

Тема заняття: Аналіз якості лікарських засобів, похідних фенолів, ароматичних карбонових і оксикарбонових кислот, їх солей і естерів. Фенол, резорцин, кислота бензойна, саліцилова та їх натрієві солі. Кислота ацетилсаліцилова, ацелизин. Фенілсаліцилат, метилсаліцилат.

Мета: Опанувати методи аналізу якості лікарських засобів з групи фенолів, ароматичних кислот їх солей і естерів.

Студент повинен знати:

- методи здобуття лікарських засобів, що вивчаються;
- латинські назви, синоніми лікарських засобів, що вивчаються;
- фізико-хімічні властивості лікарських засобів;
- реакції, що протікають при якісному і кількісному аналізі лікарських засобів даної групи;
- шляхи потрапляння домішок; методи їх визначення;
- вживання, форми випуску, шляхи введення, дозування лікарських засобів;
- умови зберігання, що витікають з фізико-хімічних властивостей лікарських засобів.

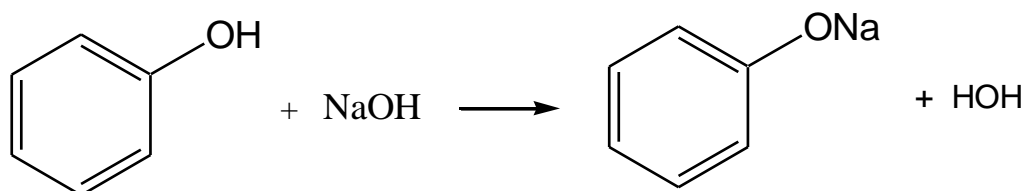
уміти:

- виконувати якісні реакції на функціональні групи, що входять до складу препарату;
- правильно визначати чистоту лікарських засобів;
- проводити кількісне визначення препаратів методами кислотного титрування та бромометрії;
- розраховувати наважки і процентний вміст препаратів;
- робити висновок про доброякісність даних препаратів.

* * *

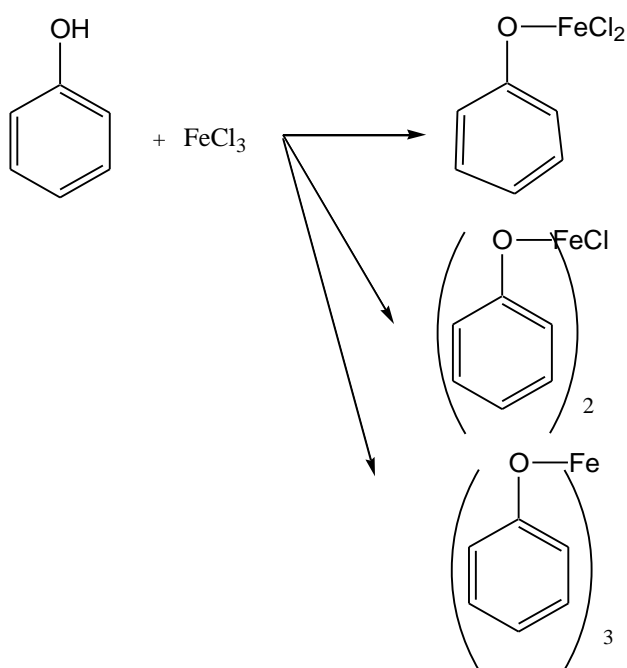
Фенолами є ароматичні сполуки, в яких один або декілька атомів гідрогену в ядрі заміщено на гідроксили. Відповідно розрізняють 1,2 і 3-х атомні феноли.

1. На відміну від аліфатичних спиртів, феноли проявляють, хоча і в слабкій мірі явно виражений кислотний характер і тому володіють здатністю розчинятися в лугах з утворенням фенолятів.



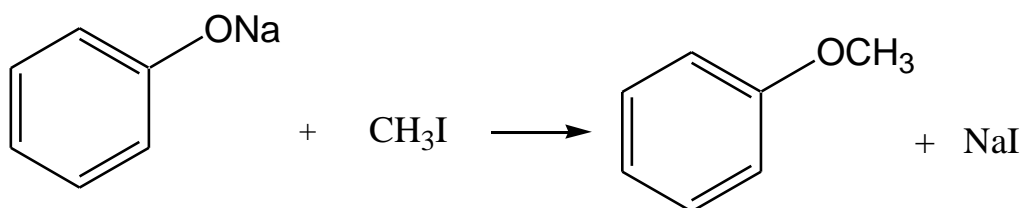
Оскільки кислотний характер фенолів виражений слабо, феноляти у водних розчинах сильно гідролізовані і навіть така слабка кислота як вугільна витісняє феноли з їх солей.

