ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Т.В. Панасенко, Л.О. Омельянчик, В.І. Генчева

ХІМІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Лабораторний практикум
для студентів освітнього ступеня «магістр» спеціальності «Хімія»

Запоріжжя

2023

УДК: 615.2/.3(075.8)
ББК: Р281я73
П16

Панасенко Т.В. Хімія лікарських засобів: лабораторний практикум для студентів освітнього ступеня «магістр» спеціальності «Хімія» / Панасенко Т.В., Омельянчик Л.О., Генчева В.І. − Запоріжжя: ЗНУ, 2023. – 72 с.

У лабораторному практикумі «Хімія лікарських засобів» представлені теоретичні відомості про Неорганічні лікарські препарати I групи періодичної системи Д.І. Менделєєва, фізичні, хімічні властивості, біологічну роль і фізіологічну дію спиртів, альдегідів, фенолів, а також ідентифікацію, кількісний аналіз, умови зберігання лікарських засобів з даних груп органічних сполук.

У лабораторному практикумі надається методика виконання якісних реакцій та проведення кількісного визначення лікарських засобів з групи спиртів, альдегідів, фенолів, ароматичних карбонових кислот і їх естерів. Розглядається повний фармацевтичний аналіз лікарських засобів з характерними реакціями на функціональні групи.

Також запропоновано контрольні питання до кожної теми, тестові завдання №1, №2.

Для студентів освітнього ступеня «магістр» спеціальності «Хімія».

Рецензент *М.П. Завгородній*, кандидат біологічних наук, доцент

Відповідальний за випуск *О.А. Бражко*, доктор біологічних наук, професор

ЗМІСТ

Вступ…… 4

Правила безпеки під час роботи у хімічній лабораторії…….. 5

Перша допомога при нещасних випадках……..... 6

ТЕМА 1: НЕОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ І ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ Д.І. МЕНДЕЛЄЄВА……... 7

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №1……. 8

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ №1…… 10

ТЕМА 2: ОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ СПИРТІВ…… 21

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №2……. 29

ТЕМА 3: ОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ АЛЬДЕГІДІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ……. 35

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №3……. 41

ТЕМА 4: ОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ ФЕНОЛІВ ….. 49

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №4……. 53

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ №2…… 63

ГЛОСАРІЙ…… 69

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ…….. 71

Вступ

Навчально-методичний посібник створено для студентів освітнього ступеня «магістр» спеціальності «Хімія» денної форм навчання з метою надати допомогу в самостійній роботі з освоєння теоретичного матеріалу та осмислення професійних умінь хіміка в галузі контролю якості лікарських засобів.

Хімія лікарських засобів вивчає хімічну природу та хімічні властивості лікарських речовин. Основна кількість лікарських засобів належить до сполук Карбону. Їх поділяють на такі класи: вуглеводні, спирти, альдегіди, бензени та ін.

Завдання навчальної дисципліни «Хімія лікарських засобів» − вивчення теоретичних основ хімії лікарських засобів; вивчення хімічних перетворень, які полягають в реакціях ідентифікації лікарських засобів, перевірки на чистоту препаратів, кількісного визначення вмісту лікарських засобів.

Контроль якості лікарських засобів здійснюють у відповідності з вимогами нормативно-технічної документації (Державна фармакопея України − ДФУ, Фармакопейна стаття − ФС, тимчасова фармакопейна стаття − ТФС).

Державна фармакопея України – збірник стандартів і обов'язкових норм для внесених у неї лікарських засобів, форм препаратів і сировини, має законодавчий характер, обов'язковий для всіх медичних установ та підприємств країни, які готують, зберігають і контролюють лікарські засоби.

У фармакопейній статті наводиться назва субстанції або речовини на латинській і українській мовах, формула речовини, молекулярна маса і повна хімічна назва.

Розділи фармакопейної статті викладаються у наступній послідовності:

− властивості (опис, розчинність);

− ідентифікація (перераховуються методики, що використовуються для якісного визначення речовини);

− випробування на чистоту (методика приготування стандартного розчину, прозорість, кольоровість, кислотність або лужність, визначення домішок із зазначенням допустимих меж);

− кількісне визначення (опис методу кількісного визначення, вказується відсотковий вміст основної речовини або активність в одиницях дії);

− зберігання;

− домішки.

Хімія лікарських засобів базується на знаннях з аналітичної, неорганічної та органічної хімії.

Знання специфічних особливостей і реакцій основних функціональних груп дає можливість бути вільним у виборі методів контролю якості лікарських засобів, а також їх кількісного аналізу. Реакції функціональних груп тісно пов'язані з методами синтезу лікарських засобів, конструювання біологічної активності речовини, уявленнями про стабільність та умови зберігання лікарського засобу.

Правила безпеки під час роботи у хімічній лабораторії

1. Студенти зобов'язані підтримувати в чистоті й порядку постійні робочі місця. На робочому столі повинні знаходитися лише предмети, необхідні для проведення роботи. Портфелі, сумки та інші речі варто залишати у відведеному для цього місці. **Бути присутнім на заняттях і працювати дозволяється тільки в білих медичних халатах.**
2. Необхідні для дослідів реактиви знаходяться на поличках лабораторних столів, **концентровані кислоти і летючі речовини – у витяжних шафах**, звідки їх виносити **категорично забороняється**.
3. Сухі реактиви варто брати чистим шпателем або спеціальною ложечкою. Розчини наливати в пробірки у невеликій кількості (краплями).
4. Без дозволу викладача не проводити ніяких додаткових дослідів.
5. При нагріванні на дерев'яному столі під нагрівальний прилад необхідно покласти товстий прошарок азбесту.
6. Не допускати при роботі з газом проскакування полум'я в пальниках (при цьому характерний шум змінюється на свист). У таких випадках треба негайно закрити газовий кран і тільки після охолодження пальників запалювати їх знову.
7. Усі досліди з отруйними і летючими речовинами, а також випарювання проводити **тільки у витяжній шафі**. При цьому голова працюючого повинна знаходитися поза шафою.
8. Роботу з легкозаймистими речовинами проводити подалі від вогню.
9. Нагріваючи розчини в пробірці, потрібно тримати її так, щоб отвір був спрямований у протилежний бік від працюючого та його сусіда.
10. Їдкими лугами і концентрованими кислотами користуватися з обережністю, щоб уникнути хімічних опіків і ушкодження одягу.
11. Розведення **концентрованих кислот** і **лугів** здійснювати **нашаровуванням їх на воду**, а не навпаки.
12. Залишки концентрованих кислот і цінних матеріалів (солі аргентуму) зливати тільки в спеціально відведені для цього склянки, які знаходяться під витяжною шафою.
13. У випадку виникнення пожежі для її гасіння застосовувати вогнегасники, пісок, мокру ганчірку, ковдру грубошерстну або азбестову сітку. При спалаху розчинних у воді пальних рідин (спирт, ацетон) для гасіння можна застосовувати велику кількість води; при горінні нерозчинних у воді рідин (бензин, петролейний ефір і ін.) для гасіння не можна застосовувати воду, а варто використовувати азбест, пісок, грубошерсті ковдри.

В лабораторії забороняється:

1. Працювати на несправному устаткуванні.
2. Лишати працюючі прилади без догляду.
3. Їсти їжу в лабораторіях, пити з хімічного посуду.

4. Відмірювати концентровані кислоти і луги, втягуючи їх ротом у піпетку.

5. Зберігати летючі й легкозаймисті речовини поблизу джерел тепла, відкритого вогню, працюючих приладів.

6. Ставити в термостат легкозаймисті речовини.

7. Торкатися голими руками до проводів заземленого устаткування, що може бути під напругою.

Перша допомога при нещасних випадках

При порізі рук склом необхідно, насамперед, видалити пінцетом шматочки скла з рани. Потім змастити рану спиртовим розчином йоду, прикрити шматочком марлі і вати, накласти пов'язку. Якщо кровотеча відразу не припиняється, то слід докласти шматочок кровоспинної вати. Її можна приготувати в лабораторії, змочити вату 10% -им розчином ферум хлориду або 3%-им розчином перекису водню. При сильній кровотечі, яка виникла при пораненні більш великих кровоносних судин, треба тимчасово перетягнути руку еластичним джгутом з гумової трубки, відправити хворого в травматологічний пункт.

При термічних опіках необхідно відразу змочити обпечене місце 5%-им розчином таніну в 40%-ому етиловому спирті. Краще накласти невеликий компрес з вати або марлі, змоченою цим розчином.

