, що входять до складу лікарської форми.

Якісному аналізу піддаються: вода очищена, вода для ін'єкцій, усі лікарські засоби, що надходять зі складу, розчини-концентрати, напівфабрикати,

фасовка; вибірково усі види лікарських форм, приготовлених за рецептами (вимогами).

Повному хімічному аналізу піддаються:

- усі розчини для ін'єкцій до і після стерилізації
- очні краплі і мазі, що містять наркотичні й отруйні речовини
- усі лікарські форми для новонароджених дітей
- розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього вжи-

- вання), атропіну сульфату, ртуті дихлориду і срібла нітрату
- усі концентрати, напівфабрикати і внутріаптечна заготівля
- стабілізатори, застосовувані при виготовленні розчинів для ін'єкцій і очних крапель
- концентрація етилового спирту
- вибірково - усі види лікарських форм (але не менше восьми, приготовлених за зміну)

Особлива увага звертається на контроль дитячих лікарських форм, очних і таких, що містять наркотичні й отруйні речовини.

**6.** Контроль при відпуску здійснюється провізором-технологом. Контролю піддаються всі приготовлені в аптеці лікарські форми.

Перевіряється:

Упаковка (повинна відповідати масі (об'єму) і виду лікарської форми, а також властивостям вхідних інгредієнтів), оформлення (повинне відповідати вимогам діючих нормативних актів);

- відповідність зазначених у рецепті доз лікарських засобів списків А і Б віку хворого;
- відповідність номера на рецепті і номера на етикетці, відповідність копій рецептів прописам рецептів.

*Таким чином, система контролю якості лікарських препаратів передбачає як спостереження за виготовленням лікарських препаратів на всіх стадіях технології, так і контроль готової продукції.*

### **Обов'язки аналітика аптеки**

Повний хімічний аналіз екстемпоральної продукції і внутріаптечних заготівель здійснює аналітик аптеки.

Крім цього, в обов'язку аналітика входять:

- контроль виконання правил внутріаптечного контролю (якісний і кількісний
- аналіз різних медикаментів, достовірний запис аналізів та ін.);

- контроль виконання правил збереження ліків в аптеці;
- фіксування неправильно виготовлених медикаментів у книзі обліку, доповіді
- про допущені помилки при готуванні лікарських препаратів на нарадах;
- контроль виконання правил дезінфекції і миття аптечного посуду;
- перевірка якості нестійких і швидкопсувних лікарських засобів (нашатирно-
- анісові краплі, розчину йоду, вапняної води та ін);
- контроль стану бюреточної системи і піпеток (зборки, чистоти);
- контроль готування стерилізованих розчинів, настоїв, відварів та ін;
- щомісячний звіт про свою роботу загальноприйнятої форми в двох

екземплярах, один із яких віддається керуючому аптекою, а іншої відправляється в контрольно-аналітичну лабораторію.

Аналітик у своїй роботі орієнтується на методичні розробки контрольно-аналітичних лабораторій і дотримується адміністративної субординації стосовно керуючого аптекою.

*З метою оцінки якості медикаментів використовуються два терміни: “задовольняє” і “не задовольняє” розпорядженням Державної фармакології і вимогам ГАПУ (Головного аптечного керування) Міністерства охорони здоров'я України.*

### ***Особливості контролю якості окремих лікарських форм в аптечній технології***

#### ***Лікарські засоби для парентерального застосування***

*До лікарських засобів для парентерального застосування відносяться стерильні водні і неводні розчини, суспензії, емульсії і сухі тверді речовини (порошки, пористі маси, таблетки), що розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед введенням.*

Розчини для парентерального застосування обсягом 100 мл і більш відносяться до інфузійних.

Лікарські засоби для парентерального застосування готують в умовах, що максимально запобігають забруднення готового продукту мікроорганізмами і сторонніми речовинами.

Для готування лікарських засобів для парентерального застосування використовують лікарські, допоміжні речовини і розчинники, дозволені до медичного застосування.

Лікарські засоби для парентерального застосування повинні бути стерильними, практично вільними від видимих механічних включень, витримувати випробування на пірогенність і токсичність відповідно до вимог окремих статей. Ін'єкційні розчини можуть бути ізотонічними, ізогідричними і ізоіонічними відповідно до вимог окремих статей.

Кількість допоміжних речовин, що додаються, якщо немає інших вказівок у окремих статтях, не повинна перевищувати наступних концентрацій: для речовин, подібних хлорбутанолу, крезолу, фенолу, - до 0,5%; сірчистого ангідриду чи еквівалентних кількостей сульфіту, чи бісульфіту метабісульфіту чи калію натрію - до 0,2%. Консерванти застосовують у багатодозових лікарських засобах для парентерального застосування, а також в однодозових препаратах відповідно до вимог окремих статей.

Лікарські засоби для внутріпорожнинних, внутрісерцевих, внутріючних чи інших ін'єкцій, що мають доступ до спинномозкової рідини, а також при разовій дозі, що перевищує 15 мл, не повинні містити консервантів.

*Тара та закупорювальні засоби* повинні забезпечувати герметичність, бути індиферентними до вмісту, зберігати його стабільність при стерилізації, збереженні і транспортуванні. Марки скла й інших закупорювальних засобів (гуми, пластмаси) повинні бути зазначені в окремих статтях. Тару виготовляють з матеріалів, що не заважає візуальному контролю вмісту. Матеріал пробки повинний бути досить міцним і еластичним, щоб забезпечувати забір вміс-

ту без видалення пробки і відділення її часток та герметизацію склянки після видалення голки.

**Прозорість.** Розчини повинні бути прозорими, порівняно з водою для ін'єкцій чи відповідним розчинником, якщо немає інших вказівок у окремих статтях.

**Забарвлення.** Забарвлення лікарських засобів для парентерального застосування визначають шляхом порівняння з еталонами кольоровості у відповідності зі статтю "Визначення забарвлення рідин" чи вказівками окремих статей.

Об'єм **ін'єкційних розчинів у склянках.** У склянках місткістю до 50 мл наповнення перевіряють каліброваним шприцом, у склянках місткістю 50 мл і більш - каліброваним циліндром при температурі  $(20 \pm 2)$  °C.

Об'єм розчину, набраного зі склянки шприцом, після витиснення повітря і заповнення голки чи після виливання в циліндр не повинен бути менше номінального.

Лікарські засоби для парентерального застосування піддають стерилізації відповідно до вимог статті "Стерилізація" і вказівками окремих статей.

**Стерильність** визначають відповідно до статті "Випробування на стерильність".

**Токсичність** перевіряють у відповідності зі статтю "Випробування на токсичність» відповідно до вимог і тест-дозам, зазначеним у окремих статтях.

**Пірогенність** перевіряють у відповідності зі статтю "Випробування на пірогенність» і відповідно до тест-доз, зазначеним у окремих статтях.

Випробуванню підлягають усі лікарські засоби для парентерального застосування при обсязі одноразової дози 10 мл і більш, а також при меншій дозі, якщо є вказівка в окремій статті.

Випробування на механічні включення лікарських засобів для парентерального застосування проводять за відповідними інструкціями, затвердженим Міністерством охорони здоров'я.



Визначення середньої маси сухих лікарських засобів для парентерального застосування проводять шляхом зважування порізно 20 попередньо розкритих склянок з точністю до 0,001 г. Видаляють вміст промиванням водою чи відповідним розчинником і сушать при температурі 100-105 °С протягом однієї години. Склянку й закупорювальні засоби знову зважують. Розраховують середню масу 20 склянок і масу вмісту кожної склянки.

Відхилення маси вмісту однієї склянки від середньої маси, зазначеної в розділі "Склад на одну упаковку", не повинне перевищувати  $\pm 15\%$ . Якщо в двох склянках відхилення перевищує припустиме, визначення повторюють ще в 40 склянках. Відхилення середньої маси вмісту склянок не повинне перевищувати  $\pm 5\%$  від зазначеного в окремих статтях номінальної кількості.

Для стерильних сухих лікарських засобів для ін'єкцій і суспензій при масі вмісту склянки 0,05 г і менше проводять випробування однорідності дозування. Випробуванню піддають вміст 10 склянок нарізно за методиками кількісного визначення, зазначеними у окремих статтях. Вміст діючого речовини не повинний відхилитися від номінального більш ніж на  $\pm 15\%$ . Якщо не більш ніж в одній склянці відхилення перевищує  $\pm 15\%$ , але не більш  $\pm 25\%$ , проводять додаткові випробування у 20 склянках. Відхилення вмісту діючих речовини більш  $\pm 15\%$  не повинно бути в жодній з 20 склянок.

Суспензії для парентерального застосування після струшування не повинні розшаровуватися протягом не менш 5 хвилин, якщо в окремих статтях немає інших вказівок. Суспензія повинна вільно проходити в шприц через голку № 0840, якщо немає інших вказівок у окремих статтях. Суспензії не вводять у кровоносні і лімфатичні склянки і спинномозковий канал; емульсії не вводять у спинномозковий канал.

Маркування. На кожній ампулі (склянці) указують назву лікарського засобу, його концентрацію, активність, чи обсяг маси, номер серії.

Збереження. В упаковці, що забезпечує стабільність препарату

протягом зазначеного в окремих статтях терміну придатності.

### **Капсули**

**Капсули** - дозована лікарська форма, що складається з лікарського засобу, укладеного в оболонку. Капсули призначені для прийому усередину, а також для ректального і вагінального способів введення.

Розрізняють два типи капсул: тверді, із кришечками (Capsulae durae operculatae) і м'які, з цільною оболонкою (Capsulae molles). Капсули повинні мати гладку поверхню без ушкоджень і видимих повітряних і механічних включень.

**Визначення середньої маси.** Для визначення середньої маси зважують разом 20 нерозкритих капсул і визначають середню масу капсули. Потім зважують, кожну капсулу окремо і порівнюють із середньою масою капсули. Відхилення маси кожної капсули не повинне перевищувати  $\pm 10\%$  від середньої маси. Потім обережно розкривають ті ж 20 капсул, видаляють як можна повніше вміст і зважують кожну оболонку. Для м'яких капсул з рідким чи пасто-подібним вмістом оболонку перед зважуванням промивають ефіром чи іншим придатним розчинником з наступним видаленням розчинника на повітрі. Визначають середню масу вмісту капсули. Якщо немає інших вказівок у окремих статтях, відхилення маси вмісту кожної капсули від середньої маси не повинне перевищувати  $\pm 10\%$ , за винятком двох капсул, у яких допускається відхилення до  $\pm 25\%$ .

Якщо більш 2 капсул, але не більш 6 мають відхилення від середньої маси в межах від 10 до 25%, то визначають вміст кожної капсули і середню масу вмісту 60 капсул, взявши 40 капсул додатково. Не більш шести капсул з 60 можуть мати відхилення від середньої маси більш  $\pm 10\%$  і не повинно бути ні однієї капсули, що має відхилення в масі вмісту більш  $\pm 25\%$ . Вміст 20 чи 60 капсул використовують для кількісного визначення лікарських речовин і

інших показників, наведених у окремих статтях.

**Ступінь розкладання та розчинність.** Капсули, призначені для внутрішнього застосування, повинні розпадатися чи розчинятися в шлунково-кишковому тракті. Якщо в окремих статтях немає інших вказівок, капсули повинні розпадатися протягом не більш 20 хв.

**Зберігання.** В упаковці, що забезпечує стабільність протягом установленого терміну придатності і, якщо необхідно, у прохолодному місці.

## **Мазі**

**Мазі** - м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру, рани чи слизові оболонки. Мазі складаються з основи і лікарських речовин рівномірно в ній розподілених.

За типом дисперсних систем розрізняють мазі гомогенні (сплави, розчини), суспензійні, емульсійні і комбіновані, а залежно від консистентних властивостей - власне мазі, пасти, креми, гелі та лініменти.

Для готування мазей використовують дозволені до медичного застосування основи: ліпофільні - вуглеводневі (вазелін, сплави вуглеводнів), жирові (природні, гідрогенізовані жири та їхній сплав з рослинними оліями, силіконові та ін.); гідрофільні - гелі високомолекулярних вуглеводів і білків (ефіри целюлози, крохмалю, желатину, агару), гелі неорганічних речовин (бентоніту), гелі синтетичних високомолекулярних сполук (поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, поліакриламід) та ін.; гідрофільно-ліпофільні - безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами (сплав вазеліну з ланоліном чи з іншими емульгаторами), емульсійні основи типу вода / олія (сплав вазеліну з водяним ланоліном, консистентна емульсія вода / вазелін та ін.) і олія / вода (у якості емульгаторів використовують натрієві, калієві, триетаноламінні солі жирних кислот, твін-80) та ін.

У мазі можуть бути введені консерванти, поверхнево-активні речовини й інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

Метод визначення розміру часток лікарських речовин у мазах. Розмір часток лікарських речовин у мазах визначають на біологічному мікроскопі, з окулярним мікрометром МОВ-1 при збільшенні окуляра 15X та об'єктива 8X. Ціну поділки окулярного мікрометра перевіряють, по об'єкті-мікрометрі для минаючого світла (ОМП). Пробу мазі відбирають як зазначено в статті "Добір проб лікарських засобів", і вона повинна складати не менше 5 г. Якщо концентрація лікарських речовин у мазах перевищує 10%, то їх розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10% і перемішують. При доборі проб варто уникати подрібнювань часток.