2. Підтвердити наявність OH- групи у фенолах можна з розчином ферум(III) хлориду, ефект реакції - забарвлення розчину:

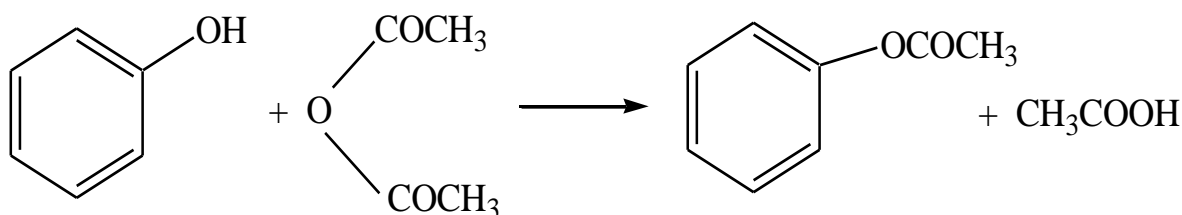


3. Феноли також як і спирти, утворюють прості і складні ефіри:

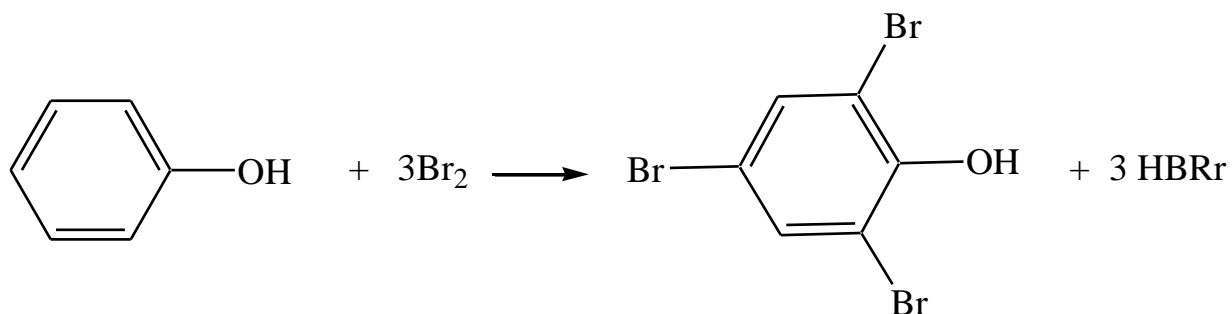
а) утворення простих ефірів:



б) утворення складних ефірів:

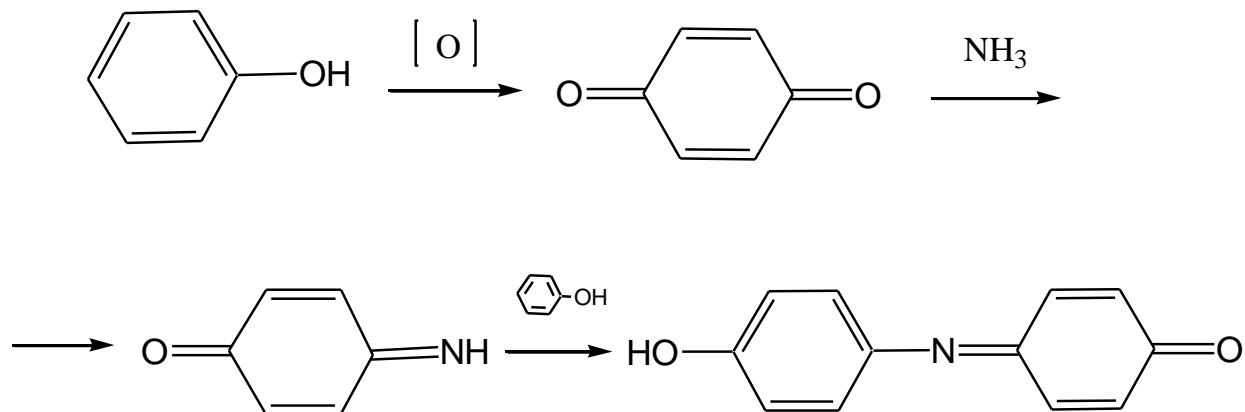


4. Введення OH- групи в молекулу бензолу призводить до глибокої зміни у властивостях самого ядра. Так, бензол стійкий до окиснення, а феноли легко окиснюються; у бензолі атоми гідрогену заміщуються у присутності каталізатора, а у фенолі атоми гідрогену, що знаходяться в о- і п- по відношенню до фенольного гідроксилу легко заміщуються (бромуються, йодуються навіть при кімнатній температурі):