При хімічних опіках кислотами промивають уражену ділянку водою, а потім 1-2%-им розчином питної соди. Можна накласти компрес з вати або марлі, змочений розчином соди.

При опіках лугами промивають уражену ділянку водою, а потім 1%-им розчином оцтової або лимонної кислот, можна накласти компрес.

Якщо кислота або луг потрапили в око, то його слід ретельно промити водою, а потім відповідно 2%-им розчином соди або борної кислоти.

При опіках шкіри бромом слід швидко змити його великою кількістю спирту і змастити уражене місце маззю від опіків.

При опіках фенолом слід розтирати побілілу ділянку шкіри гліцерином, поки не відновиться нормальний колір шкіри. Потім промити уражену ділянку водою і накласти компрес з вати, змоченої гліцерином.

При опіках гарячими органічними розчинниками необхідно промити обпечене місце, найчастіше етиловим спиртом, потім водою.

У разі отруєння хлором, бромом, нітроген оксидами, слід тривало вдихати пари нашатирного спирту, потім вийти на свіже повітря і випити молока.

При сильних опіках, порізах і отруєннях після надання першої медичної допомоги потерпілого слід негайно відправити у поліклініку.

Перев'язувальний матеріал та лікарські засоби завжди повинні знаходитися в аптечці.

ТЕМА 1: НЕОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ І ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ Д.І. МЕНДЕЛЄЄВА

ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

План

1. Характеристика натрію. Біогенна роль натрію.
2. Препарати натрію.
3. Характеристика калію. Біогенна роль калію.
4. Препарати калію.

Основні терміни та поняття: натрію хлорид, натрію сульфат, натрію гідрокарбонат, натрію гідроксид, натрію тіосульфат, калію хлорид, калію ацетат, калію оротат.

Завдання:

− вивчити основні характеристики натрію, калію; їх біогенну роль, препарати натрію і калію;

− ознайомитися з будовою, латинськими назвами, синонімами, фізико-хімічними властивостями, реакціями, що протікають при якісному і кількісному аналізі лікарських препаратів І групи періодичної системи Д.І. Менделєєва;

− вивчити способи отримання і повний фармацевтичний аналіз лікарських препаратів І групи періодичної системи Д.І. Менделєєва.

1. Характеристика натрію. Біогенна роль натрію.

Натрій − макроелемент (0,25%). Основний позаклітинний іон. Топографія в організмі: плазма крові, лімфа, травні соки. Добова потреба організму в натрії 4-7 г.

Біогенна роль натрію:

Забезпечує осмотичний тиск; підтримує кислотно-основний стан організму; бере участь у нервово-м’язовій передачі (виникнення біопотенціалів); бере участь у водно-сольовому обміні; впливає на роботу ферментів.

При блокуванні натрієвих каналів на клітинній мембрані не відбувається деполяризація й не виникає потенціал дії. Крім того іони натрію сприяють набряканню колоїдів тканин, що приводить до затримки води в організмі й сприяє її нагромадженню (формування набряків).

Вміст іонів натрію в продуктах невеликий.

2. Препарати натрію

Натрію хлорид у вигляді ізотонічного й гіпертонічного розчинів. **Натрію сульфат** (глауберова сіль) – проносний засіб, антидот при отруєнні солями барію й плюмбуму, тому що утворює нерозчинні сульфати. **Натрію гідрогенкарбонат** – для підвищення лужних резервів крові й зниження ацидозу. Зовнішньо – для промивання слизових оболонок ока, ротової порожнини, для інгаляцій, для нейтралізації кислот, які потрапили на слизові

оболонки й шкіру. **Натрію гідроксид** надходить до складу матеріалів, що застосовуються в ортопедичній стоматології. **Натрію тіосульфат** використовується для дезінфекції кишківника, як протизапальний і протиопіковий засіб.

3. Характеристика калію. Біогенна роль калію.

Калій − макроелемент (0,22%). Основний внутрішньоклітинний іон. Топографія в організмі: печінка, нирки, серце, мозок, м'язи, кров і т.ін.

Біогенна роль калію

Забезпечує осмотичний тиск; забезпечує виникнення біопотенціалів, що пов'язане із процесом нервової й м'язової збудливості; підтримує кислотно-основний стан; бере участь у водно-сольовому обміні; бере участь у синтезі білків, вуглеводів; впливає на активність ферментів.

Підвищення вмісту іонів калію знижує скорочувальну функцію міокарда (брадикардія); зниження вмісту іонів калію збільшує частоту серцевого ритму (тахікардія).

4. Препарати калію

Калію хлорид застосовують при м'язовій дистрофії, порушеннях серцевого ритму, при блювоті, інтоксикаціях, після хірургічних втручань. **Калію ацетат** (CH_3COOK) − для зняття набряків (осмотичний діуретик). **Калію оротат** – противоаритмічний засіб і застосовується при дефіциті калію в організмі.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №1

Мета: засвоїти методи аналізу лікарських засобів сполук елементів I групи періодичної системи Д.І. Менделєєва натрію гідрогенкарбонат, натрію тіосульфату, формувати практичні навички контролю лікарських форм експрес-методом.

Завдання:

− навчити студентів працювати з загальнодержавними стандартами та нормативною документацією, за якими нормується якість лікарських препаратів I групи періодичної системи Д.І. Менделєєва;

− навчити студентів виявляти шляхи потрапляння домішок; методи їх визначення; умови зберігання, що витікають з фізико-хімічних властивостей лікарських препаратів I групи періодичної системи Д.І. Менделєєва.

Хімічний посуд та прилади: пробірки, очні піпетки, груші, скляні палички, предметні скельця, мікропіпетки на 1 і 2, 5 мл, колби для титрування, стаканчики, електроплитка, мірні пальчики.

Реактиви: свіжоприготовлений розчин $NaHCO_3$ ($KHCO_3$), розчин $K[Sb(OH)_6]$, розведений розчин HCl (або 0,1н розчин HCl), 6%-ий розчин $MgSO_4$, насичений розчин $MgSO_4$, 0,1н розчин $AgNO_3$, розчин $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$, індикатор – метилоранж, розчин крохмалю, 0,1н розчин I_2, очищена вода.

Техніка безпеки: ***ОБЕРЕЖНО!*** Робота з $AgNO_3$! Розчин знаходиться на столі викладача. Злив $AgNO_3$ в банку для зливу.Дотримуватись правил роботи з електроплиткою.

Хід роботи.

Якісний аналіз:

Виявлення натрію катіону (Na^+)

Випаровуємо, сіль змочену HCl, внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його в жовтий колір.

$$Na^+ + [Sb(OH)_6]^- \rightarrow Na[Sb(OH)_6]\downarrow$$

За ДФУ: До 2 мл розчину додати 2 мл розчину калію гідрогенкарбонату (або натрію гідрогенкарбонату) і нагріти до кипіння, осад не утворюється, до розчину додають 4 мл розчину калію гексагідроксостибату (V) і нагріти до кипіння. Потім охолодити у льодяній бані, і якщо потрібно, потерти скляною паличкою по внутрішній стінці пробірки. Утворюється густий осад білого кольору.

Виявлення гідрокарбонат-іону (HCO_3^-)

$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + CO_2\uparrow + H_2O$$

До досліджуваного розчину додати 5 - 6 крапель розведеної HCl; виділяються бульбашки вуглекислого газу.

$$2NaHCO_3 + MgSO_4 \rightarrow MgCO_3\downarrow + Na_2SO_4 + CO_2\uparrow + H_2O$$

До 4-5 крапель досліджуваного розчину додати 5 крапель насиченого розчину магнію сульфату, прокип'ятити, утворюється білий осад.

Виявлення тіосульфат-іону ($S_2O_3^{2-}$)

$$Na_2S_2O_3 + AgNO_3 \rightarrow Ag_2S_2O_3\downarrow + NaNO_3$$

$$Ag_2S_2O_3 \rightarrow Ag_2SO_3\downarrow + S\downarrow$$

$$Ag_2SO_3 + S + H_2O \rightarrow Ag_2S\downarrow + H_2SO_4$$

З розчином $AgNO_3$ спостерігається перехід кольорів осаду.

$$Na_2S_2O_3 + 2HCl \rightarrow 2NaCl + SO_2\uparrow + S\downarrow + H_2O$$

З розчином хлоридної кислоти, випадає жовтий осад.