Із середньої проби мазі беруть наважку 0,05 г і поміщають на необроблену сторону предметного скла. Інша сторона предметного скла оброблена в такий спосіб: на середині його алмазом чи яким-небудь іншим абразивним матеріалом наносять квадрат зі стороною близько 15 мм і діагоналями. Лінії позначають за допомогою олівця по склу. Предметне скло поміщають на водяну баню до розплавлення основи, додають краплю 0,1% розчину судану III для жирових, вуглеводневих, емульсійних основ типу вода / олія чи 0,15% розчину метиленового синього для гідрофільних і емульсійних основ типу олія / вода і перемішують. Пробу накривають покривним склом (24 x 24 мм), фіксують його шляхом слабкого натискання і переглядають у 4 полях зору сегментів, утворених діагоналями квадрата. Для аналізу одного препарату проводять 5 визначень середньої проби. У полі зору мікроскопа повинні бути відсутні частки, розмір яких перевищує норми, зазначені в окремих статтях.

## ***Настойки***

***Настойки*** являють собою забарвлені рідкі спиртові, чи вод-

но-спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, одержані без нагрівання і видалення екстрагента. Ступінь подрібнення лікарської рослинної сировини повинен бути зазначений в окремих статтях.

Для одержання настоек можуть бути використані різні способи: мацерація (настоювання), дробова мацерація, мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента, вихрова екстракція, перколяція (витиснення) та ін.

**Методи випробування.** У настоянках визначають: вміст діючих речовин за методиками, зазначеними у окремих статтях; вміст спирту чи густину, сухий залишок і важкі метали.

**Визначення сухого залишку.** 5 мл настойки поміщають у зважений бюкс, випарюють на водяній бані до висихання і сушать дві години при  $102,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ , потім охолоджують у ексикаторі 30 хв. і зважують.

Визначення важких металів. 5 мл настойки випарюють до висихання, додають 1 мл концентрованої сірчаної кислоти, обережно спалюють і прожарюють. Отриманий залишок обробляють при нагріванні 5 мл насиченого розчину амонію ацетату, фільтрують через беззольний фільтр, промивають 5 мл води і доводять фільтрат водою до обсягу 100 мл; 10 мл отриманого розчину повинні витримувати випробування на важкі метали (не більш 0,001%).

**Зберігання.** В упаковці, що забезпечує стабільність препарату протягом зазначеного терміну придатності, у прохолодному, захищеному від світла місці. У процесі зберігання настоек можливе випадіння осаду.

## **Порошки**

**Порошки** - тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одного чи кількох подрібнених речовин і що має властивість сипкості.

Розрізняють порошки: прості, що складаються з однієї речови-

ни; складні, що складаються з двох і більше інгредієнтів; розділені на окремі дози і нерозділені.

Порошки повинні бути однорідними при розгляді неозброєним оком і мати розмір часток не більш 0,160 мм, якщо немає інших вказівок у окремих статтях.

Відхилення, припустимі в масі дозованих порошків:

До 0,10 г -  $\pm 15\%$

0,11 - 0,30 г -  $\pm 10\%$

0,31 - 1,00 г -  $\pm 5\%$

Понад 1,00 г -  $\pm 3\%$

**Зберігання.** В упаковці, що оберігає від зовнішніх впливів і забезпечує стабільність препарату протягом зазначеного терміну придатності, у сухому і, якщо необхідно, прохолодному, захищеному від світла місці.

### ***Супозиторії***

***Супозиторії*** - тверді при кімнатній температурі і плавляться чи розчиняються при температурі тіла дозовані лікарські форми. Супозиторії застосовують для введення в порожнину тіла.

Розрізняють супозиторії ректальні (свічки) - *Suppositoria rectalia*; вагінальні - *Suppositoria vaginalia* і палички - *bacilli*.

Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним чи кінцем іншу форму з максимальним діаметром 1,5 см. Маса одного супозиторія повинна знаходитися в межах від 1 до 4 г. Якщо маса не зазначена, то супозиторії виготовляється масою 3 г. Маса супозиторія для дітей повинна бути від 0,5 до 1,5 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (кульки) - *globuli*; яйцеподібними (овули) - *ovula* чи у виді плоского тіла з закругленим кінцем (песарії) - *pessararia*. Маса їх повинна знаходитися в межах від 1,5 до 6 г. Якщо маса не зазначена, то вагінальні супозиторії виготовляють масою не менш 4 г.

Палички мають форму циліндра з загостреним кінцем і діаме-

тром не більш 1 см. Маса палички повинна бути від 0,5 до 1 г.

Супозиторії готують виливанням розплавленої маси у форми, викочуванням чи пресуванням на спеціальному устаткуванні. Як сполучну речовину при виготовленні супозиторіїв методом викочування застосовують ланолін безводний.

Супозиторії повинні мати однорідну масу, однакову форму і мати твердість, що забезпечує зручність застосування. Однорідність визначають візуально на подовжньому зрізі за відсутністю вкраплень. На зрізі допускається наявність повітряного стрижня чи воронкоподібного поглиблення.

Середню масу визначають зважуванням 20 супозиторіїв з точністю до 0,01 г. Відхилення в масі супозиторіїв не повинне перевищувати  $\pm 5\%$  і тільки два супозиторія можуть мати відхилення  $\pm 7,5\%$ .

Для супозиторіїв, виготовлених на ліпофільних основах, визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати  $37^{\circ}\text{C}$ , якщо немає інших вказівок у окремих статтях. Якщо визначення температури плавлення складне, то визначають час повної деформації. Час повної деформації повинний бути не більше 15 хв, якщо немає інших вказівок у окремих статтях.

Для супозиторіїв, виготовлених на гідрофільних основах, визначають час розчинення. Для цього один супозиторій поміщують на дно склянки місткістю 100 мл, що містить 50 мл води з температурою  $(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$ . Склянку через кожні 5 хв збовтують таким чином, щоб рідина і проба отримали обертальний рух. Супозиторії повинні розчинитися протягом 1 год., якщо немає інших вказівок у окремих статтях.

Визначення кількісного змісту й однорідність дозування діючих речовин повинні бути зазначені в окремих статтях.

**Упаковка.** Супозиторії запаковують у контурне упакування з полімерних матеріалів, комбінованих матеріалів з алюмінієвою фольгою й інші пакувальні матеріали, дозволені для медичного застосування. На упакуваннях супозиторіїв, виготовлених на поліетиленоксидних основах, повинна міститися вказівка про необхід-

ність зволоження супозиторіїв перед введенням у порожнину тіла.

**Зберігання.** У сухому прохолодному місці, якщо немає інших вказівок у приватних статтях.

### **Суспензії**

**Суспензії** - рідка лікарська форма, що містить як дисперсну фазу одне чи кілька подрібнених порошкоподібних лікарських речовин, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі.

Розрізняють суспензії для внутрішнього, зовнішнього і парентерального застосування. Суспензії для парентерального застосування вводять тільки внутрішньом'язево. Вони повинні відповідати статті "Ін'єкції", якщо немає інших вказівок у окремих статтях.

Суспензії можуть бути готовими до застосування, а також у виді порошків чи гранул для суспензій, до яких перед застосуванням додають воду чи іншу придатну рідину; кількість чи води іншої рідини повинне бути зазначене в окремих статтях.

У якості допоміжних використовують речовини, що збільшують в'язкість дисперсійного середовища, поверхнево-активні і буферні речовини, коригенти, консерванти, антиокислювачі, барвники та інші, дозволені до медичного застосування. Перелік допоміжних речовин повинен бути зазначений в окремих статтях. Не допускається виготовлення суспензій, що містять отруйні речовини.

Відхилення в змісті діючих речовин у 1 г (мл) суспензії не повинне перевищувати  $\pm 10\%$ . Перед вживанням суспензії збовтують протягом 1-2 хв, при цьому повинне спостерігатися рівномірний розподіл часток твердої фази в рідкому дисперсійному середовищі. Час седиментаційної стійкості суспензії чи розмір часток твердої фази повинні бути зазначені в окремих статтях.

**Маркування.** Для суспензій, отриманих з порошків чи гранул, повинні бути зазначені умови і час збереження після додатка води. Усі види суспензій повинні мати вказівку: "Перед вживанням збовтувати".

**Упаковка.** З відповідним дозуючим пристроєм.



Зберігання. В упаковці, що забезпечує стабільність при збереженні і транспортуванні і, якщо необхідно, у прохолодному місці.

### **Екстракти**

**Екстракти** являють собою концентровані витяги з лікарської рослинної сировини. Розрізняють рідкі екстракти (*Extracta fluida*); густі екстракти (*Extracta spissa*) - в'язкі маси зі вмістом вологи не більш 25%; сухі екстракти (*Extracta sicca*) - сипучі маси зі вмістом вологи не більш 5%. Ступінь подрібнення лікарської рослинної сировини повинна бути зазначена в окремих статтях.

Для одержання екстрактів можуть бути використані різні способи: мацерація (настоювання), перколяція (витиснення), реперколяція, протиточна і циркуляційна екстракція та ін.

Для екстрагування лікарської рослинної сировини застосовують воду, етиловий спирт різної концентрації й інші екстрагенти, іноді з додаванням кислот, лугів, гліцерину, хлороформу та ін.

**Методи випробування.** Визначають вміст діючих речовин за методиками, зазначеними в окремих статтях, і важкі метали. Крім того, у рідких екстрактах визначають вміст спирту чи густину і сухий залишок. У густих і сухих екстрактах визначають вміст вологи.

**Визначення важких металів.** До 1 мл рідкого екстракту чи 1 г густого чи сухого екстракту додають 1 мл концентрованої сірчаної кислоти, обережно спалюють і прожарюють. Отриманий залишок обробляють при нагріванні 5 мл насиченого розчину амонію ацетату. Фільтрують через беззольний фільтр, промивають 5 мл води і доводять обсяг фільтрату до 200 мл. 10 мл отриманого розчину повинні витримувати випробування на важкі метали (не більш 0,01% у препараті).

**Визначення сухого залишку.** 5 мл рідкого екстракту поміщають у зважений бюкс, випарюють на водяній бані і сушать 3 години при  $(102,5 \pm 2,5)$  °С, потім охолоджують у ексикаторі 30 хв і зважують.

**Визначення вологи.** Близько 0,5 г препарату (точна наважка) су-

шать у сушильній шафі при (102,5+2,5) °С протягом 5 годин, потім охолоджують у ексикаторі 30 хв і зважують.

**Зберігання.** В упаковці, що забезпечує стабільність препарату протягом зазначеного терміну придатності, і, якщо необхідно, у прохолодному, захищеному від світла місці. У процесі зберігання рідких екстрактів можливе випадання опадів.

## **ЕКСПРЕС-АНАЛІЗ ЛІКІВ**

Експрес-аналіз ліків — метод, який базується на використанні простих методик аналізу при мінімальній затраті речовини, яка аналізується, реактивів та часу проведення аналізу. Дає можливість проводити аналіз без вилучення виготовлених ліків. Експрес-аналіз поділяється на якісний та кількісний.

**Якісний експрес-аналіз** в умовах аптеки здійснюють хімічними, фізичними або фізико-хімічними методами (флуориметрія, хроматографія та ін.). Його виконують без попереднього виділення лікарських речовин, якщо інгредієнти не заважають ідентифікації одного в присутності інших. Для проведення якісного експрес-аналізу використовують кольорові або осадові хімічні реакції на відповідні катіони, аніони або функціональні групи органічних речовин.

Експрес-аналіз виконують крапельним методом, при якому їх витрачається від 0,001 до 0,01 г за масою або 1–5 крапель за об'ємом. Кольорові реакції виконують на фільтрувальному папері або у порцелянових чашках, а осадові — на предметному склі. Чутливість реакцій, які виконуються на фільтрувальному папері, підвищується за допомогою таких фізичних явищ, як поверхневий натяг, капілярність, адсорбція, дифузія. Так, напр., різні речовини з одним і тим самим реактивом за рахунок різниці у швидкості дифузії утворюють на папері забарвлені кільця, які відрізняються за кольором і розташовуються на різній відстані від центру.

Вибірковість кольорових реакцій можна підвищити обробкою

фільтрувального паперу парами летких речовин. Якщо не можна виконати експрес-аналіз без розділення компонентів, то інгредієнти попередньо розділяють, виходячи з їх розчинності у воді та органічних розчинниках. Додавання розчинів кислот, лугів та буферних розчинів дозволяє послідовно вилучати з суміші речовини, які відрізняються за кислотно-основними властивостями. Вилучені лікарські речовини ідентифікують за допомогою специфічних реакцій.

**Кількісний експрес-аналіз** виконують титриметричними або фізико-хімічними методами. Титриметричний експрес-аналіз відрізняється від макрометоду витратами ЛП, які аналізуються (0,05–0,1 г за масою або 1–3 мл за об'ємом, що дозволяє контролювати якість тих ліків, які відпускаються хворому. Переважно використовують методи прямого визначення одного інгредієнта в присутності інших без попередньої екстракції, випаровування, фільтрування. У разі потреби інгредієнти розділяють загальноприйнятими способами. Наважку порошку або об'єм ЛП (розчини, очні краплі та ін.) беруть з таким розрахунком, щоб на аналіз витратити до 2 мл титрованого розчину.