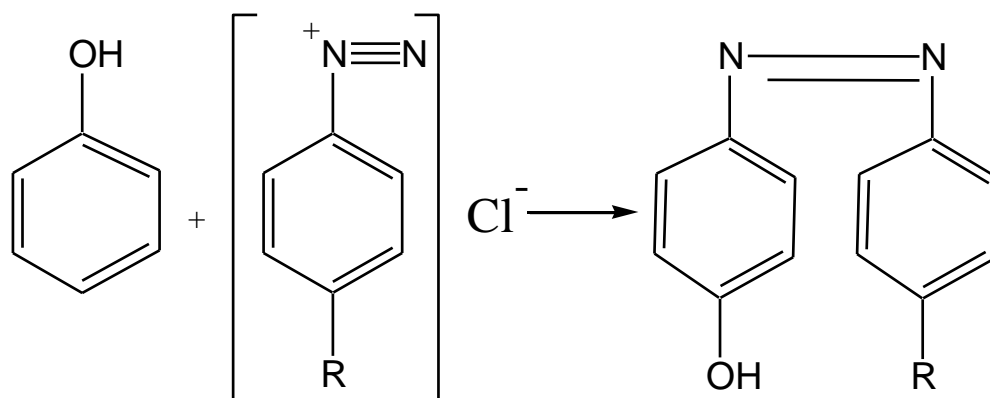


Ця реакція лежить в основі кількісного визначення фенолів (фенолу, резорцину, тимолу і так далі)

Реакція окиснення: при взаємодії з гіпохлоритами утворюються хінони, які при взаємодії з аміаком або амінами утворюють хіноіміни далі індофеноли:



в) для ідентифікації фенолів використовують їх здатність вступати в реакцію приєднання з солями діазонію в лужному середовищі - утворення азобарвника. Реакція високочутлива і дає можливість відкривати феноли в малих кількостях:



Метод броматометрії:

Броматометрія (бромометрія) відноситься до фармакопейних методів кількісного аналізу, в якості реагенту, що взаємодіє з досліджуваною речовиною, виступає розчин бром.

Розчини бром нестійкі і дуже токсичні, тому в якості титранту не застосовуються. Джерелом бром є бромат-бромідна суміш ($\text{KBrO}_3 + \text{KBr}$). Бром, що утворюється при взаємодії бромат (BrO_3^-) і бромід (Br^-) іонів в кислому середовищі, вступає в реакцію з досліджуваною речовиною (див. вище).

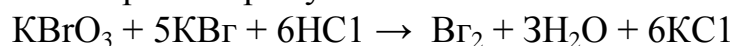


Метод застосовується для кількісного визначення різних органічних речовин, що містять фенольний гідроксил, первинну ароматичну аміногрупу (фенолу, резорцину, саліцилової кислоти, сульфаниламідних препаратів, амінобензойних кислот). Існують два способи броматометричного титрування: пряме і зворотне.

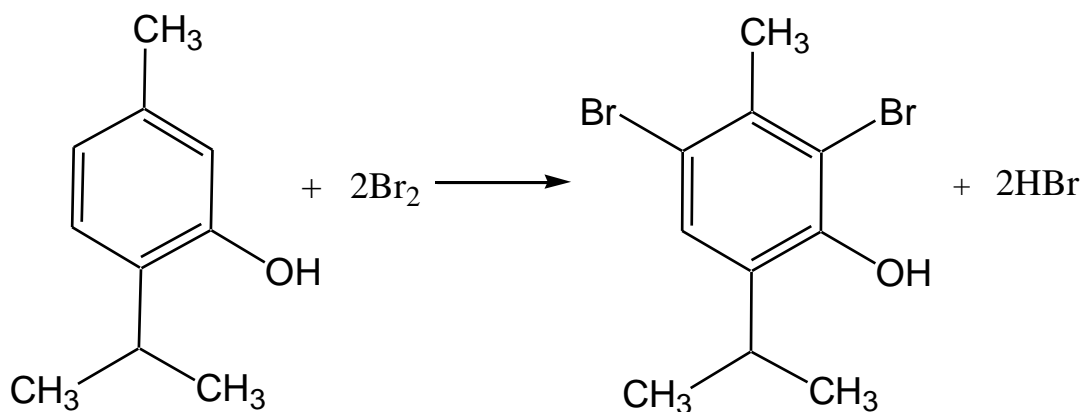
Фармакопейний метод кількісного визначення тимолу (спосіб прямого титрування).