Кількісний аналіз:

Натрію гідрогенкарбонату: до 1 мл лікарської форми додати 1-2 краплі метилоранжу і титрувати 0,1н розчином HCl до зміни кольору розчину на рожевий.

1 мл 0,1н розчину HCl відповідає 0,0084 г натрію гідрогенкарбонату.

Натрію тіосульфату: до 1 мл додати 10-15 мл води очищеної, 1 краплю розчину крохмалю і титрувати 0,1н розчином I_2 появи забарвлення розчину.

1 мл 0,1 розчину I_2 відповідає 0,02482 г натрію тіосульфату.

$$2Na_2S_2O_3 + I_2 \rightarrow Na_2S_4O_6 + 2NaI$$

Після проведення аналізу лікарського засобу результати занести до лабораторного журналу та зробити висновки про відповідність якості лікарських препаратів I групи періодичної системи Д.І. Менделєєва згідно загальнодержавних стандартів та нормативної документації.

?

Контрольні питання

1. Характеристика натрію. Біогенна роль натрію. Препарати натрію.
2. Характеристика калію. Біогенна роль калію. Препарати калію.
3. Добування, властивості натрію гідрогенкарбонату, натрію тіосульфату.
4. Реакції ідентифікації натрію гідрогенкарбонату, натрію тіосульфату.
5. Методи кількісного визначення натрію гідрогенкарбонату, натрію тіосульфату.
6. Застосування, зберігання натрію гідрогенкарбонату, натрію тіосульфату.
7. Реакції ідентифікації та кількісного визначення, застосування та зберігання натрію хлориду, натрію броміду, натрію йодиду, калію хлориду, калію йодиду, калію броміду, натрію нітриту.
8. Вимоги діючої інструкції до контролю якості розчинів для ін'єкцій.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ №1

1. При додаванні реактиву $Na_3[Co(NO_2)_6]$ до досліджуваного розчину (у нейтральному середовищі) утворюється жовтий осад. Це свідчить про наявність катіонів:

А. Ca^{2+}
Б. Na^+
В. Hg^{2+}
Г. K^+
Д. Fe^{2+}

2. Білий кристалічний осад утворюється при додаванні до досліджуваного розчину, який містить катіони Na^+, реактиву:

А. $K[Sb(OH)_6]$
Б. 25% NH_4OH
В. $Na_3[Co(NO_2)_6]$
Г. 2 н H_2SO_4
Д. $K_4[Fe(CN)_6]$

3. У результаті додавання реактиву $Na_3[Co(NO_2)_6]$ до досліджуваного розчину, який містить катіони K^+, утворюється:

А. білий аморфний осад
Б. червоний крупнодисперсний осад
В. білий кристалічний осад
Г. розчин зеленого кольору
Д. жовтий кристалічний осад

4. Визначити катіони, які знаходяться в розчині, якщо сухий залишок після випарювання розчину забарвлює полум'я пальника у жовтий колір, а при розгляданні через індигову призму – у фіолетовий колір:

А. Na^+, Ca^{2+}
Б. Na^+, Sr^{2+}

в) K^+, Ca^{2+}

Г. Na^+, Ba^{2+}

Д. Na^+, K^+

5. Визначити, які катіони містить досліджуваний розчин, якщо центрифугат, отриманий після додавання натрій карбонату та відділення осаду, утворює з натрій гексанітрокобальтатом (III) осад жовтого кольору:

А. Na^+

Б. K^+

В. Bi^{3+}

Г. NH_4^+

Д. Sr^{2+}

6. Визначити, які катіони містить досліджуваний розчин, якщо центрифугат, отриманий після додавання натрій карбонату та відділення осаду, утворює з винною кислотою білий дрібнокристалічний осад:

А. Cr^{3+}

Б. Ba^{2+}

В. Pb^{2+}

Г. K^+

Д. Na^+

7. Сухий залишок досліджуваного розчину після випарювання забарвлює безкольорове полум'я пальника у жовтий колір, характерний для катіонів:

А. Pb^{2+}

Б. K^+;

В. Ca^{2+}

Г. Ag^+

Д. Na^+

8. Білий сирнистий осад, нерозчинний у кислотах, але легкорозчинний у надлишку амоніаку, утворюється при додаванні реактиву аргентум нітрату до досліджуваного розчину, який містить аніони:

А. $Cl^–$

Б. $NO_3^–$

В. $S^{2–}$

Г. $J^–$

Д. $Br^–$

9. Жовтий сирнистий осад утворюється при додаванні реактиву аргентум нітрату до досліджуваного розчину, який містить аніони:

А. $SO_4^{2–}$

Б. $Cl^–$

В. $Br^–$

Г. $J^–$

Д. $CO_3^{2–}$

10. При дії хлоридної кислоти на досліджуваний розчин спостерігається виділення бульбашок газу, що викли-кає помутніння

вапнякової води. Це свідчить про наявність аніонів:

А. Br^-

Б. MnO_4^-

В. CO_3^{2-}

Г. NO_3^-

Д. NO_2^-

11. У розчині присутні хлорид- та бромід-аніони. Указати реагент для виявлення бромід-аніонів:

А. хлорна вода

Б. баритова вода

В. бромна вода

Г. вапнякова вода

Д. гіпсова вода

12. З реактивом антипірином (у кислому середовищі) червоно-буре забарвлення утворюють аніони:

А. CH_3COO^-

Б. NO_2^-

В. Br^-

Г. SO_4^{2-}

Д. NO_3^-

13. Указати аніони, які при підкисленні досліджуваного розчину виділяють газ з неприємним запахом та одно-часно викликають помутніння розчину у пробірці:

А. $S_2O_3^{2-}$

Б. SO_3^{2-}

В. CO_3^{2-}

Г. S^{2-}

Д. NO_2^-

14. При додаванні реактиву аргентум нітрату до досліджуваного розчину виділився білий осад, який з часом почорнів. Це свідчить про наявність аніонів:

А. S^{2-}

Б. SO_3^{2-}

В. PO_4^{3-}

Г. $S_2O_3^{2-}$

Д. AsO_4^{3-}

15. Однаковий аналітичний ефект спостерігають при взаємодії нітрат- і нітрит-аніонів з:

А. дифеніламіном та концентрованою сульфатною кислотою

Б. розчином калій перманганату

В. розчином йоду у калій йодиді

Г. розчином аргентум нітрату

Д. розчином барій (II) хлориду

16. Титрування – це:

А. процес повільного додавання реактиву для визначення концентрації

компонента

Б. фізико-хімічний метод аналізу кислот, основ, солей

В. процес поступового розведення розчину для визначення концентрації компонента

Г. приготування титрованого розчину

Д. метод якісного аналізу кислот, основ та солей

17. Титрантом методу ацидиметрії є вторинний стандартний розчин хлоридної кислоти. Точну концентрацію хлоридної кислоти встановлюють за вихідною речовиною:

А. щавлевою кислотою

Б. калій дихроматом

В. натрій тіосульфатом

Г. натрій тетраборатом

Д. магній (II) сульфатом

18. Титрований розчин хлоридної кислоти можна приготувати:

А. за приблизною наважкою з подальшим визначенням титру

Б. за приблизною наважкою

В. розведенням розчину кислоти відомої концентрації

Г. за точною наважкою

Д. розчиненням хлороводню у воді

19. Вимоги до реакцій у титриметричному аналізі:

А. повинні перебігати швидко, кількісно, бути незворотними, кінець реакції повинен чітко фіксуватися

Б. повинні перебігати швидко та кількісно

В. повинні перебігати повільно, якісно, бути зворотними, кінець реакції повинен чітко фіксуватися

Г. повинні перебігати за хімічними рівняннями з урахуванням побічних реакцій, швидко та кількісно

Д. точка еквівалентності повинна швидко фіксуватися у будь-якому випадку, навіть без наявності індикатора

20. Принцип вибору індикатора для титрування:

А. інтервал pH, у якому індикатор змінює своє забарвлення

Б. стрибок титрування вкладається в інтервал переходу забарвлення індикатора

В. інтервал переходу забарвлення індикатора не вкладається в стрибок титрування

Г. інтервал переходу забарвлення індикатора вкладається в стрибок титрування

Д. точка еквівалентності не залежить від типу індикатора

21. Титр розчину розраховують за формулою:

$$А. T = \frac{N \cdot E}{1000};$$

$$Б. T = \frac{N \cdot M}{100};$$

$$В.Т = \frac{N}{E \cdot 1000};$$

$$Г.Т = \frac{N \cdot 1000}{E \cdot V};$$

$$Д.Т = N \cdot \frac{E}{V}.$$

22. В основі кислотно-основного титрування лежить реакція:

А. $[H^+] + [OH^-] = 10^{-14}$

б) $An^- + H_2O = HAn + OH^-$

в) $H^+ + OH^- = H_2O$

г) $[H^+][OH^-] = K_w$

д) $Kt^+ + H_2O = KtOH + H^+$

23. Титриметричні методи аналізу класифікуються за типом хімічних реакцій. Визначити, яка реакція лежить в основі кислотно-основного титрування:

А. осадження

Б. окиснення

В. нейтралізації

Г. відновлення

Д. комплексоутворення

24. Крива титрування – це:

А. графічна залежність швидкості титрування від часу

Б. зміна забарвлення розчину в процесі титрування

В. зміна об’єму розчину в процесі титрування

Г. графічне зображення зміни реакції середовища в процесі титрування

Д. зміна pH при додаванні кислот та лугів

25. Титриметричні методи кількісного аналізу засновані на вимірюванні:

А. маси речовини

Б. точного об’єму розчину

В. точної наважки розчину

Г. приблизної наважки розчину

Д. приблизного об’єму розчину

26. Указати, від чого залежить інтервал переходу pH-індикатора:

А. наявності домішок

Б. концентрації розчину

В. кислотності середовища

Г. константи дисоціації індикатора

Д. природи досліджуваної величини

27. Порядок проведення зворотного титрування:

А. до розчину відомої концентрації, який знаходиться у колбі для титрування, додають аналізований розчин з бюретки

Б. до аналізованого розчину додають точний об’єм стандартного розчину (титрант 1), надлишок якого відтитровують іншим стандартним розчином (титрант 2)

В. до аналізованого розчину додають певний реагент, продукт реакції відтитровують певним титрантом

Г. до аналізованого розчину додають титрант з бюретки до встановлення точки еквівалентності

Д. до точного об'єму стандартного розчину (титрант 1) додають аналізований розчин, надлишок якого відтитровують іншим стандартним розчином (титрант 2)

28. Методом кислотно-основного титрування визначають:

А. кислоти, основи, солі, які гідролізують, зокрема солей, утворених слабкими кислотами та слабкими основами

Б. кислоти, відновники

В. окисники, відновники, ряд органічних сполук

Г. кислоти, основи, солі, які не гідролізують

Д. кислоти, основи, окисники, солі, які утворені сильними кислотами та сильними основами

29. Указати теорії кислотно-основних індикаторів:

А. Бренстеда та Лоурі

Б. Оствальда та Арреніуса

В. іонна та хромофорна

Г. Клапейрона та Менделєєва

Д. фізична та хімічна

30. Указати спосіб титрування, у якому до розчину досліджуваної речовини додають точно відомий надлишок допоміжного титранта:

А. замісникове титрування

Б. непряме титрування

В. пряме титрування

Г. титрування за залишком

Д. зворотне титрування

31. Методом ацидиметрії можна визначити:

А. основи та солі, які не піддаються гідролізу

Б. кислоти, основи, солі

В. основи та солі, які при гідролізі утворюють лужне середовище

Г. кислоти та солі, які при гідролізі утворюють кисле середовище

Д. кислі та основні солі

32. Вибрати індикатор та метод титриметричного аналізу для визначення гідрогенкарбонат-іонів у фармпре-параті:

А. метилоранж, алкаліметрія

Б. фенолфталеїн, ацидиметрія

В. метилоранж, ацидиметрія

Г. фенолфталеїн, алкаліметрія

Д. мурексид, ацидиметрія

33. Порядок проведення прямого титрування:

А. до аналізованого розчину додають основний та додатковий титранти одночасно

Б. до аналізованого розчину додають точну кількість першого титранта,

надлишок якого відтитровують іншим титрантом

В. до аналізованого розчину додають основний титрант до зміни кольору індикатора, потім додатковий титрант до точки еквівалентності

Г. до аналізованого розчину додають титрант з бюретки до встановлення точки еквівалентності

Д. до аналізованого розчину додають певний реагент, а титрант взаємодіє з продуктом першої реакції

34. Точка еквівалентності – це:

А. значення pH, при якому сполуки прореагували рівними об'ємами

Б. точка початку реакції

В. значення pH, при якому сполуки прореагували в еквівалентних кількостях

Г. зміна забарвлення розчину

Д. залежність pH від об'єму титрованого розчину

35. Указати індикатори, які використовують в методі кислотно-основного титрування:

А. pH-індикатори

Б. редокс-індикатори

В. специфічні індикатори

Г. металохромні індикатори

Д. адсорбційні індикатори

36. У методі кислотно-основного титрування використовують вторинний стандартний розчин натрій гідроксиду, стандартизацію якого проводять за розчином:

А. аргентум нітрату

Б. оцтової кислоти

В. натрій тетраборату

Г. хлоридної кислоти

Д. калій хлориду

37. Для вибору індикатора в методі кислотно-основного титрування будують криві титрування. Крива титру-вання – це залежність:

А. pH розчину від об'єму титранта

Б. pH розчину від концентрації титранта

В. pH розчину від об'єму досліджуваного розчину

Г. концентрації досліджуваної сполуки від pH розчину

Д. pH розчину від температури

38. Для стандартизації розчину хлоридної кислоти в методі кислотно-основного титрування використовують:

А. щавлеву кислоту

Б. натрій гідроксид

В. натрій тетраборат

Г. натрій хлорид

Д. цинк (II) сульфат

39. Указати, який з перелічених законів є теоретичною основою титриметричних методів аналізу:

А. закон постійності складу
Б. закон об’ємних відносин
В. закон еквівалентів
Г. закон збереження маси речовин
Д. закон Авогадро

40. Речовина реагує з титрантом стехіометрично з достатньою швидкістю. У цьому випадку застосовують:

А. непряме титрування
Б. замісникове титрування
В. дистанційний метод титрування
Г. пряме титрування
Д. зворотне титрування

41. Указати способи фіксування точки кінця титрування:

А. прямі та непрямі
Б. якісні та кількісні
В. індикаторні та інструментальні
Г. приготовленого та встановленого титру
Д. піпетування та окремих наважок

42. Для кількісного визначення натрій карбонату в досліджуваному препараті методом кислотно-основного титрування використовують індикатор:

А. мурексид
Б. дифеніламін
В. метилоранж
Г. метиленовий синій
Д. фероїн

43. Вихідні речовини – це речовини, з яких готують робочий розчин:

А. за точною наважкою
Б. за даними титрування
В. за приблизною наважкою
Г. будь-якої концентрації
Д. вихідної концентрації

44. Указати метод титриметричного аналізу, за допомогою якого можна провести кількісне визначення суль-фатної кислоти розчином калій гідроксиду:

А. аргентометрія
Б. ацидиметрія
В. редоксиметрія
Г. алкаліметрія
Д. хелатометрія

45. Кислотно-основні індикатори – це:

А. органічні речовини, які не змінюють своє забарвлення залежно від pH середовища

Б. органічні речовини, які змінюють своє забарвлення у залежності від способу титрування

В. слабкі неорганічні кислоти та їх солі

Г. органічні речовини, які змінюють своє забарвлення залежно від pH середовища

Д. неорганічні речовини, які реагують з кислотами та основами з утворенням забарвлених сполук

46. У методі нейтралізації використовують робочі розчини (титранти):

А. KJ, $KMnO_4$

Б. $AgNO_3$, $BaCl_2$

В. $NaNO_2$, $Na_2S_2O_3$

Г. KJ, K_2Cr_2O

Д. KOH, HCl

47. Стрибок титрування – це:

А. точка еквівалентності

Б. різка зміна pH під час титрування

В. зміна pH середовища

Г. різка зміна pH поблизу еквівалентної точки

Д. момент кінця реакції

48. Методом алкаліметрії можна визначити:

А. колір сечі

Б. глюкозу у сечі

В. об’єм біологічної рідини

Г. кислотність шлункового соку

Д. густину шлункового соку

49. Криві титрування показують:

А. залежність pH системи від часу титрування

Б. зміну об’єму розчину в процесі титрування

В. графічне зображення зміни забарвлення індикатора

Г. зміну pH середовища

Д. залежність pH системи від зміни об’єму титрованого розчину

50. При визначенні кількості речовини титриметричним методом застосовуються декілька способів титруван-ня. Техніка титрування замісника передбачає використання:

А. додаткового реактиву, який попередньо взаємодіє з досліджуваною речовиною

Б. двох бюреток для послідовного титрування двома різними титрантами

В. двох індикаторів для почергового титрування одним титрантом

Г. двох титрантів, один з яких додається до досліджуваної речовини у надлишку

Д. додаткового реактиву, який титрується разом з досліджуваною речовиною

51. Для приготування титрованого розчину йоду наважку йоду розчиняють у концентрованому розчині:

А. калій йодиду

Б. натрій фториду

В. натрій броміду
Г. калій хлориду
Д. бісмут (III) нітрату

52. Указати метод, яким здійснюється визначення натрій та калій хлоридів у медичних препаратах і біоло-гічних рідинах:

А. алкаліметрія
Б. ацидиметрія
В. комплексонометрія
Г. аргентометрія (метод Мора)
Д. редоксиметрія

53. У методі Фольгарда використовують вторинний стандартний розчин калій тіоціанату, який стандарти-зують розчином:

А. ферум (II) сульфату
Б. сульфатної кислоти
В. аргентум нітрату
Г. хлоридної кислоти
Д. купрум (II) нітрату

54. Указати розчин речовини, якою можна визначити наявність хлорид-іонів у питній воді:

А. NaOH
Б. J_2
В. $KBrO_3$
Г. $AgNO_3$
Д. NH_4OH

55. Указати титранти осаджувального титрування в методі Фольгарда:

А. $KMnO_4$, $KBrO_3$
Б. H_2SO_4, NaOH
В. $Na_2S_2O_3$, KJ
Г. $AgNO_3$, NH_4SCN
Д. $HClO_4$, KOH

56. Для кількісного визначення неорганічних сполук методом аргентометрії використовують 0,1 М розчин аргентум нітрату. Указати, який лікарський препарат можна визначити цим методом:

А. кальцій (II) глюконат
Б. калій бромід
В. розчин амоніаку
Г. натрій тетраборат
Д. етанол

57. Указати робочий розчин (титрант), який використовують у методі Мора:

А. 0,1 н $K_2Cr_2O_7$
Б. 0,1 н $Hg(NO_3)_2$
В. 0,1 н $AgNO_3$
Г. 0,05 н $Fe(NO_3)_3$

Д. 2 н NaOH

58. Для аналізу фармацевтичного препарату калій йодиду застосовують аргентометричне титрування, а саме метод Фаянса. У якості індикатора використовують:

А. флюоресцеїн

Б. залізоамонійні галуни

В. калій хромат

Г. дифенілкарбазон

Д. тіоціанатний комплекс ферум (III)

59. Галогенід-іони визначають за методом Фольгарда способом:

А. прямого титрування

Б. зворотного титрування

В. комплексонометрії

Г. титрування замісника

Д. алкаліметрії

60. Кількісне визначення галогенід-іонів осаджувальним титруванням (за методом Фольгарда) проводять у кислому середовищі. Указати кислоту, яку при цьому використовують:

А. CH_3COOH

Б. H_2SO_4

В. HCl

Г. HNO_3

Д. HNO_2

61. Калій йодид визначають методом Фаянса. Для фіксування кінцевої точки титрування використовують індикатор:

А. еозин

Б. тропеолін ОО

В. калій хромат

Г. метилоранж

Д. фенолфталеїн

62. У методах титриметричного аналізу використовують реакції окиснення-відновлення, комплексоутворення, осадження, нейтралізації. Визначити, яку реакцію використовують при титруванні фізіологічного розчину:

А. осадження

Б. окиснення бромідів до вільного брому

В. окиснення-відновлення

Г. нейтралізації

Д. комплексоутворення

ТЕМА 2: ОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ СПИРТІВ

ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

План

1. Спирти. Загальна характеристика.
2. Фізичні властивості спиртів.
3. Хімічні властивості спиртів.
4. Біологічна роль і фармакологічні властивості спиртів.
5. Характеристика етилового спирту.

Основні терміни та поняття: спирти, ідентифікація, випробування на чистоту, кількісне визначення етилового спирту, етиловий спирт.

Завдання:

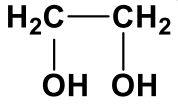
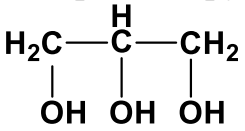
− вивчити загальну характеристику, фізичні, хімічні властивості, біологічну роль і фармакологічні властивості спиртів;

− ознайомитися з будовою, латинськими назвами, синонімами, фізико-хімічними властивостями, реакціями, що протікають при якісному і кількісному аналізі лікарських препаратів на основі спиртів;

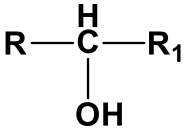
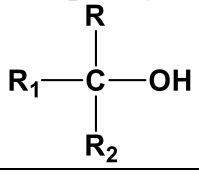
− вивчити способи отримання і повний фармацевтичний аналіз лікарських препаратів на основі спиртів.

1. Спирти. Загальна характеристика

Спирти – це похідні вуглеводнів, у молекулах яких один або декілька атомів Гідрогену заміщені гідроксильними групами (ОН-група). Залежно від кількості ОН-груп спирти поділяють на:

А) ***одноатомні спирти*** містять в молекулі одну ОН-групу: етанол	Б) ***двохатомні спирти*** містять дві ОН-групи:  етан-1,2-діол (етиленгліколь)	В) ***трьохатомні спирти*** містять три ОН-групи:  пропан-1,2,3-триол (гліцерол)

Залежно від характеру карбонового атома, який приєднує ОН-групи спирти поділяють на:

А) ***первинні спирти*** − ОН-група в таких сполуках пов'язана з первинним атомом Карбону: 	Б) ***вторинні спирти*** − ОН-група в таких сполуках пов'язана з вторинним атомом Карбону: 	В) ***третинні спирти*** − ОН-група в таких сполуках пов'язана з третинним атомом Карбону: 

2. Фізичні властивості спиртів

Введення ОН-групи в молекулу вуглеводню впливає на фізичні, хімічні та фармакологічні властивості речовини. ОН-група підвищує розчинність спиртів у воді. Зі збільшенням довжини карбонового ланцюга розчинність зменшується. Вторинні спирти більш розчинні, ніж первинні, а третинні – більш розчинні, ніж вторинні. Наприклад, метанол, етанол і пропанол змішуються з водою у всіх співвідношеннях, а починаючи з гексанолу, одноатомні спирти практично нерозчинні. Вищі спирти нерозчинні у воді. Розчинність спиртів з розгалуженою структурою карбонового ланцюга вища, ніж у спиртів, які мають нерозгалужену, нормальну будову.

Нижчі спирти володіють характерним алкогольним запахом, запах середніх гомологів сильний і частіше неприємний. Вищі спирти практично не мають запаху. Третинні спирти володіють особливим характерним запахом цвілі. Нижчі гліколі – в'язкі безбарвні рідини, що не мають запаху; добре розчинні у воді і етанолі, володіють солодким смаком.

З введенням в молекулу другої ОН-групи відбувається підвищення відносної густини і температури кипіння спиртів. Наприклад, густина етиленгліколя при 0 ^{0}С – 1,13 г/см^3, а етилового спирту – 0,81 г/см^3.

Закономірно змінюється і температура кипіння спиртів: вона зростає від первинних до третинних спиртів (табл. 1).

Температури кипіння багатоатомних спиртів вищі за рахунок збільшення числа міжмолекулярних водневих зв'язків. Спирти розгалуженої структури киплять при нижчій температурі, ніж спирти нерозгалуженої структури, тієї ж молекулярної маси; первинні спирти киплять при більш нижчій температурі, ніж вторинні і третинні спирти.

Введення ОН-групи в молекулу вуглеводню надає сполуці солодкий смак. Ця властивість особливо виражена у спиртів з великою кількістю ОН-груп. Наприклад, етиловий спирт не має солодкого смаку, гліцерол має солодкуватий смак, манніт (шестиатомний спирт) близький за солодкістю до сахарів.

Спирти використовуються в спектрофотомерії як розчинники.

3. Хімічні властивості спиртів

Хімічні властивості спиртів визначаються, в першу чергу, як у всіх оксигеновмісних сполук, відповідними функціональними групами і будовою радикалу. Характерною особливістю ОН-групи спиртів є рухливість атома Гідрогену, що пояснюється електронною будовою ОН-групи. Спирти здатні вступати в реакції заміщення (наприклад, в присутності лужних металів).