Кількісний експрес-аналіз проводять також із використанням рефрактометрії, флуориметрії, фотоколориметрії тощо.

## **7.1 Кількісний експрес-аналіз екстемпоральних лікарських форм**

Поряд з офіційними методами аналізу лікарських засобів, які регламентуються Фармакопеею і яким на підставі програми надається достатня кількість часу, особливого значення набуває засвоєння студентами методів аналізу лікарських засобів, що виготовляються в аптеках за рецептами та вимогами лікувально-профілактичних установ.

Необхідність внутрішньоаптечного контролю зумовлена високими вимогами до якості лікарських форм, що виготовляються в

аптеках. Оскільки виготовлення ліків в аптеках проводиться за короткий проміжок часу, оцінку їх якості здійснюють експрес-методами. Основні вимоги до експрес-аналізу – це витрати мінімальної кількості лікарської форми, простота і швидкість виконання, достатня точність і можливість проведення аналізу без вилучення приготовлених ліків.

В теперішній час в аптеках широко використовуються різні методи і якісного і кількісного експрес-аналізу. Для цього використовують різні хімічні і фізико-хімічні методи.

При дослідженні багатокомпонентної суміші потрібно враховувати фізичні та хімічні властивості усіх інгредієнтів, які входять до її складу. Через це є два методологічних підходи до аналізу інгредієнтів багатокомпонентних лікарських сумішей:

1. якщо лікарські речовини, які входять до складу суміші, мають подібні фізичні та хімічні властивості (кисотно-основні, окисно-відновні та ін.), потрібно розділити суміш на складові компоненти в нейтральному, кислому або лужному середовищі (класичний аналітичний метод);

2. якщо лікарські речовини, які входять до складу суміші, не мають подібних фізичних і хімічних властивостей, можливий їх аналіз без попереднього розділення суміші на складові компоненти.

Для розділення суміші на окремі компоненти використовують кілька принципових схем, які базуються на різних кислотно-основних властивостях речовин, а також на різній розчинності їх у воді та органічних розчинниках.

Надається перевага аналізу суміші без розділення на складові інгредієнти, оскільки при цьому зменшуються витрати аналізованих речовин, зменшується, число операцій, час аналізу і витрати реагентів.

Кількісний експрес-аналіз може бути виконаний титриметричними (ацидиметрія, алкаліметрія, йодометрія, броматометрія, йодатометрія, аргентометрія, меркуриметрія, комплек-

соно- метрія, нітриметрія) або фізико-хімічними методами (рефрактометрія, спектрофотометрія в УФ- і видимій області).

Титриметричний експрес-аналіз відрізняється від макрометодів меншими витратами аналізованих лікарських форм (0,05–0,1 г порошку або 1–3 мл розчину). Це дозволяє аналізувати лікарську форму без вилучення, тобто контролювати якість тих ліків, які відпускаються хворому.

При кількісному аналізі потрібно не тільки вибрати найточніший і найзручніший метод, виходячи з індивідуальних властивостей аналізованої речовини, але й врахувати вид лікарської форми, встановити, чи не заважають супутні інгредієнти, врахувати реакцію середовища, наявність електролітів, речовин, які аналізуються аналогічно, та ін. Тому особливе значення при аналізі сумішей має знання альтернативних варіантів визначення різними титриметричними методами, особливостей взаємодії індикаторів, титрованих розчинів тощо.

Для самостійного складання схеми кількісного аналізу, а також для забезпечення точності визначення і економії витрат реактивів провізору-аналітику потрібно вміти проводити попередні розрахунки маси (об'єму) лікарської форми, потрібні для аналізу, величини розведення, титру, коефіцієнтів перерахунку, теоретичного об'єму титранту, оцінювати результати аналізу і робити висновки. Розглядаючи теоретичний матеріал, що стосується контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, методів та методик якісного і кількісного експрес-аналізу лікарських речовин та екстемпоральних лікарських форм, студенти набувають знань, які необхідні у подальшій професійній діяльності.

# ПРИКЛАДИ МЕТОДИК ВИКОНАННЯ ПРАКТИЧНИХ РОБІТ

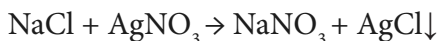
## КІЛЬКІСНИЙ ЕКСПРЕС-АНАЛІЗ

**Пропис 1.** Натрію хлориду 0,2  
Натрію гідрокарбонату  
Натрію тетраборату по 0,4  
Води очищеної до 40,0 мл.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ.

**Натрію хлорид. Аргентометрія за методом Фаянса.**

До 1,0 мл лікарської форми додають 3-4 краплі розчину **бромфенолового синього** і краплями кислоти **ацетатну розведену Р** – до тих пір, поки не перестануть виділятися бульбашки газу  $\text{CO}_2$  і до появи зелено-жовтого забарвлення. Титрують 0,1 М **розчином аргентум нітрату** до синьо-фіолетового забарвлення.



$$s=1$$

1 мл 0,1 М **розчину аргентум нітрату** відповідає 0,005844 г NaCl.

$$X_{\text{NaCl}, \text{г}} = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{NaCl}} \cdot 40,}{1,0}$$

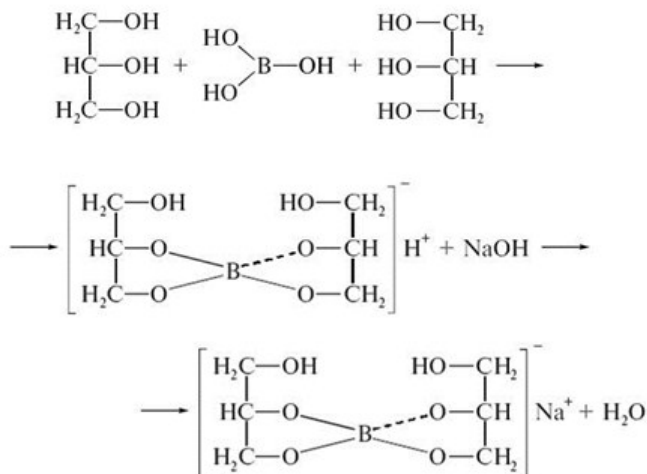
**Натрію тетраборат і натрію гідрокарбонат.**

До 1,0 мл лікарської форми додають 3 мл **свіжокип'яченої охолодженої води Р**, 2-3 краплі **метилового оранжевого** і титрують 0,1 М **розчином кислоти хлоридної** до появи рожевого забарвлення.



Відтитрований розчин нагрівають до кипіння (для видалення вуглекислоти), охолоджують, додають 2 мл **нейтралізованого за**

фенолфталеїном гліцерину і титрують 0,1 М розчином натрій гідроксиду.



1 мл 0,1 М розчину натрій гідроксиду відповідає 0,009534 г  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$

$$X_{\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}, \text{ г}} = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH}/\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}} \cdot 40,0}{1,0}$$

Вміст натрію гідрокарбонату визначають за формулою:

$$X_{\text{NaHCO}_3, \text{ г}} = \frac{(V_{\text{HCl}} \cdot K_{\text{HCl}} - 1/2 V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}}) \cdot T_{\text{HCl}/\text{NaHCO}_3} \cdot 40,0}{1,0}$$

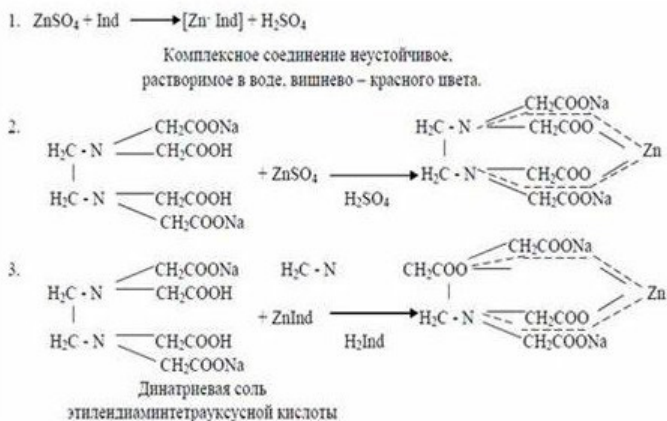
1 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної відповідає 0,0084004 г  $\text{NaHCO}_3$ .

**Пропис 2.** Розчин цинку сульфату 0,25 % - 10,0 мл  
Кислоти борної 0,2

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ.**

### Цинку сульфат. Комплексонометрія, пряме титрування.

До 1,0 мл лікарської форми додають 5 мл **амоніачного буферного розчину**, 0,02 г **індикаторної суміші кислотного темно-синього** і титрують 0,01 М **розчином натрій едетату** до синього кольору.



$$s=1$$

Паралельно проводять „сліпу” пробу.

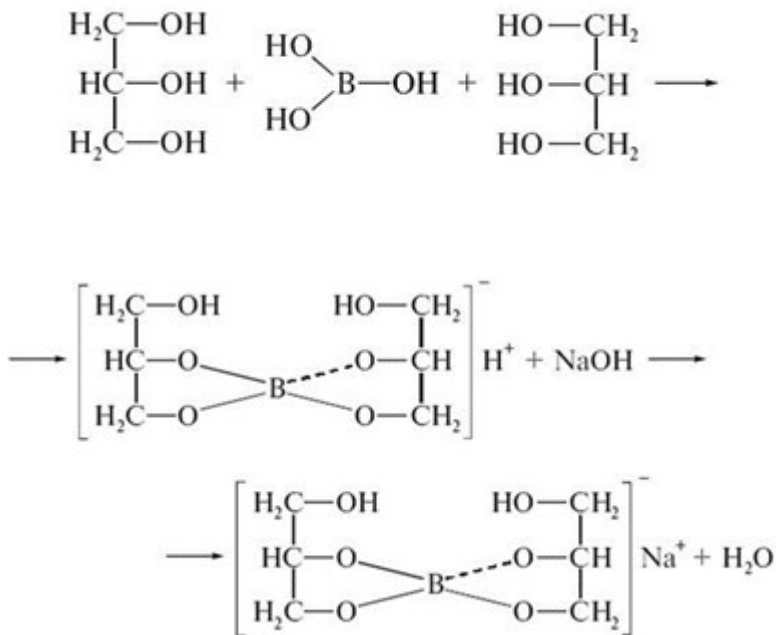
1 мл 0,01 М **розчину натрій едетату** відповідає 0,002876 г  $ZnSO_4$ .

$$\omega_{ZnSO_4} \% = \frac{(V_{Na-едетат} - V_{с.п.}) \cdot K_{Na-едетат} \cdot T_{Na-едетат/ZnSO_4} \cdot 100}{1,0} \%$$

### Кислота борна. Алкаліметрія, пряме титрування.

До 0,5 мл лікарської форми додають 2 мл **свіжокип'яченої охолодженої води** Р, 8 крапель розчину **калій гексаціаноферату (II)**, 5-6 мл **нейтралізованого за фенолфталеїном гліцерину** і титрують 0,1 М **розчином натрій гідроксиду** до рожевого кольору.





$s=1$

1 мл 0,1 М розчину натрій гідроксиду відповідає 0,006183 г  $\text{H}_3\text{BO}_3$ .

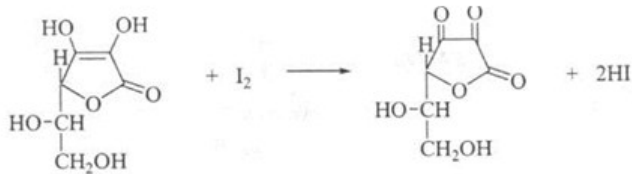
**Пропис 3.** Кислоти аскорбінової 0,1  
Глюкози 0,5

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ.**

**Варіант 1.**

Кислота аскорбінова. Йодометрія, пряме титрування.

Розчиняють 0,2 г порошку (точна наважка) в 5 мл **води Р** і титрують 0,05 М розчином йоду до появи незникаючого жовтого кольору (розчин зберігають для подальшого визначення глюкози).



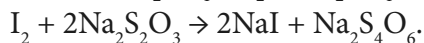
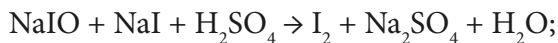
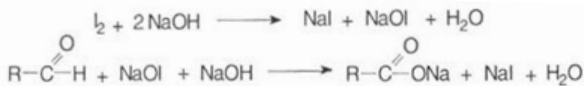
$s=1$

1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової.

$$\begin{array}{c} \text{X (к-ти аскорб.),} \\ \text{г} \end{array} = \frac{V(\text{I}_2) \cdot K(\text{I}_2) \cdot T(\text{I}_2/\text{к-ти аскорб.}) \cdot 0,6}{0,2}$$

### Глюкоза. Йодометрія, зворотне титрування.

Відтитровану рідину кількісно переносять в мірну колбу ємкістю 25 мл, обмиваючи колбу для титрування **водою** Р. Об'єм доводять **водою** Р до мітки і перемішують. В колбу з притертим корком вносять 5 мл отриманого розчину, 10 мл **0,05 М розчину йоду**, 10 крапель **розчину натрій гідроксиду розведеного** Р. Колбу закривають пробкою, перемішують і ставлять в темне місце. Через 5 хв додають **5 мл кислоти сульфатної розведеної Р** і йод, що виділився, титрують **0,1 М розчином натрій тіосульфату** до зникнення синього забарвлення (індикатор крохмаль).