Розчин аналізованої субстанції підкисляють, додають калію бромід і далі титрують суміш розчином калію бромату до зникнення рожевого забарвлення індикатора (метилового помаранчевого). При цьому протікають наступні реакції:

1. Утворення бром:



2. Бромовання тимолу:



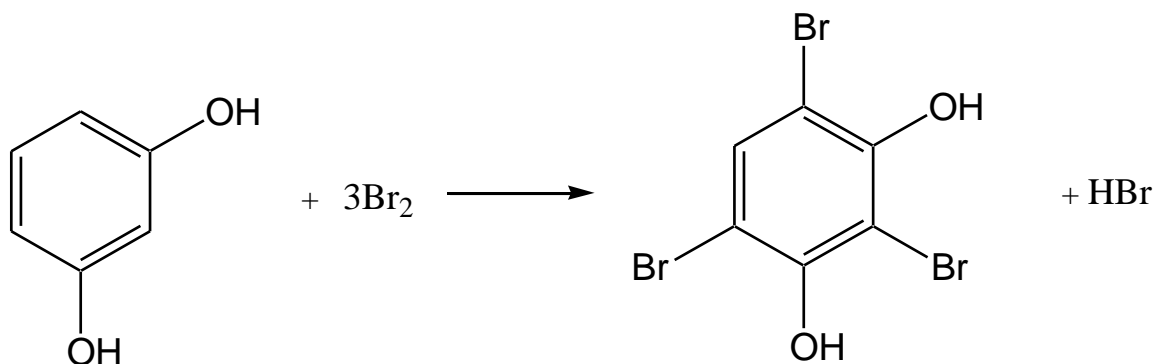
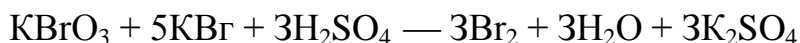
Після того, як тимол прореагує, наступна крапля титранту призводить до утворення броду, який знебарвлює індикатор. Розчин знебарвлюється і титрування закінчують.

Паралельно проводять контрольний дослід (холосте титрування) для визначення кількості титранту, витраченого на реакцію з індикатором.

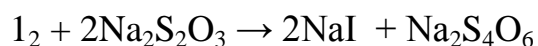
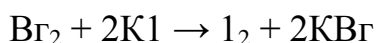
Фармакопейний метод кількісного визначення фенолу, резорцину (спосіб зворотнього титрування)

Аналізований розчин підкисляють, додають надлишкову кількість титранту KBrO_3 , надлишок KBr .

Суміш перемішують і залишають на деякий час для бродування.



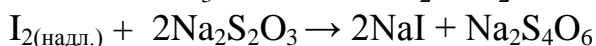
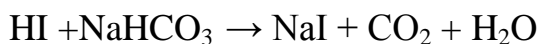
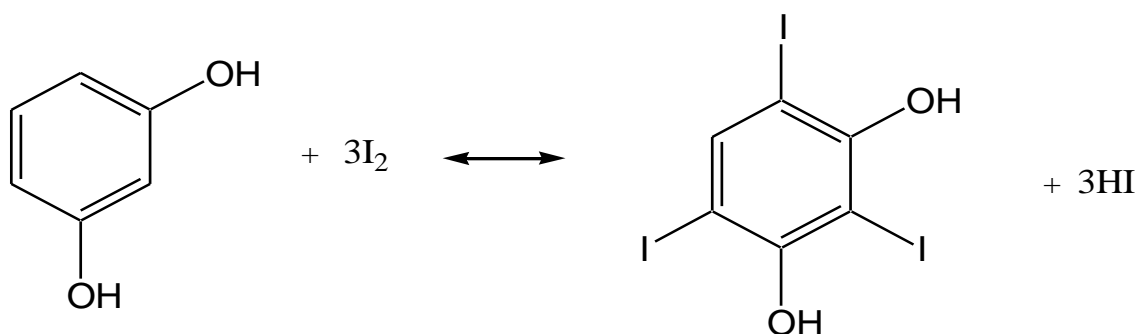
Надлишок броду визначають йодометричним методом



Аналогічно методу броматометричного титрування для кількісного визначення вище перерахованих груп препаратів можна застосувати метод йодометрії і йодхлорметрії.