Має значення і характер зв'язку С−О. За рахунок великої електронегативності Оксигену в порівнянні з Карбоном, зв'язок С−О також в деякій мірі поляризований з частковим позитивним зарядом у атома Карбону і негативним – у Оксигену. Ця поляризація не приводить до дисоціації на іони. Спирти є нейтральними сполуками, що не змінюють забарвлення індикаторів, але вони мають певний електричний момент диполя.

Спирти є амфотерними сполуками, тобто можуть проявляти як властивості кислот, так і властивості основ.

Таблиця 1 − Фізичні властивості спиртів

Окремі представники спиртів		Фізичні властивості спиртів	
Назва	Структурна формула	$T_{пл.}$, ^0C	$T_{кип.}$, ^0C
1	2	3	4
Одноатомні спирти			
Метанол	CH_3OH	-97,53	64,5
Етанол (етиловий сппирт)	CH_3CH_2OH	-114,14	78
Пропан-1-ол	$CH_3CH_2CH_2OH$	-124,39	97
Пропан-2-ол	$CH_3CH(OH)CH_3$	-87,9	82,5
Бутан-1-ол	$CH_3(CH_2)_2CH_2OH$	-88,6	118
2-Метилпропан-1-ол	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	-101,9	108
Бутан-2-ол	$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$	-88,5	99,5
Двохатомні спирти			
Етан-1,2-діол (етиленгліколь)	$HOCH_2CH_2OH$	-12,69	199
Трьохатомні спирти			
Пропан-1,2,3-тріол (гліцерол)	$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$	18,1	290

1. Спирти є слабкими ОН-кислотами. Тому лужні метали витісняють із спиртів водень:

$$2\ R{-}OH + 2\ Na \longrightarrow 2\ R{-}ONa + H_2\uparrow$$

спирт натрій алкоголят

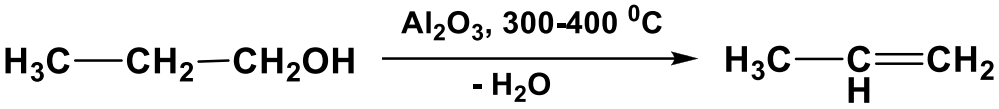
Алкоголяти, що утворюються, легко гідролізуються:

$$R{-}ONa + H_2O \longrightarrow R{-}OH + NaOH$$

натрій алкоголят спирт

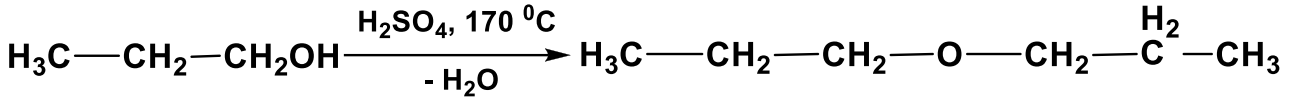
Зі збільшенням кількості ОН-груп, кислотні властивості спиртів зростають, що пов’язано з високою електронегативністю Оксигену і послабленням О–Н-зв’язку сусіднього гідроксилу в спиртах.

2. Спирти при нагріванні в присутності концентрованої сульфатної кислоти або Al_2O_3 можуть вступати в реакцію внутрішньомолекулярної дегідратації.



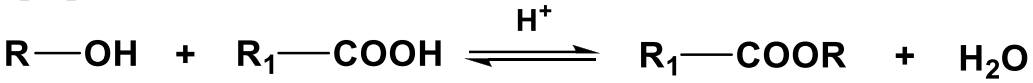
пропан-1-ол проп-1-ен

У більш м'яких умовах (температура 170 ^{0}C, каталітична кількість H_2SO_4) утворюються етери:



пропан-1-ол пропілпропіонат

3. При взаємодії спиртів з карбоновими кислотами (краще у присутності слідів сильних неорганічних мінеральних кислот) утворюються естери – реакція естерифікації.

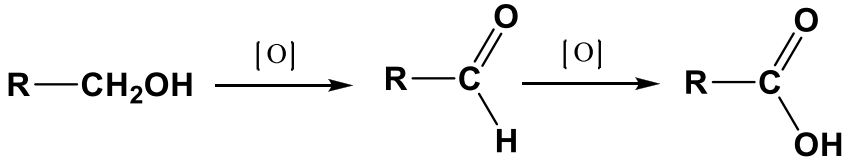


спирт карбонова кислота естер

Реакція естерифікації – оборотна; естер розкладається в присутності води, кислот і лугів на вихідні речовини – спирт і карбонову кислоту.

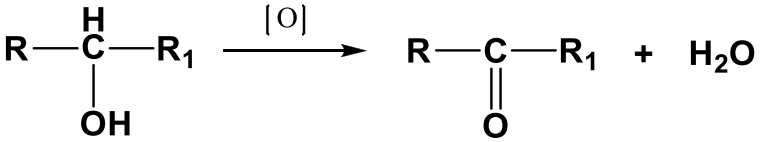
4. Первинні і вторинні спирти легко окиснюються.

При окисненні первинних спиртів утворюються альдегіди, а потім − карбонові кислоти:



первинний спирт альдегід карбонова кислота

Вторинні спирти окиснюються до кетонів:



вторинний спирт кетон

Третинні спирти окиснюються дуже погано.

4. Біологічна роль і фармакологічні властивості спиртів

Низькомолекулярні спирти мають наркотичні власивості. Метанол є досить сильною отрутою, а етанол менш токсичний. Із зростанням молекулярної маси спиртів підвищується токсичність і наркотичні властивості спиртів, причому наявність розгалуження карбонового ланцюга та ненасичених зв'язків посилює їх фізіологічну дію.

Низькомолекулярні спирти добре розчиняються у воді, із збільшенням довжини карбонового ланцюга розчинність сполук зменшується. Високомолекулярні спирти не розчиняються у воді, але добре розчиняються в ліпідах. Завдяки проникненню в клітини організмів вони можуть проявляти токсичні властивості. Так, н-октанол має виразну протитрихомонадну активність. Починаючи від октанолів, фізіологічна активність зменшується і спирти, що містять 16 і більше атомів Карбону, є практично інертними

речовинами. Спирти ароматичного і терпенового рядів мають слабкі антисептичні властивості, деякі з них проявляють відхаркувальну і заспокійливу дію. Наприклад, β-ситостерин (спирт циклопентанперегідрофенантренового ряду) є ефективним засобом, що знижує рівень холестеролу в крові. Введення декількох ОН-груп в молекулі спирту значно знижує їх фізіологічну активність. Так, етиленгліколь, гліцерол, манніт не проявляють наркотичних властивостей.

Крім того, на фізіологічну активність спиртів впливають наступні фактори:

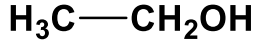
- ***довжина карбонового ланцюга*** − фізіологічна дія та токсичність нормальних первинних спиртів зростають зі збільшенням карбонового ланцюга до 6-8 атомів, а потім зменшуються;
- ***розгалуження карбонового ланцюга*** − фізіологічна активність спиртів посилюється з розгалуженням карбонового ланцюга. Наприклад, ізобутанол активніший, ніж бутанол нормальної природи;
- ***положення ОН-групи в молекулі*** – вторинні спирти мають сильнішу наркотичну дію, ніж первинні спирти, а третинні, у свою чергу, активніші, ніж вторинні. Наприклад, ізопропанол майже в 2 рази активніше пропанолу нормальної будови;
- ***наявність ненасиченого зв'язку в молекулі*** − спирти, які мають в молекулі ненасичені зв'язки, володіють більш сильними наркотичними властивостями; при цьому підвищується токсичність спирту;
- ***введення галогенів в молекулу спирту*** − фізіологічна дія спиртів, які мають в молекулі галогени, посилюється. Наприклад, триброметанол CBr_3CH_2OH володіє значно більшою активністю, ніж етанол.

У медичній і фармацевтичній практиці велике значення мають одноатомний спирт – етиловий спирт (етанол) і трьохатомний спирт – гліцерол (табл. 2).

5. Характеристика етилового спирту

Назва

Spiritus vini – Спирт винний (етиловий спирт).

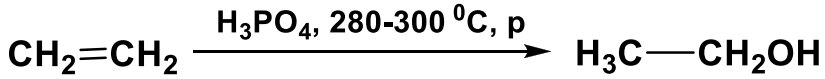


C_2H_6O

М.м. = 46,07

Добування

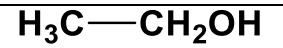
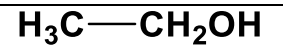
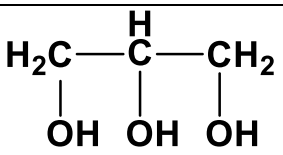
1. Парофазна або рідкофазна гідратація етену. Отримують синтетичний етиловий спирт (етанол).