$s=1/2$

$$\begin{array}{c} \text{X}_{\text{глюкози,}} \\ \text{г} \end{array} = \frac{(10 - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot K_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} - 5/25 \cdot V_{\text{I}_2} \cdot K_{\text{I}_2}) \cdot T_{\text{I}_2/\text{глюкоза}} \cdot 25 \cdot 0,6}{0,2 \cdot 5}$$

10 – об'єм 0,05 М розчину йоду, взятий в надлишку, мл;

$V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$  – об'єм 0,1 М розчину натрій тіосульфату, витраченого на титрування надлишку розчину йоду, мл;

$5/25 \cdot V_{\text{I}_2}$  – об'єм 0,05 М розчину йоду, витраченого на титрування кислоти аскорбінової з урахуванням розведення, мл;

$T_{\text{I}_2/\text{глюкоза}}$  – титр 0,05 М йоду за глюкозою; 0,009909 г/мл;

25 – об'єм мірної колби, мл;

5 – об'єм аліквоти, мл;

0,6 – маса одного порошку за прописом, г;

0,2 – наважка порошку, г.

**Пропис 4.** Кальцію хлориду 3,0

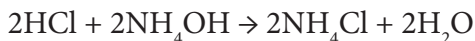
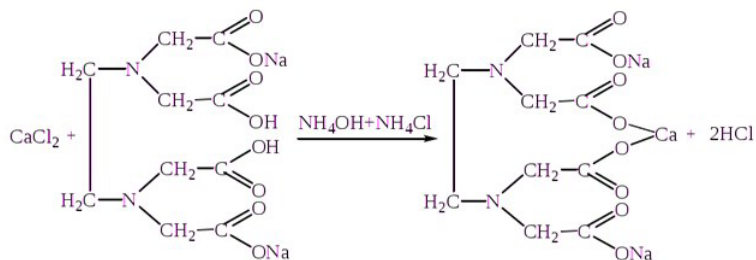
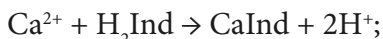
Калію йодиду 2,0

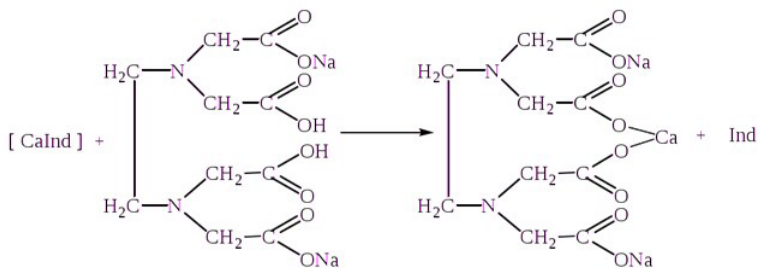
Води дистильованої 100,0.

### **КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ.**

**Кальцію хлорид. Комплексонометрія, пряме титрування**

До 2,0 мл лікарської форми додають 5 мл амоніачного буферного розчину рН 10,0 Р і близько 0,05 г індикаторної суміші протравного чорного П Р і титрують 0,05 М розчином натрій едетату до переходу фіолетового забарвлення у синє.





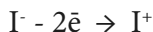
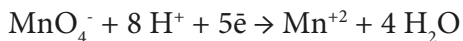
$$s=1$$

1 мл 0,05 М розчину натрій едетату відповідає 0,01095 г  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

$$X_{\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}, \text{Г}} = \frac{V_{\text{Na-едетат}} \cdot K_{\text{Na-едетат}} \cdot T_{\text{Na-едетат}/\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}} \cdot 100}{2,0}$$

**Калію йодид. Перманганатометрія, пряме титрування.**

До 1,0 мл лікарської форми додають 5 мл розчину кислоти хлоридної 1:1 (готують з кислоти хлоридної Р) і титрують 0,02 М розчином калій перманганату до появи світло-бурого забарвлення розчину. Потім додають 1 мл розчину крохмалю розчинного і знову титрують краплями до переходу забарвлення в лимонно-жовте.



$$s=2/5$$

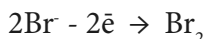
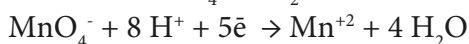
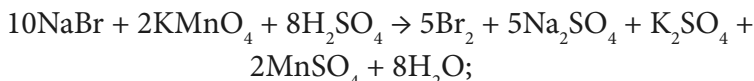
1 мл 0,02 М розчину калій перманганату відповідає 0,0083005 г KI.

**Пропис 5.** Натрію хлориду  
 Натрію броміду 3,0  
 Води очищеної до 100,0 мл.

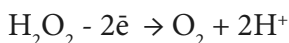
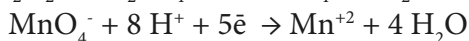
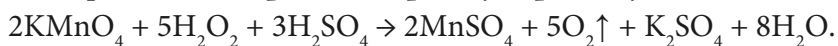
**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ.**

**Натрію хлорид. Аргентометрія за методом Фольгарда (після окиснення бромід-іону і видалення броду).**

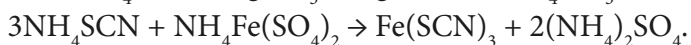
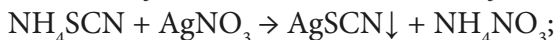
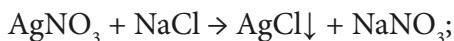
До 1,0 мл лікарської форми додають 3-5 мл води Р, по 3 мл кислоти сульфатної розведеної Р і ацетону Р, краплями 5 % розчин калій перманганату до стійкого протягом 10 хв рожевого забарвлення:



Через 10 хв надлишок калій перманганату видаляють, обережно додаючи краплями 3 % розчин гідрогену пероксиду:



До знебарвленого розчину додають 10 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату, 1 мл розчину ферум(III) амоній сульфату Р2 і титрують 0,1 М розчином амонію тіоціанату до оранжево-червоного забарвлення розчину над осадом:



s=1

1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 0,005844 г NaCl.

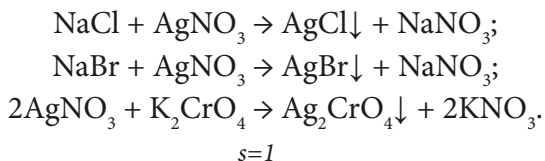
1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 0,005844 г NaCl.

$$X_{\text{NaCl}, \text{г}} = \frac{(10 \cdot K_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \cdot K_{\text{NH}_4\text{SCN}}) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{NaCl}} \cdot 100}{1,0}$$

**Натрію бромід. Аргентометрія за методом Мора (титру-**

*ється сума галогенідів).*

До 1,0 мл лікарської форми додають **5-7 крапель розчину калій хромату Р** і титрують **0,1 М розчином аргентум нітрату** до оранжево-жовтого забарвлення:



1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 0,01029 г NaBr.

**Пропис 6.** Кальцію хлориду 5,0

Калію йодиду 2,0

Калію броміду 3,0

Води дистильованої 100,0.

### **КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ.**

**Кальцію хлорид. Комплексонометрія, пряме титрування**

До 2,0 мл лікарської форми додають 5 мл **амоніачного буферного розчину рН 10,0 Р** і близько 0,05 г **індикаторної суміші протравного чорного ІІ Р** і титрують **0,05 М розчином натрій едетату** до переходу фіолетового забарвлення у синє. Див. Пропис 4.

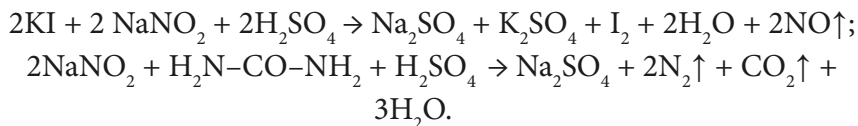
1 мл **0,05 М розчину натрій едетату** відповідає 0,01095 г  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

$$X_{\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}, \text{ г}} = \frac{V_{\text{Na-едетат}} \cdot K_{\text{Na-едетат}} \cdot T_{\text{Na-едетат}/ \text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}} \cdot 100}{2,0}$$

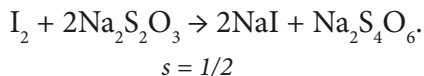
**Калію йодид. Йодометрія, титрування за замісником.**

До 1,0 мл лікарської форми додають 5-6 крапель **кислоти сульфатної розведеної Р**, **0,04 г сечовини** і повільно краплями при ча-

стому струшуванні 2 мл **0,1 М розчину натрій нітрату** і залишають на 5-10 хв в темному місці в закритій колбі.



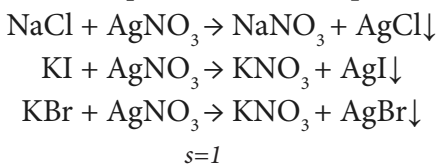
Потім додають 0,1 г **калій йодиду** для розчинення йоду, що виділився, і титрують **0,1 М розчином натрій тіосульфату** до знебарвлення (індикатор – **розчин крохмалю Р**):



1 мл **0,1 М розчину натрій тіосульфату** відповідає 0,01660 г KI.

**Калію бромід. Аргентометрія за методом Фаянса (титрується сума галогенідів).**

До 1,0 мл лікарської форми додають 3-4 краплі розчину **бромфенолового синього** і краплями **кислоту ацетатну розведену Р** до появи зелено-жовтого забарвлення. Титрують **0,1 М розчином аргентум нітрату** до синьо-фіолетового забарвлення.



1 мл **0,1 М розчину аргентум нітрату** відповідає 0,0119 г KBr.

$$(V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot K_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} - 1/2V_{\text{KNa-ацетат}} \cdot K_{\text{Na-ацетат}}) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{KBr}} \cdot 100$$

$X_{\text{KBr}, \text{г}} =$

---

1,0

## 7.2 Якісний експрес-аналіз екстемпоральних лікарських форм

Для виконання якісного експрес-аналізу використовують кольорові або осадові хімічні реакції на відповідні катіони, аніони не-

органічних або функціональні групи органічних речовин. Аналіз виконують крапельним методом, в якому витрачається від 0,001 до 0,01 г порошку або 1-5 крапель рідини.

Часто для якісного експрес-аналізу використовують реактивні папірці, палички і плівки. Також в умовах аптеки якісний експрес-аналіз здійснюють фізичними (мікрокристалоскопія, поляриметрія, рефрактометрія) або фізико-хімічними (флуориметрія, хроматографія) методами.

Розглядаючи теоретичний матеріал, що стосується контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, методів та методик якісного експрес-аналізу лікарських речовин та екстемпоральних лікарських форм, студенти набувають знань, які необхідні у подальшій професійній діяльності.

Виконуючи практичну частину, студенти набувають нові та удосконалюють набуті раніше практичні навички з аналізу якості лікарських речовин та екстемпоральних лікарських форм.



# ПРИКЛАДИ МЕТОДИК ВИКОНАННЯ ПРАКТИЧНИХ РОБІТ

## ВОДА ОЧИЩЕНА

Agua purificata

WATER, PURIFIED

H<sub>2</sub>O

М. м. = 18,02 г/моль

*Вода очищена* – це вода для приготування лікарських засобів, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

*Вода очищена “in bulk”*

## ВЛАСТИВОСТІ

Прозора, безбарвна рідина без запаху і смаку.

## ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

**Нітрати.** Не більше 0,00002 % (0,2 ppm). 5 мл субстанції поміщають в пробірку, занурену у льодяну воду, додають 0,4 мл розчину **100 г/л калію хлориду Р**, 0,1 мл **розчину дифеніламіну Р** і краплями, при перемішуванні, 5 мл **кислоти сульфатної, вільної від Нітрогену, Р**. Потім пробірку переносять у водяний нагрівник, нагрітий до температури 50 °С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону, приготовленого паралельно з випробовуваним розчином із використанням суміші 4,5 мл **води, вільної від нітратів, Р** і 0,5 мл **еталонного розчину нітрату** (2 ppm NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) Р.

**Важкі метали.** Не більше 0,00001 % (0,1 ppm). 200 мл субстанції випарюють у скляній випарювальній чашці на водяному нагрівнику до об'єму 20 мл. До 12 мл одержаного розчину додають 2 мл **буферного розчину рН 3,5 Р** і перемішують. Одержану суміш додають до 1,2 мл **реактиву тіоацетаміду Р** і негайно перемішують.

Паралельно за тих самих умов готують еталон, використовуючи замість 12 мл випробовуваного розчину суміш 10 мл **еталонного розчину Плюмбуму (1 ppm) Р** і 2 мл випробовуваного розчину.

Готують „сліпу” пробу, використовуючи суміш 10 мл **води Р** і 2 мл випробовуваного розчину. Порівняно із „сліпою” пробкою еталон повинен мати світло-коричнєве забарвлення.

Через 2 хв. коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

**Речовини, що окиснюються.** До 100 мл субстанції додають 10 мл **кислоти сульфатної розведеної Р**, 0,1 мл **0,02 М розчину калій перманганату** і кип'яють протягом 5 хв. Розчин має залишатися слабо-рожевим.

### **ЗБЕРІГАННЯ**

Воду очищену “in bulk” зберігають і використовують в умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів і уникнути будь-яких інших забруднень.

### **МАРКУВАННЯ**

У необхідних випадках зазначають:

– субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

### **Вода очищена в контейнерах**

Вода очищена в контейнерах – це вода очищена “in bulk”, розфасована у відповідні контейнери, які зберігаються в умовах, що забезпечують мікробіологічну чистоту, що вимагається, і яка не містить ніяких доданих речовин.