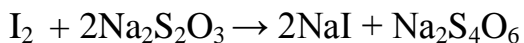
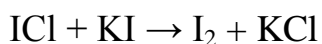
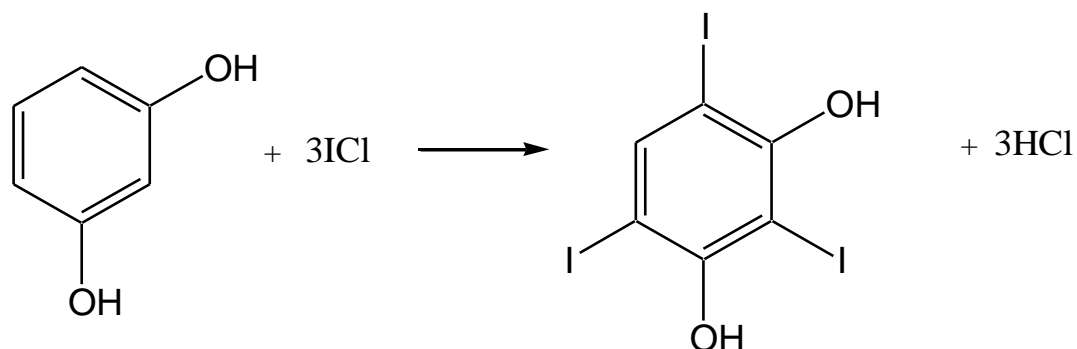
Йодометричний метод аналізу

Йодометричний метод аналізу аналогічний броматометричному методу, відрізняється тим, що йодометрію проводять в середовищі натрію гідрокарбонату, оскільки в процесі йодування препаратів виділяється HI, який робить процес оборотним.



Метод йодхлорметричного аналізу

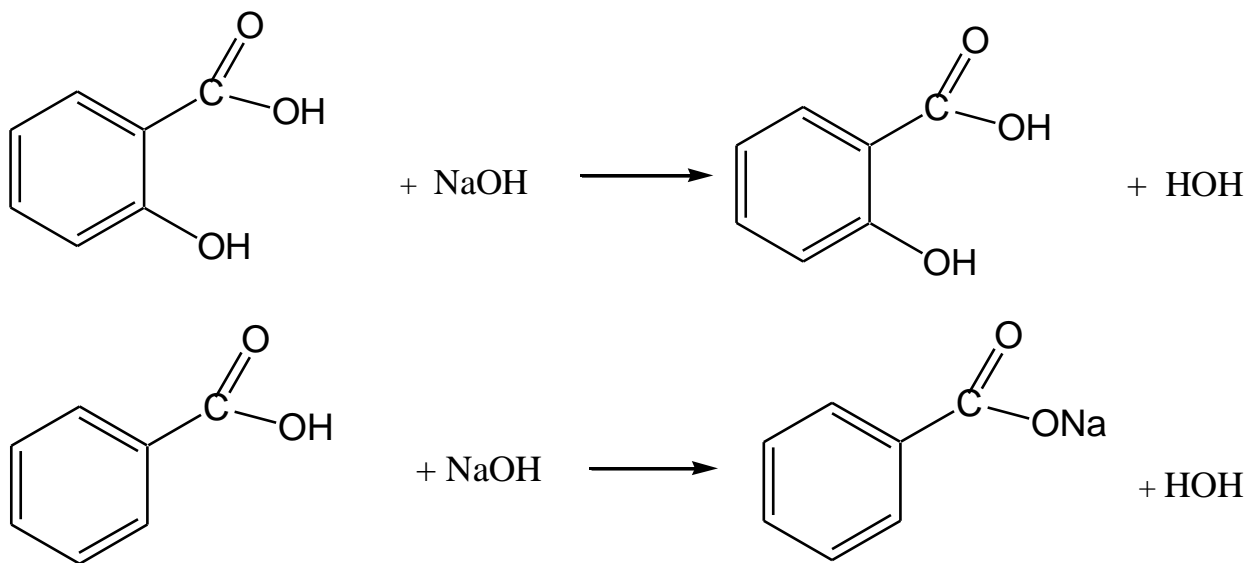
Метод зворотнього титрування. В якості титранту використовують надлишок йоду хлориду. Відбувається йодування препарату; надлишок йоду хлориду визначають йодометрично:



Кількісне визначення ароматичних кислот методом кислотно-основного титрування:

Кількісне визначення кислоти бензойної та саліцилової за ГФУ проводиться методом алкаліметрії.