етен — етанол

2. З відходів лісової промисловості. Отримують гідролізний спирт.

Таблиця 2 – Основні характеристики етилового спирту і гліцеролу

Лікарська речовина	Хімічна структура	Описання	Об'ємна частка, %	$T_{кип.}$, ^0C	Густина, г/см^3
1	2	3	4	5	6
Spirtus aethylicus 95% − спирт етиловий 95%-ний		Прозора, безкольорова, рухома, летка рідина з характерним спиртовим запахом і пекучий смак	95-96	78	0,812-0,808
Spirtus aethylicus 90%, 70%, 40%-ий − спирт етиловий 90%, 70%, 40%-ий		Прозора, безкольорова, з характерним спиртовим	90-91 70-71 39,5-40,5	78	0,830-0,826 0,886-0,883 0,949-0,947
Glycerol – гліцерол		Прозора, безкольорова, сиропоподібна рідина без запаху, солодкий вкус, нейтральної реакції. Гігроскопічний	88-91	290	1,223-1,233

3. Бродіння харчової сировини, що містить крохмаль зернових культур, картоплі; до сировини додають солод − подрібнені пророслі зерна ячменю (температура 25-30 ^0C).

Фермент амілаза, який знаходиться в солоді, каталізує крохмаль у мальтозу. Під впливом ферменту мальтази дріжджів дисахарид мальтоза перетворюється на глюкозу. Глюкоза під впливом зимази дріжджів дає кінцевий продукт бродіння − спирт і карбон (IV) оксид. Кінець процесу бродіння визначається за припиненням виділення карбон (IV) оксиду: при цьому спочатку виходить так звана бражка, що містить близько 10-14% спирту. Бражку піддають дробової перегонці. В результаті першої перегонки отримують 70%-ий спирт. Після вторинної перегонки отримують 95-96%-ий спирт, названий спиртом-сирцем. У ньому міститься різні побічні продукти, що утворюються в процесі бродіння − оцтовий альдегід, суміш вищих спиртів і карбонових кислот, які називають ***сивушними маслами***,

і невелика кількість гліцеролу і бурштинової кислоти. Сивушні масла надають спирту неприємний запах.

Спирт, призначений для медичних цілей, очищають в першу чергу від сивушних масел, що надають йому токсичність. Фільтрують спирт через активоване вугілля, який адсорбує цю суміш. Отриманий спирт піддають дробній перегонці (ректифікації) в ректифікаційних апаратах.

Промисловий спирт-ректифікат міцністю 95-96% етанолу виділяють за допомогою дробної перегонки, 4-5% води зі спирту видалити не вдається, оскільки етиловий спирт, кипить при температурі 78,3 ^{0}C, утворює з водою азеотропну суміш, яка кипить при температурі 78,15 ^{0}C.

Щоб отримати абсолютний спирт, азеотропну суміш треба звільнити від води хімічним способом. Вперше абсолютний спирт був отриманий нагріванням спирту з свіжопрокаленним негашеним вапном CaO. На спирт вона не діє, а реагує з водою, яка міститься в ньому:

$$CaO + H_2O \longrightarrow Ca(OH)_2$$

Оброблений негашеним вапном спирт відганяють в приймач, з трубкою, наповненою натронним вапном.

4. Абсолютний спирт можна отримати за допомогою безводного кальцій хлориду або купрум (II) сульфату. Для цього в склянку з притертою пробкою поміщають прокалену, тобто зневоднену сіль, наприклад купрум (II) сульфату, потім доливають 95%-ий спирт з розрахунку 1 л спирту на 500 г прожареної солі і залишають стояти суміш на 2 доби перемішуючи її час від часу. Поступово кристали купрум (II) сульфату синіють, що пов’язано з утворенням кристалогідрату:

$$CuSO_4 + 5\ H_2O \longrightarrow CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$$

Потім спирт відганяють в приймач із трубкою з натронним вапном. Можна також звільнити спирт від води, додаючи до водного спирту бензол, суміш перегоняють. У цьому випадку спочатку відганяється азеотропна суміш бензолу, води і спирту ($T_{кип.}$ = 64,5 ^{0}C).

У фармацевтичній практиці концентрацію спирту зазвичай виражають в об’ємних відсотках (градусах).

Проміле (лат. *per mille* − на тисячу) − одна тисячна частка, 1/10 відсотка.

Наприклад:

− 1 = 1⁄1000 = 0,1% = 0,001;	− 100 ‰ = 10% = 0,1;	− 300 ‰ = 300/1000 = 30% = 30/100 = 0,3;
− 0,7 ‰ = 0,07% = 0,0007;	− 0 ‰ = 0% = 0.	

Розрізняють наступні **види спирту**: спирт-сирець − 93-95%-ий спирт; недостатньо очищений від сивушних масел і альдегідів; ректифікований спирт − 95-96%-ий спирт; очищений спирт і майже без домішок; абсолютний спирт − 100%-ий спирт, безводний; денатурований спирт-сирець; дуже отруйний, має неприємний запах. Щоб відрізнити денатурований спирт від винного, його підфарбовують.

Державна фармакопея описує наступні **препарати спирту**: безводний, тобто абсолютний; спирт етиловий − 95%-ий; спирт етиловий − 90%-ий; спирт етиловий − 70%-ий; спирт етиловий − 40%-ий.

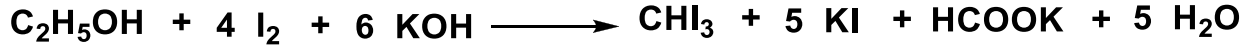
Властивості

Опис. Прозора, безбарвна, летка, легко займиста рідина, характерного спиртового запаху і жгучого смаку. Горить синюватим полум'ям, що слабо світиться. Питома вага 0,809-0,813. $T_{кип.}$ = 77-78,5 ^{0}C.

Розчинність. Змішується в усіх співвідношеннях з водою, ефіром і хлороформом.

Ідентифікація

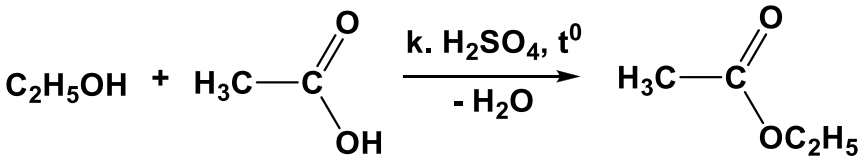
1. Справжність етилового спирту встановлюють ***йодоформною пробою*** − при нагріванні препарату з йодом в лужному середовищі відчувається запах йодоформу:



етанол йодоформ

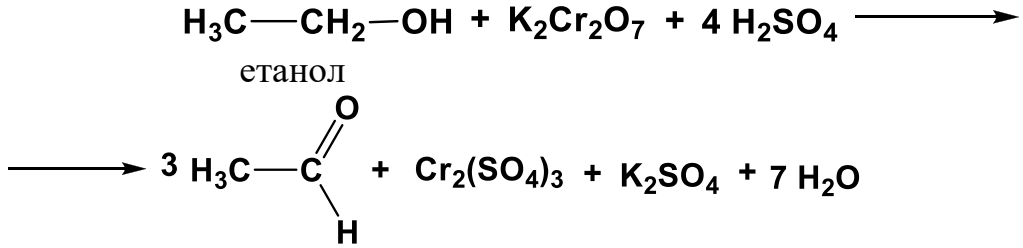
Примітка. Позитивну йодоформну пробу можуть давати сполуки, що мають етокси-групу – OC_2H_5, деякі кетони, оксикислоти. Її не можна вважати строго специфічною для етанолу.

2. Більш специфічна реакція на спирт − це реакція утворення естерів. Пари взаємодії спирту з крижаною оцтовою кислотою в присутності концентрованої сульфатної кислоти утворюється етилетаноат, що володіє своєрідним запахом:



етанол оцтова кислота етилетаноат

3. Спирт можна окислити калій дихроматом в присутності сульфатної кислоти до оцтового альдегіду. При цьому відчувається запах етаналю, що нагадує запах свіжих яблук:



етанол

етаналь

4. Характерною константою для спирту є густина, яка зростає зі зменшенням його вмісту в суміші з водою (табл. 3).