### **ВЛАСТИВОСТІ**

Прозора, безбарвна рідина без запаху і смаку.

### **ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

Вода очищена в контейнерах має витримувати вимоги до води

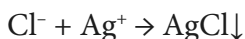
очищеної “in bulk”, а також випробування, наведені нижче.

**Кислотність або лужність.** До 10 мл свіжопротип’яченої і охолодженої субстанції додають 0,05 мл **розчину метилового червоного Р**; одержаний розчин не має забарвлюватися у червоний колір. До 10 мл субстанції додають 0,1 мл розчину **бромтимолового синього Р1**; розчин не має забарвлюватися у синій колір.

**Сухий залишок.** 100 мл субстанції випарюють на водяному нагрівнику досуха і сушать при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Маса сухого залишку не має перевищувати 1 мг (0,001%).

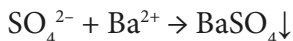
**Хлориди** (недопустима домішка). До 10 мл субстанції додають 1 мл **кислоти нітратної розведеної Р** і 0,2 мл **розчину аргентум нітрату Р2**; протягом 15 хв не має бути видимих змін розчину.

У випадку присутності домішки хлоридів спостерігатиметься опалесценція:

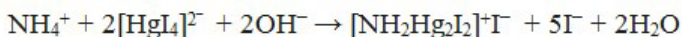


**Сульфати** (недопустима домішка). До 10 мл субстанції додають 0,1 мл **кислоти хлоридної розведеної Р** і 0,1 мл **розчину барій хлориду Р1**; протягом 1 год не має бути видимих змін розчину.

У випадку присутності домішки сульфатів спостерігатиметься опалесценція:



**Амонію солі.** Не більше 0,00002 % (0,2 ppm). До 20 мл субстанції додають 1 мл **розчину калій тетраїодомеркурату лужного Р**; через 5 хв забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона, приготованого одночасно з випробуваним розчином додаванням 1 мл **розчину калій тетраїодомеркурату лужного Р** до суміші 4 мл **еталонного розчину амонію (1 ppm NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) Р** і 16 мл **води, вільної від амоніаку, Р**.



**Кальцій і Магній** (недопустима домішка). До 100 мл субстанції

додають 2 мл **амоніачного буферного розчину рН 10,0 Р**, 50 мг **протравного чорного ІІ індикаторної суміші Р** і 0,5 мл **0,01 М розчину натрій едетату**; з'являється слабо-синє забарвлення.

### **МАРКУВАННЯ**

У необхідних випадках зазначають:

— субстанція придатна для виробництва розчинів для діалізу.

### **ЯКІСНИЙ ЕКСПРЕС-АНАЛІЗ**

**Пропис 1.** Натрію хлориду 25

Натрію тіосульфату 0,5

Кальцію хлориду 1,5

Води дистильованої до 500 мл.

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Кальцій-іон.** До 1 мл лікарської форми додають 0,5 мл **кислоти ацетатної розведеної Р** і 3-5 крапель 40 г/л **розчину амоній оксалату Р**. Утворюється білий осад, нерозчинний в **розчині амоніаку Р**, але розчинний в розведених мінеральних кислотах.

**Натрій-іон.** Графітову паличку опускають в надосадову рідину і вносять в безбарвне полум'я. Полум'я забарвлюється в жовтий колір.

**Тіосульфат-іон.** До 2 мл лікарської форми додають 10 крапель **розчину кислоти хлоридної розведеної Р**. Утворюється опалесценція і відчувається запах оксиду Сульфуру (IV).

**Хлорид-іон.** До 2 мл лікарської форми додають по 3 краплі **води Р**, **кислоти нітратної розведеної Р** і **розчину аргентум нітрату Р1**. Утворюється білий сирнистий осад.

**Пропис 2.** Калію хлориду

Амонію хлориду по 4,0

Кальцію хлориду 2,0

Води очищеної до 200 мл.

## **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Амоній-іон.** До 0,5 мл лікарської форми додають 1-2 мл **розчину натрій гідроксиду розведеного Р** і нагрівають. Відчувається запах амоніаку; змочений водою червоний лакмусовий папірець забарвлюється в синій колір.

**Калій-іон.** В фарфоровій чашці прожарюють 10-15 крапель лікарської форми, охолоджують, до залишку додають 0,5 мл води Р і по 2-3 краплі **кислоти ацетатної розведеної Р** і 100 г/л **розчину натрій гексанітрокобальтату (III)**; з'являється жовтий осад.

**Кальцій-іон.** До 1 мл лікарської форми додають 0,5 мл **кислоти ацетатної розведеної Р** і 3-5 крапель 40 г/л **розчину амоній оксалату Р**. Утворюється білий осад, нерозчинний в **розчині амоніаку Р**, але розчинний в розведених мінеральних кислотах.

**Хлорид-іон.** До 2 мл лікарської форми додають по 3 краплі **води Р**, **кислоти нітратної розведеної Р** і **розчину аргентум нітрату Р1**. Утворюється білий сирнистий осад.

**Пропис 3.** Гексаметилентетраміну  
Натрію саліцилату по 2,0  
Води очищеної до 100 мл.

## **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Натрій-іон.** Графітову паличку опускають в лікарську форму і вносять в безбарвне полум'я. Полум'я забарвлюється в жовтий колір.

**Гексаметилентетрамін і натрію саліцилат.** 2-3 краплі мікстури випаровують до сухого, додають 3-4 краплі **кислоти сульфатної Р** і нагрівають; з'являється малиново-червоне забарвлення. Або до 1 краплі мікстури, не випаровуючи, додають 5-7 крапель **кислоти сульфатної Р** і трошки нагрівають.

**Пропис 4.** Новокаїну 0,05  
Резорцину 0,1  
Кислоти борної 0,2  
Води для ін'єкцій до 10 мл.

## **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Новокаїн і резорцин.** До 5 крапель лікарської форми додають по 2-3 краплі **кислоти хлоридної розведеної Р** і 1 % **розчину натрій нітриту**, а потім 10 крапель **розчину натрій гідроксиду розведеного Р**. З'являється вишнево-червоне забарвлення.

**Кислота борна.** 1) Випаровують 5-6 крапель лікарської форми на водяному нагрівнику. До сухого залишку додають 1-2 мл **96 % етанолу** і підпалюють. Спиртовий розчин горить полум'ям із зеленою обплямівкою.

2) До 2-5 крапель лікарської форми додають 1-2 краплі **розчину фенолфталеїну** і 4-6 крапель **0,1 М розчину натрій гідроксиду**. З'являється рожеве забарвлення, яке зникає після додавання 0,5-1,0 мл гліцерину.

**Хлорид-іон.** До 2 мл лікарської форми додають по 3 краплі **води Р**, **кислоти нітратної розведеної Р** і **розчину аргентум нітрату Р1**. Утворюється білий сирнистий осад.

**Пропис 5.** *Еуфіліну 0,1*

*Анальгіну*

*Амідопірину по 0,2.*

## **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Еуфілін.** 1) В фарфорову чашку поміщають 0,05 г порошку, додають 10 крапель **кислоти хлоридної розведеної Р**, 20 крапель **розчину гідрогену пероксиду концентрованого Р** і випаровують на водяному нагрівнику до сухого. Залишок охолоджують і змочують 1-2 краплями **розчину амоніаку розведеного Р2**. З'являється фіолетово-червоне забарвлення.

2) До 0,1 г порошку додають кілька крапель **води Р** і **краплю розчину купрум(II) сульфату Р**. З'являється фіолетове забарвлення.

**Амідопірін.** 0,05 г порошку обробляють на фільтрі 3-4 мл **ефіру Р**. Ефір відганяють, до залишку додають 5 **крапель розчину аргентум нітрату Р** - з'являється фіолетове забарвлення.

**Анальгін.** Залишок після відмивання амідопіріну розчиняють в 2-3 краплях **води Р**, додають 2-3 краплі **кислоти хлоридної розведеної Р**, 1-2 краплі **5 % розчину хлораміну** - з'являється синє забарвлення, яке швидко переходить в рожеве, а при нагріванні – в жовте.

**Пропис 6.** Гексаметилентетраміну  
Стрептоциду по 0,25.

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Варіант 1. Стрептоцид.** 0,2 г порошку розчиняють в 2 мл **кислоти хлоридної розведеної Р**, додають 1 мл 0,1 М **розчину натрій нітриту**, отриманий розчин виливають в лужний розчин  **$\beta$ -нафтолу** – з'являється вишнево-червоне забарвлення.

**Гексаметилентетрамін.** До 0,05 г порошку додають 0,01 г **натрій саліцилату** і кілька крапель **кислоти сульфатної Р**. При слабкому нагріванні з'являється рожеве забарвлення.

**Варіант 2. Гексаметилентетрамін і стрептоцид.** До 0,01 г порошку додають 2-3 краплі **розчину кислоти сульфатної розведеної Р** і нагрівають. З'являється жовто-оранжеве забарвлення.

**Пропис 7.** Розчин новокаїну 2 %

Склад: Новокаїн 2,0

Розчину кислоти хлоридної розведеної 0,9 мл

Води для ін'єкцій до 100 мл.

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Новокаїн.** 2-3 краплі лікарської форми поміщають на **газетний папір** і додають 1-2 краплі **кислоти хлоридної розведеної Р**. З'являється пляма жовто-оранжевого кольору.

**Кислота хлоридна.** До 1 мл лікарської форми додають 1 краплю **розчину метилового червоного**. Розчин забарвлюється в червоний колір.

**Пропис 8.** Натрію бензоату  
Натрію саліцилату по 2,0  
Води очищеної 100 мл.

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Натрій-іон.** Графітову паличку опускають в лікарську форму і вносять в безбарвне полум'я. Полум'я забарвлюється в жовтий колір.

**Натрію бензоат і натрію саліцилат** визначають однією з реакцій:

1) На **фільтрувальний папір** наносять краплю **розчину феруму (III) хлориду Р**, після чого в центр отриманої плями поміщають краплю аналізованої суміші. Утворюється пляма рожево-жовтого кольору (бензоат-іон), обплямована кільцем фіолетового кольору (саліцилат-іон).

2) В пробірку вносять 1-2 мл лікарської форми, додають 3-4 краплі **розчину купрум (II) сульфату Р**, 1 мл **хлороформу або ефіру** і струшують. Водний шар забарвлюється в зелений колір (саліцилат-іон), а шар органічного розчинника – в блакитний (бензоат-іон).

**Пропис 9.** Натрію хлориду  
Натрію броміду по 3,0  
Води очищеної до 200 мл.

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Натрій-іон.** Графітову паличку опускають в надосадову рідину і вносять в безбарвне полум'я. Полум'я забарвлюється в жовтий колір.

**Хлорид- і бромід-іони.** 1) До 1-2 крапель лікарської форми додають 1-2 краплі **розчину аргентум нітрату Р1**. Утворюється біло-жовтий осад (хлорид- і бромід-іони). Потім додають 1-2 краплі **розчину амоніаку розведеного Р** і осад відфільтровують (в осаді – аргентум бромід). До прозорого фільтрату додають



2-3 краплі **кислоти нітратної розведеної Р**; утворюється білий осад аргентум хлориду.

2) До 2 крапель лікарської форми в пробірці додають по 10 крапель **води Р** і **кислоти сульфатної розведеної Р**, 1 мл **хлороформу**, 1 краплю **1 % розчину калій перманганату** і струшують. Хлороформний шар забарвлюється в жовто-бурий колір (бромід-іон). Потім продовжують додавати **1 % розчин калій перманганату** (при струшуванні) до стійкого рожевого забарвлення водного шару і струшують 2-3 хв для повного окиснення бромід-іону в молекулярний бром, який розчиняється в хлороформі. Щоб переконатися, що весь бромід окиснився, водний шар зливають в іншу пробірку, додають 1 мл хлороформу, кілька крапель **1 % розчину калій перманганату** і струшують. Якщо хлороформний шар не забарвлюється, водний шар зливають, додають до нього краплями **3 % розчин гідрогену пероксиду** до знебарвлення, потім 2 краплі **розчину аргентум нітрату Р1**. Утворюється білий сирнистий осад (хлорид-іон), розчинний в **розчині амоніаку Р**.

**Пропис 10.** Кальцію хлориду 5,0

Калію йодиду

Калію броміду по 2,0

Води очищеної до 100 мл.

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

**Калій-іон.** До 1-2 крапель лікарської форми на предметному склі додають по 2 краплі **кислоти ацетатної розведеної Р** і 100 г/л **розчину натрій гексанітрокобальтату (III)**; з'являється жовтий кристалічний осад.

**Кальцій-іон.** До 1-2 крапель лікарської форми на предметному склі додають 1-2 краплі 40 г/л **розчину амоній оксалату Р**. Утворюється білий осад, нерозчинний в **розчині амоніаку Р**, але розчинний в розведених мінеральних кислотах.