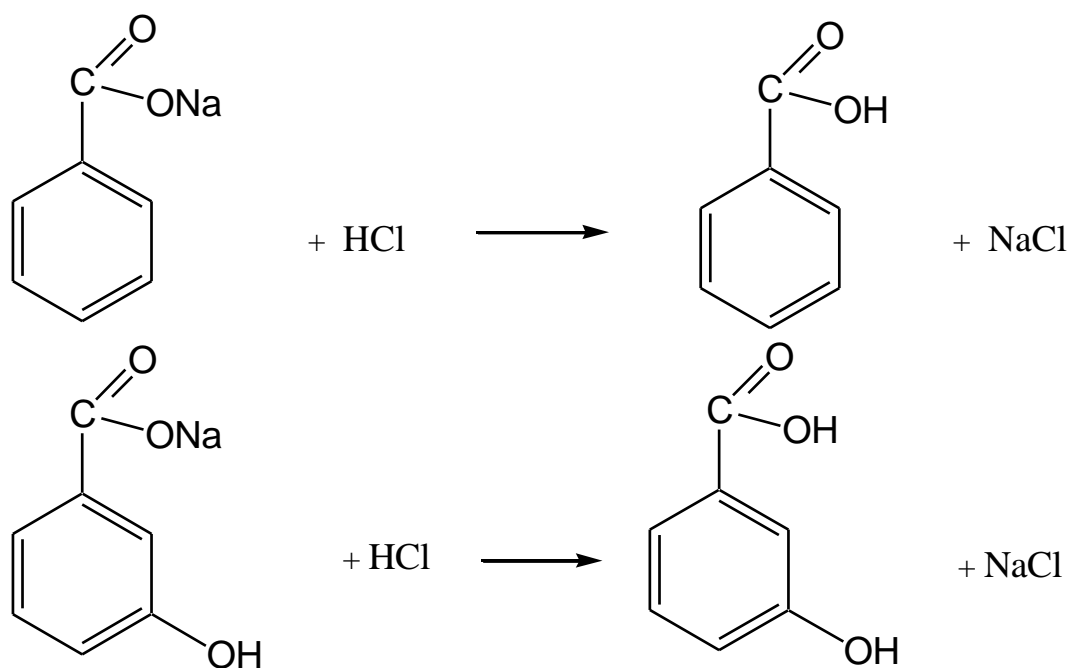
Через те, що кислоти важко розчинні у воді, в якості розчинника використовують спирт, який заздалегідь нейтралізують за фенолфталеїном. Наважку розчиняють в спирті і титрують розчином натрію гідроксиду з тим же індикатором.



Фармакопейний метод кількісного визначення натрієвих солей саліцилової і бензойної кислот є метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі. В якості титранту використовується розчин хлорної кислоти, розчинник - безводна оцтова кислота. Кінець титрування визначається потенціометрично.

Не фармакопейним методом кількісного визначення натрієвих солей саліцилової та бензойної кислот є метод кислотно-основного титрування в двофазному розчиннику.

Титрування проводять у присутності ефіру, оскільки кислота (саліцилова або бензойна), що виділяється в процесі реакції, змінює рН середовища в кислу сторону, в результаті перехід забарвлення індикатора настає раніше точки еквівалентності. Присутність ефіру запобігає цьому явищу, оскільки він витягує таку, що виділилася кислоту (саліцилову або бензойну).



Основні питання, які необхідно розібрати:

1. Охарактеризувати фізико-хімічні властивості препаратів даної групи, виходячи з їх будови.
2. Вплив введення гідроксильної групи в молекулу бензолу на фізичні, хімічні та біологічні властивості сполук.
3. Методи ідентифікації лікарських засобів з групи фенолів. Виділити загальногрупові реакції ідентифікації.
4. Можливі методи кількісного визначення лікарських засобів з групи фенолів, ароматичних кислот та їх солей.
5. Загальний принцип якісного і кількісного аналізу лікарських засобів з групи складних ефірів (фенілсаліцилат, ацетилсаліцилова кислота).