**Хлорид-, бромід- і йодид-іони.** До 2 крапель лікарської форми додають по 10 крапель **води Р** і **кислоти сульфатної розведеної Р**,

20 крапель *хлороформу*, 1 краплю 1 % *розчину калій перманганату* і струшують. Хлороформний шар забарвлюється в рожево-фіолетовий колір (йодиди). Потім продовжують додавати 1 % *розчин калій перманганату* (при струшуванні) до переходу фіолетового забарвлення хлороформного шару в жовто-буре (броміди). Після забарвлення водного шару в стійкий рожевий колір його зливають в іншу пробірку і додають до нього 10 крапель *хлороформу*. Хлороформний шар не повинен забарвлюватися. Якщо ж він забарвлюється в жовтий колір, додають краплями 0,1 % *розчин калій перманганату*. Після повного окиснення бромідів надлишок калій перманганату руйнують додаванням краплями 3 % *розчину гідрогену пероксиду*. Потім додають 2 краплі *розчину аргентум нітрату Р1*. Утворюється білий сирнистий осад (хлориди), розчинний в *розчині амоніаку Р*.

**Пропис 11.** *Кислоти аскорбінової* 0,1  
*Глюкози* 0,5

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

*Кислота аскорбінова.* 0,1 г порошку розчиняють в 1 мл *води Р*, додають 2 краплі *розчину аргентум нітрату Р* – утворюється осад сірого кольору.

*Глюкоза.* 0,05-0,1 г порошку розчиняють в 1-2 мл *води Р*, додають по 2-3 краплі *розчину гідрогену пероксиду концентрованого Р* і *розчину амоніаку Р*, кип'яють 2-3 хв. Після охолодження додають 1 мл реактиву Фелінга і знову нагрівають. Утворюється осад цегляно-червоного кольору.

**Пропис 12.** *Кислоти ацетилсаліцилової* 0,25  
*Кофеїну* 0,1

### **ІДЕНТИФІКАЦІЯ.**

*Кислота ацетилсаліцилова.* 1) До 0,1 г порошку, додають 2 краплі *реактиву Маркі*. При слабкому нагріванні на водяному нагрівнику з'являється рожеве забарвлення і запах кислоти

ацетатної.

2) 0,05 г порошку кип'ятять з 2 мл **води**. Після охолодження додають 2 краплі розчину **феруму(III) хлориду Р** – з'являється фіолетове забарвлення.

**Кофеїн.** В фарфорову чашку поміщають 0,5 г порошку, додають 10 крапель **кислоти хлоридної розведеної Р**, 10 крапель **розчину гідрогену пероксиду концентрованого Р** і випаровують на водяному нагрівнику до сухого. Залишок охолоджують і змочують 1-2 краплями **розчину амоніаку розведеного Р2**. З'являється фіолетово-червоне забарвлення.

## 8. Приклади тестів з відповідями до розділу «Фармацевтичний аналіз»

1. При порушенні умов зберігання субстанції «Кальцію лактат пентагідрат» може відбуватися втрата кристалізаційної води. Як називається цей процес?

- A. \*вивітрювання
- B. окиснення
- C. відновлення
- D. гідроліз
- E. полімеризація

2. При зберіганні в неналежних умовах субстанції антисептичної дії «Фенол» під дією вологи та світла відбувається зміна її кольору. Поява забарвлення є наслідком процесу:

- A. \*окиснення
- B. вивітрювання
- C. відновлення
- D. гідролізу
- E. полімеризації

3. До лабораторії з контролю якості лікарських засобів надійшов муколітичний препарат, який містить амброксолу гідрохлорид. Для виявлення хлорид-іонів при його ідентифікації необхідно використати розчин:

- A. \*срібла нітрату
- B. барію сульфату
- C. гліоксальгідроксіанілу
- D. калію фуроціаніду
- E. дифеніламіну

4. Дексаметазон – гормональний засіб, у структурі якого наявний ковалентно зв'язаний фтор. Це дозволяє після мінералізації

субстанції ідентифікувати фторид-іони за допомогою розчину:

- A. \*кальцію хлориду
- B. натрію хлориду
- C. амонію оксалату
- D. срібла нітрату
- E. натрію ацетату

5. У центральній аналітичній лабораторії фармацевтичного підприємства здійснюється контроль якості 0,1% ін'єкційного розчину атропіну сульфату. За рахунок сульфат-іонів ідентифікувати діючу речовину можна при взаємодії з таким реактивом:

- A. \*барію хлорид
- B. міді(II) сульфат
- C. калію йодид
- D. натрію гідрокарбонат
- E. амонію хлорид

6. До лабораторії з контролю якості лікарських засобів надійшов гіпотензивний препарат, що містить клонідину гідрохлорид (клофелін). Для його ідентифікації проводять визначення хлорид-іонів за реакцією зі срібла нітратом у середовищі:

- A. \*азотної кислоти розведеної
- B. сірчаної кислоти концентрованої
- C. натрію гідроксиду
- D. діетилового ефіру
- E. формальдегіду

7. Під час фармацевтичного аналізу лікарської субстанції провели реакцію з антипірином (феназоном) у присутності хлористоводневої кислоти розведеної. Поява зеленого забарвлення дозволяє ідентифікувати:

- A. \*нітрити

- V. сульфати
- C. фториди
- D. броміди
- E. йодиди

8. При дії оцтової кислоти розведеної на зразок лікарської субстанції спостерігається бурхливе виділення бульбашок газу, що викликає помутніння розчину барію гідроксиду. Це випробування дозволяє ідентифікувати:

- A. \*карбонати
- B. фториди
- C. нітрити
- D. сульфати
- E. хлориди

9. До лабораторії з контролю якості лікарських засобів надійшов противиразковий препарат, що містить вісмуту субцитрат. При проведенні реакції на катіон вісмуту спостерігалось утворення жовтувато-оранжевого забарвлення. Який реактив використовувався в цьому випробуванні?

- A. \*тіосечовина
- B. гліоксальгідроксіаніл
- C. хлористоводнева кислота
- D. натрію гідроксид
- E. калію ацетат

10. До лабораторії з контролю якості лікарських засобів надійшла субстанція антибіотика «Ампіциліну натрію». Іон натрію ідентифікували реакцією з розчином калію піроантимонату за утворенням осаду такого кольору:

- A. \*білого

- В. синього
- С. жовтого
- Д. червоного
- Е. зеленого

11. В результаті реакції аналгетичного засобу «Метамізол натрію моногідрат» із розчином калію піроантимонату утворився білий осад. Це підтверджує наявність в структурі лікарської речовини:

- А. \*іонів натрію
- В. ковалентно зв'язаної сірки
- С. метильних груп
- Д. фенільного радикалу
- Е. кетогруп

12. При проведенні фармацевтичного аналізу лікарської речовини виконали реакцію з розчином натрію гідроксиду при нагріванні. В результаті цієї реакції виділився газ із характерним запахом, під дією якого вологий червоний лакмусовий папірець посинів. Які катіони ідентифікували у складі лікарської речовини?

- А. \*амонію
- В. магнію
- С. кальцію
- Д. натрію
- Е. калію

13. При проведенні фармацевтичного аналізу зразок лікарської речовини, змочений хлористоводневою кислотою розведеною, внесли у безбарвне полум'я. Поява оранжево-червоного забарвлення дозволяє ідентифікувати такий катіон:

- А. \*кальцію
- В. натрію
- С. калію

D. амонію

E. барію

14. У складі протианемічного засобу «Заліза сульфат гептагідрат» ідентифікували іон заліза (II) за утворенням синього осаду в середовищі хлористоводневої кислоти розведеної. Який реактив використали в цьому випробуванні?

A. \*калію фериціанід

B. срібла нітрат

C. винна кислота

D. антипірин

E. гліоксальгідроксіаніл

15. Фахівець лабораторії центру сертифікації фармацевтичної продукції готує реактиви. Для ідентифікації лікарських засобів, що містять іони калію, використовують розчин:

A. \*натрію кобальтинітриду

B. амонію оксалату

C. барію хлориду

D. натрію гідроксиду

E. магнію сульфату

16. Провізор-аналітик аналізує фенол у складі антисептичного лікарського засобу. Фенольний гідроксил ідентифікують реакцією з розчином:

A. \*заліза(III) хлориду

B. нінгідрину

C. барію хлориду

D. калію перманганату

E. срібла нітрату

17. Бензойну кислоту використовують в медицині як антисептичний засіб. Який із наведених реактивів утворює з бензойною



кислотою блідо-жовтий осад?

- A. \*розчин заліза(III) хлориду
- B. розчин натрію гідрокарбонату
- C. розчин калію перманганату
- D. розчин магнію сульфату
- E. розчин натрію нітрату

18. При ідентифікації субстанції ацетилсаліцилової кислоти (аспірин) проводять її гідроліз. Який реактив використовують для виявлення одного з продуктів гідролізу?

- A. \*заліза(III) хлорид
- B. натрію гідротартрат
- C. магнію сульфат
- D. амонію оксалат
- E. натрію гідрокарбонат

19. Антигістамінний засіб «Дифенгідраміну гідрохлорид» є етером. Провізор-аналітик ідентифікує сполуку реакцією утворення оксонієвої солі при додаванні:

- A. \*сірчаної кислоти концентрованої
- B. розчину гідроксиламіну гідрохлориду
- C. розчину заліза(III) хлориду
- D. азотної кислоти розведеної
- E. розчину калію піроантимонату

20. Провізор-аналітик ідентифікує антигістамінний засіб «Дифенгідраміну гідрохлорид» реакцією утворення оксонієвої солі з сірчаною кислотою концентрованою. Яка функціональна група обумовлює можливість проведення цієї реакції?

- A. \*етерна
- B. альдегідна
- C. сульфамідна

- D. амідна
- E. карбоксильна

21. Антиангінальний засіб гліцерину тринітрат (нітрогліцерин) за хімічною будовою належить до естерів нітратної кислоти. Ідентифікують речовину за нітрат-іонами після проведення:

- A. \*гідролізу
- B. піролізу
- C. окиснення
- D. декарбоксилування
- E. дегідратації

22. Провізор-аналітик аналізує антиангінальний засіб гліцерину тринітрат (нітрогліцерин). Для ідентифікації нітрат-іонів, що утворюються після гідролізу, він використовує розчин:

- A. \*дифеніламіну
- B. лантану(III) нітрату
- C. тіосечовини
- D. хлораміну
- E. гліоксальгідроксіанілу

23. Парацетамол – лікарський засіб, що чинить аналгетичну, жарознижувальну та протизапальну дію. Реакція ідентифікації з розчином заліза(III) хлориду обумовлена наявністю в його структурі:

- A. \*фенольного гідроксилу
- B. ароматичної нітрогрупи
- C. естерної групи
- D. альдегідної групи
- E. карбоксильної групи

24. Місцевий анестетик «Бензокаїн» (анестезин) ідентифікують реакцією утворення заліза(III) гідроксамату. Яка функціо-

нальна група обумовлює можливість проведення цієї реакції?

- A. \*естерна
- B. карбоксильна
- C. кетонна
- D. альдегідна
- E. сульфамідна

25. Місцевий анестетик «Бензокаїн» (анестезин) ідентифікують реакцією утворення азобарвника. Яка функціональна група обумовлює можливість проведення цієї реакції?

- A. \*первинна ароматична аміногрупа
- B. альдегідна група
- C. естерна група
- D. ароматична нітрогрупа
- E. сульфамідна група

26. У результаті лужного гідролізу місцевого анестетика «Бензокаїн» (анестезин) утворюється етанол. Провізор-аналітик підтверджує продукт реакції пробою:

- A. \*йодоформною
- B. мурексидною
- C. тіохромною
- D. нінгідриною
- E. гідроксамовою

27. Провізор-аналітик ідентифікує ароматичну нітрогрупу в структурі антибактеріального засобу «Нітрофурал» (фурацилін). Який реактив він використовує при цьому?

- A. \*натрію гідроксид
- B. магнію сульфат
- C. амонію оксалат
- D. кальцію хлорид
- E. заліза(III) хлорид

28. Для підтвердження наявності ковалентно зв'язаного хлору в структурі діуретичного засобу «Фуросемід» досліджувану субстанцію спікають із сумішшю калію карбонату та калію нітрату. Хлорид-іони, що утворилися, ідентифікують розчином:

- A. \*срібла нітрату
- B. амонію оксалату
- C. калію йодиду
- D. натрію сульфідру
- E. кальцію хлориду

29. У результаті кислотного гідролізу діуретичного засобу «Фуросемід» утворюється продукт, що містить первинну ароматичну аміногрупу. Це дає можливість подальшого проведення реакції утворення:

- A. \*азобарвника
- B. тіохрому
- C. йодоформу
- D. талейохініну
- E. мурексиду

30. Для ідентифікації ноотропного засобу «Пірацетам» проводять реакцію, в результаті якої при нагріванні виділяється аміак. Який реактив використовують у зазначеній реакції?

- A. \*розчин натрію гідроксиду
- B. розчин магнію сульфату
- C. розчин калію тіоціанату
- D. розчин барію хлориду
- E. розчин амонію оксалату

31. Левотироксин натрію – лікарський засіб, який використовують при гіпофункції щитоподібної залози. Для виявлення домішки хлоридів при випробуванні цього засобу необхідно використати розчин:

- A. \*срібла нітрату
- B. барію хлориду
- C. магнію сульфату
- D. міді(II) сульфату
- E. заліза(III)хлориду

32. Фуросемід– лікарський засіб із групи петльових діуретиків. При випробуванні цього засобу провели реакцію зі срібла нітратом у середовищі азотної кислоти розведеної. Поява білої опалесценції свідчить про присутність домішки:

- A. \*хлоридів
- B. кальцію
- C. магнію
- D. важких металів
- E. амонію солей

33. Провізор-аналітик проводить дослідження субстанції глюкози безводної. Для визначення домішки кальцію він проводить реакцію з розчином:

- A. \*амонію оксалату
- B. калію піроантимонату
- C. барію хлориду
- D. натрію гідроксиду
- E. натрію нітриту

34. При випробуванні аналгетичного засобу «Метамізол натрію моногідрат» провели реакцію з розчином барію хлориду в середовищі оцтової кислоти розведеної. Поява білої опалесценції свідчить про присутність домішки:

- A. \*сульфатів
- B. хлоридів
- C. кальцію
- D. важких металів

Е. амонію солей

35. Випробування субстанції кальцію лактату передбачає проведення реакції з розчином тіоглікової кислоти у присутності лимонної кислоти і розчину аміаку. Ця реакція використовується для визначення такої домішки:

А. \*заліза

В. калію

С. хлоридів

Д. сульфатів

Е. амонію солей

36. До лабораторії фармацевтичного підприємства надійшла субстанція дилтіазему гідрохлориду. При її випробуванні на наявність домішки важких металів необхідно використати такий реактив:

А. \*тіоацетамідний

В. мідно-тарtratний

С. молібдено-ванадієвий

Д. сульфомолібденовий

Е. ціанбромідний

37. У фармацевтичному аналізі для контролю якості лікарських засобів широко використовують фотометричні методи. Вони ґрунтуються на здатності речовини:

А. \*вибірково поглинати електромагнітне випромінювання

В. відхиляти площину поляризації світла

С. вибірково розподілятися між двома фазами

Д. впливати на потенціал індикаторного електроду

Е. змінювати агрегатний стан під дією температури

38. Для проведення ідентифікації та випробувань на чистоту субстанції гліцерину використовують рефрактометр. Який показ-

ник при цьому вимірюють?

- A. \*показник заломлення
- B. температуру плавлення
- C. динамічну в'язкість
- D. оптичну густину
- E. кут обертання

39. Фахівець лабораторії центру сертифікації фармацевтичної продукції проводить випробування субстанції хлорамфенікол (левоміцетин). Для визначення показника «Питоме оптичне обертання» він використовує прилад:

- A. \*поляриметр
- B. спектрофотометр
- C. фотоелектроколориметр
- D. рефрактометр
- E. полярограф

40. При проведенні контролю якості субстанції «Левотироксин натрію» використовують поляриметр. За його допомогою вимірюють:

- A. \*кут обертання
- B. показник заломлення
- C. оптичну густину
- D. температуру плавлення
- E. електрорушійну силу

41. При проведенні контролю якості субстанції «Глутамінова кислота» визначають питоме оптичне обертання. Для розрахунку цієї величини необхідно виміряти:

- A. \*кут обертання
- B. температуру плавлення
- C. оптичну густину
- D. динамічну в'язкість

Е. показник заломлення

42. Метод поляриметрії застосовують у фармацевтичному аналізі оптично активних лікарських речовин. Яку величину використовують для ідентифікації сполук методом поляриметрії?

- А. \*питоме оптичне обертання
- В. рН розчину
- С. питомий показник поглинання
- Д. показник заломлення
- Е. молярний показник поглинання

43. Контроль якості субстанцій для фармацевтичного застосування передбачає визначення вмісту залишкових кількостей легких органічних розчинників. З цією метою найбільш раціонально застосувати такий різновид хроматографії:

- А. \*газову
- В. паперову
- С. рідинну
- Д. іонообмінну
- Е. тонкошарову

44. На фармацевтичному підприємстві розробляється методика контролю чистоти нового лікарського засобу за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту. При цьому необхідно враховувати, що для ефективного розділу суміші речовин методом адсорбційної хроматографії вирішальне значення має:

- А. \*властивість досліджуваних сполук
- В. концентрація досліджуваних розчинів
- С. температура, за якої проводять визначення
- Д. висота хроматографічної колонки
- Е. діаметр хроматографічної колонки

45. Для контролю якості лікарських засобів використовуються



різні хроматографічні методи. Хроматографічний процес, що відбувається на аркуші фільтрувального паперу при переміщенні по його капілярах і поверхні рухомої рідкої фази, називається:

- A. \*хроматографією на папері
- B. адсорбційною хроматографією
- C. газовою хроматографією
- D. тонкошаровою хроматографією
- E. іонообмінною хроматографією

46. На фармацевтичному підприємстві розробляється методика контролю чистоти нового лікарського засобу за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту. При цьому необхідно враховувати, що для ефективного розділу суміші речовин методом адсорбційної хроматографії вирішальне значення має:

- A. \*підбір комбінації рухомої і нерухомої фаз
- B. діаметр хроматографічної колонки
- C. висота хроматографічної колонки
- D. температура в приміщенні
- E. освітленість приміщення

47.

48. 47) У фармацевтичному аналізі використовуються різноматні фізико-хімічні методи. Який метод заснований на вимірюванні поглинання лікарською речовиною монохроматичного випромінювання?

- A. \*спектрофотометрія
- B. флуориметрія
- C. рефрактометрія
- D. поляриметрія
- E. потенціометрія

49. У фармацевтичному аналізі використовують хроматографічні методи. Який хроматографічний метод ґрунтується на оборотній хемосорбції іонів розчину, що аналізується, іоногенними групами сорбенту:

- A. \*іонообмінна
- B. паперова
- C. адсорбційна
- D. тонкошарова
- E. газова

50. Нітрофурал (фурацилін) – синтетичний антибактеріальний засіб. Його кількісне визначення провізор-аналітик проводить спектрофотометричним методом, вимірюючи:

- A. \*оптичну густина
- B. температуру плавлення
- C. кут обертання
- D. показник заломлення
- E. рН розчину

51. Провізор-аналітик проводить визначення кількісного вмісту лікарського засобу «Гідрокортизону ацетат» інструментальним методом. Оптичну густина розчину він вимірює за допомогою:

- A. \*спектрофотометра
- B. полярографа
- C. поляриметра
- D. рН-метра
- E. рефрактометра

52. Провізор-аналітик проводить фотоколориметричне кількісне визначення 0,02% розчину нітрофуралу. Для цього він вимірює:

- A. \*оптичну густина розчину
- B. рН досліджуваного розчину

- C. показник заломлення розчину
- D. кут обертання розчину
- E. температуру кипіння розчину

53. Провізор-аналітик проводить експрес-аналіз лікарських засобів. Рефрактометричний метод він може використати для:

- A. \*кількісного визначення лікарських речовин
- B. визначення коефіцієнту розподілу
- C. визначення фізіологічної дії речовин
- D. визначення кута обертання
- E. визначення відносної густини

54. Для експрес-аналізу розчину глюкози 10% необхідно визначити його показник заломлення. Який прилад при цьому повинен використати провізор-аналітик?

- A. \*рефрактометр
- B. фотоколориметр
- C. потенціометр
- D. поляриметр
- E. спектрофотометр

55. У практиці лабораторій центрів сертифікації фармацевтичної продукції застосовується іонообмінна хроматографія. На якому етапі аналізу лікарських речовин використовується цей метод?

- A. \*кількісного визначення лікарських речовин
- B. встановлення молекулярної маси лікарських речовин
- C. визначення чистоти лікарських речовин
- D. ідентифікації лікарських речовин
- E. вивчення фармакологічної активності лікарських речовин

56. Фахівець ампульного цеху фармацевтичного підприємства здійснює контроль якості ін'єкційних розчинів. Для визначення рН розчину він повинен використати:

- A. \*потенціометр
- B. рефрактометр
- C. спектрофотометр
- D. поляриметр
- E. віскозиметр

57. Парацетамол – лікарський засіб, що чинить аналгетичну, жарознижувальну та протизапальну дію. При кількісному визначенні діючої речовини цериметричним методом як індикатор використовують:

- A. \*фероїн
- B. натрію еозинат
- C. фенолфталеїн
- D. крохмаль
- E. калію хромат

58. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення антигістамінного засобу «Дифенгідраміну гідрохлорид» методом ацидиметрії в неводному середовищі. З якою метою він додає при цьому розчин ртуті(II) ацетату?

- A. \*для зв'язування хлорид-іонів в малодисоційовану сполуку
- B. для посилення гідролізу дифенгідраміну гідрохлориду
- C. для зміни густини розчину
- D. для створення оптимального значення рН розчину
- E. для прискорення випадіння в осад основи дифенгідраміну

59. Кількісний вміст антигістамінного засобу «Дифенгідраміну гідрохлорид» визначають методом алкаліметрії. Як титрант використовують розчин:

- A. \*натрію гідроксиду
- B. калію бромату
- C. натрію тіосульфату
- D. калію перманганату

## Е. хлористоводневої кислоти

60. Глутамінова кислота за хімічною структурою належить до амінокислот аліфатичного ряду. Який метод застосовуються для її кількісного визначення?

- A. \*алкаліметрії
- B. нітриметрії
- C. броматометрії
- D. аргентометрії
- E. комплексонометрії

61. Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) належить до групи нестероїдних протизапальних засобів. Її кількісне визначення методом прямої алкаліметрії рекомендується проводити за температури не вище 20 °С з метою запобігання:

- A. \*гідролізу естерної групи
- B. відновлення лікарської речовини
- C. окиснення лікарської речовини
- D. декарбоксилування лікарської речовини
- E. осадження солі, що утворюється

62. У лабораторії з контролю якості проводять кількісне визначення місцевого анестетика «Прокаїну гідрохлорид». Метод його алкаліметричного титрування ґрунтується на наявності в структурі:

- A. \*зв'язаної хлористоводневої кислоти
- B. діетиламіногрупи
- C. естерного зв'язку
- D. незаміщеного ароматичного циклу
- E. залишку *n*-амінобензойної кислоти

63. Кількісний вміст антибактеріального засобу «Фталілсульфатіазол» (фталазол) визначають методом алкаліметрії. Титрантом

у цьому методі є розчин:

- A. \*натрію гідроксиду
- B. хлорної кислоти
- C. калію бромату
- D. амонію тіоціанату
- E. срібла нітрату

64. Ібупрофен – похідне фенілпропіонової кислоти, що чинить протизапальну, анагетичну та жарознижувальну дію. При його кількісному визначенні методом алкаліметрії як індикатор використовують розчин:

- A. \*фенолфталеїну
- B. феруму(III) амонію сульфату
- C. протравного чорного
- D. калію хромату
- E. крохмалю

65. Камфора рацемічна застосовується зовнішньо як подразнювальний та антисептичний засіб. Кількісний вміст речовини визначають методом алкаліметрії після виділення еквівалентної кількості хлористоводневої кислоти в результаті попередньої взаємодії з реактивом:

- A. \*гідроксиламіну гідрохлорид
- B. *n*-диметиламінобензальдегід
- C. 2,4-динітрофенілгідразин
- D. хлорамін
- E. фурфурол

66. У лабораторії з контролю якості лікарських засобів аскорбінову кислоту у вітамінному препараті визначають методом алкаліметрії. Який хімічний процес лежить в основі цього методу?

- A. \*нейтралізація
- B. комплексоутворення

- С. гідроліз
- Д. окиснення
- Е. відновлення

67. Кількісне визначення субстанції «Адреналіну тартрат» проводять методом ацидиметрії у неводному середовищі. Як титрант використовують розчин:

- А. \*хлорної кислоти
- В. натрію гідроксиду
- С. калію бромату
- Д. йоду
- Е. натрію нітриту

68. Кількісне визначення субстанції «Адреналіну тартрат» проводять методом ацидиметрії у неводному середовищі. Який індикатор використовують в цьому методі?

- А. \*кристалічний фіолетовий
- В. метиловий оранжевий
- С. фенолфталеїн
- Д. кальконкарбонова кислота
- Е. еріохром чорний

69. Кількісне визначення відхаркувального засобу «Натрію бензоат» проводять методом ацидиметрії у неводному середовищі. Який реактив використовують як розчинник?

- А. \*оцтова кислота безводна
- В. піридин
- С. бензол
- Д. диметилформамід
- Е. диметисульфоксид

70. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст відхаркувального засобу «Натрію бензоат» методом ацидиметрії. З метою усу-

нення впливу бензойної кислоти на індикатор, титрування слід проводити в присутності:

- A. \*діетилового ефіру
- B. маніту
- C. меркурію(II) ацетату
- D. хлористоводневої кислоти
- E. натрію гідроксиду

71. Кількісне визначення субстанції «Фенобарбітал» проводять методом алкаліметрії у неводному середовищі. Який реактив використовується як розчинник?

- A. \*диметилформамід
- B. оцтова кислота льодяна
- C. оцтовий ангідрид
- D. мурашина кислота
- E. етиловий спирт

72. Кількісний вміст місцевого анестетика «Лідокаїну гідрохлорид» визначають методом зворотної аргентометрії. Який індикатор використовують при титруванні?

- A. \*заліза(III) амонію сульфат
- B. фенолфталеїн
- C. метиленовий синій
- D. крохмаль
- E. нейтральний червоний

73. Провізор-аналітик визначає кількісний вміст субстанції «Аскорбінова кислота» йодометричним методом. Як індикатор він використовує розчин:

- A. \*крохмалю
- B. метилового оранжевого
- C. бромфенолового синього
- D. фенолфталеїну



Е. мурексиду

74. Кількісне визначення вітамінного засобу «Аскорбінова кислота» проводять методом йодометрії. На яких властивостях речовини ґрунтується метод?

- А. \*відновлювальних
- В. окиснювальних
- С. кислотних
- Д. основних
- Е. амфотерних

75. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення антибактеріального засобу «Сульфатіазол» методом нітритометрії. Наявність якої функціональної групи обумовлює вибір методу?

- А. \*первинної ароматичної аміногрупи
- В. альдегідної групи
- С. карбоксильної групи
- Д. сульфогрупи
- Е. гідроксильної групи

76. У лабораторії центру сертифікації фармацевтичної продукції проводиться кількісний аналіз глутамінової кислоти методом визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою. Використання цього методу пов'язано з наявністю в будові лікарської речовини атомів:

- А. \*нітрогену
- В. карбону
- С. кисню
- Д. фосфору
- Е. сульфору

77. Фармацевтичний аналіз глутамінової кислоти передбачає визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою концен-

трованою. Аміак, що утворюється під час випробування, відганяють у колбу-приймач, яка повинна містити:

- A. \*титрований розчин хлористоводневої кислоти
- B. насичений розчин натрію хлориду
- C. титрований розчин натрію едетату
- D. свіжоприготований розчин таніну
- E. розчин калію йодиду йодований

78. Атропіну сульфат – лікарський засіб, що виявляє холінолітичну дію. Кількісне визначення атропіну сульфату методом ацидиметрії в неводному середовищі можливе за рахунок наявності в структурі речовини:

- A. \*третинного атома нітрогену
- B. спиртового гідроксилу
- C. фенільного радикалу
- D. естерної групи
- E. зв'язаної сульфатної кислоти

79. Атропіну сульфат – лікарський засіб, що виявляє холінолітичну дію. Кількісне визначення атропіну сульфату методом алкаліметрії в спирто-хлороформному середовищі можливе за рахунок наявності в структурі речовини:

- A. \*зв'язаної сульфатної кислоти
- B. третинного атома азоту
- C. спиртового гідроксилу
- D. фенільного радикалу
- E. естерної групи

80. Лікарський засіб «Фенобарбітал» належить до кислотних форм барбітуратів. Це дозволяє провізору-аналітику провести його кількісне визначення методом:

- A. \*алкаліметрії в неводному середовищі
- B. ацидиметрії в неводному середовищі

- С. зворотної йодоμεтрії
- Д. зворотної цериметрії
- Е. прямої броматометрії

81. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення розчину нітрофуралу 0,02% йодоμεтричним методом. Який індикатор він використовує?

- А. \*крохмаль
- В. калію хромат
- С. метиловий червоний
- Д. фенолфталеїн
- Е. кристалічний фіолетовий

82. Провізор-аналітик проводить експрес-аналіз розчину борної кислоти 2%. Кількісне визначення діючої речовини він проводить методом:

- А. \*алкаліметрії
- В. аргентометрії
- С. комплексонометрії
- Д. нітритометрії
- Е. ацидиметрії

83. Провізор-аналітик проводить експрес-аналіз мікстури седативної дії з натрію бромідом. Кількісне визначення натрію броміду проводить методом:

- А. \*аргентометрії
- В. комплексонометрії
- С. алкаліметрії
- Д. ацидиметрії
- Е. нітритометрії.

84. Провізор-аналітик здійснює експрес-аналіз екстемпоральної мікстури. Ідентифікацію катіона кальцію він проводить реак-

цією з розчином:

- A. \*амонію оксалату
- B. калію піроантимонату
- C. натрію тетрафенілборату
- D. міді(II) сульфату
- E. барію хлориду

85. Провізор-аналітик здійснює експрес-аналіз очних крапель протизапальної дії, які містять калію йодид. Кількісне визначення діючої речовини він проводить методом:

- A. \*аргентометрії
- B. комплексонометрії
- C. нітритометрії
- D. ацидиметрії
- E. алкаліметрії

86. Для лікування безсоння застосовують лікарські форми, що містять калію бромід. Ідентифікувати катіон калію можна реакцією з розчином:

- A. \*натрію кобальтинітриду
- B. калію піроантимонату
- C. срібла нітрату
- D. барію хлориду
- E. калію фуроціаніду

87. Провізор-аналітик проводить експрес-аналіз екстемпоральної мікстури. Бензоат натрію у складі мікстури він ідентифікує реакцією з розчином:

- A. \*заліза(III) хлориду
- B. натрію гідрокарбонату
- C. амонію оксалату
- D. натрію ацетату
- E. магнію сульфату

88. Провізор-аналітик проводить кількісне визначення кальцію хлориду в складі екстемпоральної мікстури. Який титрований розчин він використовує:

- A. \*натрію едетату
- B. калію бромату
- C. хлористоводневої кислоти
- D. калію перманганату
- E. натрію гідроксиду

89. Провізор-аналітик виконує експрес-аналіз очних крапель, що містять цинку сульфат. Ідентифікацію катіона цинку він проводить реакцією з розчином:

- A. \*калію фероціаніду
- B. натрію хлориду
- C. калію перманганату
- D. натрію нітриту
- E. амонію оксалату

90. Провізор-аналітик виконує експрес-аналіз очних крапель, що містять цинку сульфат. Ідентифікацію сульфатів він проводить реакцією з розчином:

- A. \*барію хлориду
- B. амонію оксалату
- C. калію нітрату
- D. натрію нітриту
- E. заліза(III) хлориду

91. Інфузійний 0,9% розчин натрію хлориду застосовують як фізіологічний. Яким методом можна провести кількісне визначення діючої речовини?

- A. \*аргентометрії
- B. нітритометрії

- C. комплексонометрії
- D. ацидиметрії
- E. алкаліметрії

92. Провізор-аналітик проводить аналіз екстемпоральної мікстури, що містить кальцію хлорид. Кількісне визначення діючої речовини він проводить методом:

- A. \*комплексонометрії
- B. алкаліметрії
- C. нітриметрії
- D. ацидиметрії
- E. перманганатометрії

93. Провізор-аналітик виконує експрес-аналіз рідкої лікарської форми, що містить кальцію хлорид. Ідентифікацію хлорид-іона він проводить реакцією з розчином:

- A. \*срібла нітрату
- B. калію піроантимонату
- C. натрію тетрафенілборату
- D. амонію оксалату
- E. барію хлориду

94. Проводиться експрес-аналіз рідкої лікарської форми, що містить натрію саліцилат і натрію бензоат. Для виявлення саліцилат- та бензоат-іонів при сумісній присутності необхідно використати розчин:

- A. \*заліза(III) хлориду
- B. калію йодиду
- C. натрію нітриту
- D. амонію хлориду
- E. алюмінію сульфату

95. Проводиться експрес-аналіз протикашльової мікстури, до

складу якої входять натрію гідрокарбонат та екстракт трави термопсису. Кількісний вміст натрію гідрокарбонату в цій мікстури можна визначити методом:

- A. \*ацидиметрії
- B. нітритометрії
- C. цериметрії
- D. перманганатометрії
- E. аргентометрії

96. Проводиться експрес-аналіз очних крапель, до складу яких входять цинку сульфат і борна кислота. Кількісний вміст цинку сульфату в цій лікарській формі можна визначити методом:

- A. \*комплексонометрії
- B. алкаліметрії
- C. цериметрії
- D. поляриметрії
- E. нітритометрії

97. Проводиться експрес-аналіз мікстури, що містить кальцію хлорид і натрію бромід. Сумарне визначення інгредієнтів цієї лікарської форми можна визначити:

- A. \*аргентометрично
- B. комплексонометрично
- C. алкаліметрично
- D. поляриметрично
- E. нітритометрично

98. Проводиться експрес-аналіз мікстури, що містить кальцію хлорид і натрію бромід. Кількісне визначення кальцію хлориду в цій лікарській формі можна визначити:

- A. \*комплексонометрично
- B. алкаліметрично
- C. меркуриметрично

- D. нітритометрично
- E. аргентометрично

99. Провізор-аналітик виконує експрес-аналіз порошків, що містять аскорбінову кислоту. Кислотні властивості цієї речовини дозволяють проводити її кількісне визначення методом:

- A. \*алкаліметрії
- B. йодометрії
- C. цериметрії
- D. йодатометрії
- E. комплексонометрії

100. До складу мікстури відхаркувальної дії входять натрію гідрокарбонат, калію йодид та амонію хлорид. Під час експрес-аналізу цієї лікарської форми кількісне визначення натрію гідрокарбонату можна визначити таким методом:

- A. \*ацидиметрії
- B. алкаліметрії
- C. аргентометрії
- D. комплексонометрії
- E. нітритометрії



## ЛІТЕРАТУРА

1. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.
2. 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.
3. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. – Т.1. – 1128 с.; – Т.2. – 724 с.; – Т.1. – 732 с.
4. 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. – 552с.
5. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.
6. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.
7. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.
8. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник / О.С. Худоярова. – Вінниця: ТОВ «Нілан – ЛТД», 2018. – 194 с.
9. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів/ Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін./ Видання 2-ге – Ві-

ниця: Нова книга, 2011 – 784с.

**10.** Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.

**11.** В.П.Черних, Б.С.Зіменковський, І.С.Гриценко. Органічна хімія. Харків, Вид-во НФаУ “Оригінал”, 2008.

**12.** Губський І.Ю. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — . Біологічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / І.Ю. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — 2-е вид., випр. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво "Медицина" 2017. - 544 с.

**13.** Сучасні вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів / В.Г.Варченко, С.В.Сур, В.П.Черних та ін. – Харків: Вид-во НФаУ, 2002. -202 с.

**14.** Черних В.П., Шемчук Л.А., Різак Г.В. Методичні вказівки з органічної хімії. –Харків. – 2011. – 85 с.

**15.** Лендел В.Г., Балог І.М., Маньо Н.П., Різак Г.В. Методичні вказівки теоретичного курсу і лабораторно-практичних занять з біоорганічної хімії для студентів медичного факультету, 1997.

**16.** Фармацевтична хімія : метод. рек. до самост. роботи здоб. вищої освіти / В.А. Георгіянц, Л.О. Перехода, З.Г. Єрьоміна, І.А. Сич, С.Г. Таран, П.О. Безуглий, І.В. Українець, В.О. Зубков, Н.Ю. Бевз, Н.В. Гарна, Л.В. Сидоренко, О.С. Головченко, О.В. Горохова, Н.П. Кобзар, О.В. Кізь, С.Г. Леонова, Л.О. Петрушова, І.А. Данилова, О.В. Криваніч, Г.О. Єрьоміна – НФаУ, 2018. – 136 с.

**17.** Різак Г.В. Методологія органічного синтезу. - Ужгород, 2023.

**18.** Різак Г.В. Фармацевтичний аналіз лікарських речовин неорганічної природи: практикум з фармацевтичної хімії для студентів медичного факультету спеціальності «фармація».–Київ: Наукова думка, 2016 р. - 24 с.

**19.** Лендел В.Г., Балог І.М., Онисько М.Ю., Різак Г.В. Навчальний посібник з «Біоорганічної хімії». // ВАТ «Патент» Ужгород, 2003. – 215 с. (Рекомендовано МОН України для студентів ВУЗів).

**20.** Різак Г.В. Навчально-методичний посібник з біоорганічної хімії. - Ужгород, 2023.

**21.** Різак Г.В. Конспект лекцій з фармацевтичної хімії для студентів IV курсу мед. ф-ту. Ч.1. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2021. - 126 с.

**22.** Різак Г.В. Конспект лекцій з фармацевтичної хімії для студентів IV курсу мед. ф-ту. Ч.2. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 170 с.

**23.** Збірник задач з фармацевтичної хімії: навч.- метод. посіб. для студентів спец. «Фармація» мед. ф-ту/ Г.В. Різак. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 168 с.

**24.** Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 1. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 194 с.

**25.** Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 2. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 284 с.

**26.** Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 3. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 196 с.

**27.** Фармацевтична хімія : методичні рекомендації з фармацевтичної хімії для підготовки здобувачів вищої освіти до державної атестації (спеціальність – «Фармація») / В. А. Георгіянц, І. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О.В. Горохова, Н.Ю. Бевз, Н.В. Гарна, Л.О. Перехода, З.Г. Єрьоміна, І.А. Сич, С.Г. Таран, Н.Л. Березнякова, А.І. Федосов. – Х. : НФаУ, 2018. – 100 с.

**28.** Фармацевтична хімія. Змістовний модуль 3.1. Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу лікарських речовин і лікарських форм [Електронний ресурс] : посіб. для викладачів, які навчають студентів IV курсу спеціальності "Фармація" / З. Б. Моряк [та ін.] – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2016. – 149 с.

**29.** Фармацевтична хімія. Частина II. Хімічні методи аналізу лікарських засобів. Катіони та аніони [Електронний ресурс] : навч.-метод. посіб. для самостійної роботи студентів V курсу по підготовці до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / Л. Г. Черковська, О. В. Кривошей, Г. І. Ткаченко [та ін.]. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 76 с.



Формат 60x84/16. Папір офс.  
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.  
Ум. друк. арк. 28,71.  
Наклад 300 прим. Замовлення № 21.

Видавництво «ФОП Сабов А.М.».  
м. Ужгород, вул. Університетська, 21/220.  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 4855 від 25.02.2015р.  
Друк: ФОП Сабов А.М., тел.: 050-43-22-437