Європейська фармакопея описує наступні **препарати спирту**: етанол (96%-ий); етанол безводний. Європейська фармакопея пропонує наступні тести для ідентифікації: визначення густини; зняття значення ІЧ-спектру та порівняння його із спектром стандартного зразка етанолу; фарбування в синій

колір фільтрованого паперу, змоченого розчином натрію нітропрусиду і піперазону гідрату, після окиснення етанолу за допомогою калій перманганату в кислому середовищі (пари альдегіду); йодоформна проба.

Таблиця 3 − Густина етилового спирту при різних його концентраціях

Концентрація етилового спирту, %	Густина спирту при 20 ^{0}C, г/см^3
1	2
100	0,789
95	0,808-0,812
90	0,826-0,830
70	0,883-0,886
40	0,947-0,949

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №2

Мета: провести якісні реакції на спирти, опанувати методи оцінки якості лікарських препаратів на основі спиртів: етиловий спирт; встановлення автентичності, контролю якості, ідентифікації, кількісного визначення.

Завдання:

− навчити студентів працювати з загальнодержавними стандартами та нормативною документацією, за якими нормується якість лікарських препаратів на основі спиртів;

− навчити студентів виявляти шляхи потрапляння домішок; методи їх визначення; умови зберігання, що витікають з фізико-хімічних властивостей лікарських препаратів на основі спиртів;

− навчити студентів виконувати якісні реакції на функціональні групи, що входять до складу лікарського препарату і проводити кількісне визначення; вміти розраховувати наважки і процентний вміст лікарських препаратів.

Хімічний посуд та прилади: пробірки, очні піпетки, груші, скляні палички, предметні скельця, фарфорова чашка, мікропіпетки на 1 і 2, 5 мл, колби для титрування, стаканчики, електроплитка, водяна баня.

Реактиви: етиловий спирт , бутанол, етиленгліколь, гліцерин, шматочок натрію (0,05 г), етер, розчин сульфур карбону, крупинки натрій гідроксиду, 2%-ий розчин $CuSO_4$, первинний, вторинний, третинний спирти, реактив Лукаса (16 г безводного цинку хлориду в 10 мл концентрованої хлоридної кислоти), розчин хромового ангідриду в сульфатній кислоті, 3%-ий розчин $CuSO_4$ 5%-ий розчин NaOH, амонійного розчину $AgNO_3$, 0,02%-ий розчину $KMnO_4$, фуксинсерниста кислота, кислоти: H_3PO_4, H_2SO_4, хромотропова, розчин амоніаку, оцтовий ангідрид.

Хід роботи

Якісні реакції на спирти

1 Реакція одноатомних спиртів з металічним натрієм

При взаємодії спиртів з металічним натрієм утворюються натрій алкоголяти і молекулярний водень (див. хімічні властивості спиртів).

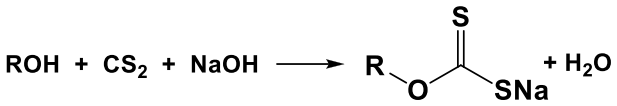
Примітка. З активними металами також реагують: монозаміщені ацетилени, феноли, метилкетони, карбонові кислоти, естери. Не взаємодіють з металічним натрієм вуглеводні, так як вони є доволі слабкими ОН-кислотами.

Виконання реакції:

До 2-3 крапель безводної проби одноатомного спирту (бутанолу) обережно додають шматочок (0,05 г) натрію. **Виділення H_2,** яке супроводжується розчиненням металевого натрію, вказує на наявність активного атома Гідрогену в складі ОН-групи спиртів.

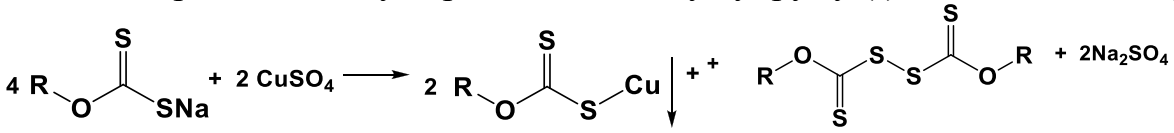
2 Ксантогенова проба

Ксантогенова проба − найчутливіша реакція на первинні і вторинні спирти.



натрій етилксантогенат

Спостерігають появу коричневого осаду купруму (I) етилксантогенату:



купрум (I) ксантогенат

Виконання реакції:

Пробу досліджуваної речовини (спирту) розчиняють в маленькій пробірці в 1 мл етеру. Додають 1 краплю сульфур карбону (CS_2) та кілька крупинок натрій гідроксиду. Суміш перемішують і трохи підігрівають на водяній бані. Додають краплю 2%-го розчину купрум (II) сульфату. При наявності у пробі гідроксильної групи утворюється **коричневий осад** купрум (I) ксантогенату.

За відсутності гідроксильних груп колір осаду − **синій**.

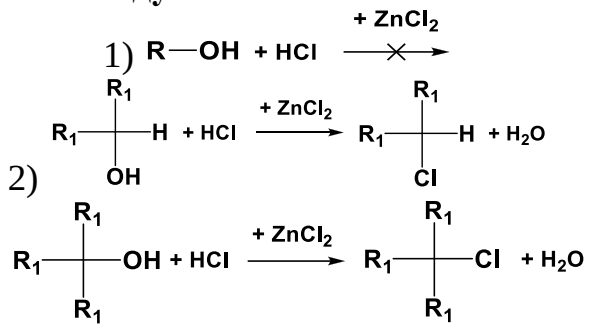
Примітка. Для визначення третинних спиртів ця реакція непридатна.

3 Проба Лукаса

Первинні, вторинні і третинні спирти, що містять менше 6 атомів Карбону, з різними швидкостями утворюють з реактивом Лукаса хлороалкани. Цю особливість використовують для ідентифікації спиртів. Первинні спирти, за винятком алілового і бензилового спиртів, не взаємодіють з реактивом Лукаса. Вторинні спирти – повільніше, приблизно через 5 хв., з виділенням крапель хлороалкану і помутнінням розчину. Третинні спирти реагують майже відразу ж з виділенням шару хлороалкану, що не змішується з водою.

При взаємодії первинних спиртів з реактивом Лукаса ніяких **змін не спостерігається**, **реакція не відбувається.** При взаємодії вторинних спиртів з реактивом Лукаса спостерігається **помутніння**. При взаємодії третинних

спиртів з реактивом Лукаса через кілька хвилин у пробірці збирається **маслянистий шар алкілгалогеніду.**



Виконання реакції:

До 1 мл спирту (первинного, вторинного, третинного) в пробірці при кімнатній температурі додають 6 мл реактив Лукаса (16 г безводного цинку хлориду в 10 мл концентрованої хлоридної кислоти). Пробірку закривають і струшують, після чого відмічають час, потрібний для утворення алкілгалогеніду. Уважно спостерігають протягом 2 хв.

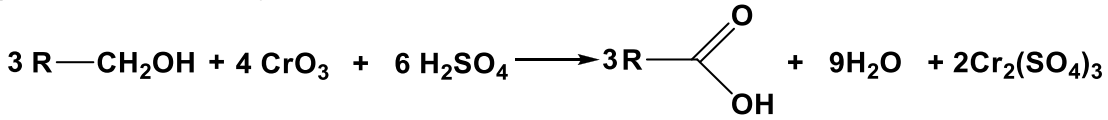
Якщо спирт первинний, то розчин залишається **прозорим**, але може потемніти, якщо вторинний спирт − спостерігається **помутніння**, а якщо третинний спирт − на дні утворюється **маслянистий шар** галоїдного алкілу.

Примітка. Іноді для протікання реакції суміш необхідно прогріти на водяній бані.

4 Окиснення хромовим ангідридом (окиснення за Джонсом)

Ця реакція дозволяє швидко відрізнити первинні і вторинні спирти від третинних. Позитивну реакцію дають всі первинні і вторинні спирти незалежно від їх молекулярної маси.

Первинні і вторинні спирти окиснюються хромовим ангідридом до карбонільних сполук.



первинний спирт карбонова кислота

Примітка. Дана реакція дозволяє швидко відрізнити первинні, вторинні від третинних. Первинні, вторинні спирти дають забарвлення яке змінюється з оранжево-червоного до зеленого, а третинні – ефіри хромової кислоти забарвлюють розчин у жовтий або червоний колір. Феноли також забарвлюють розчин в темний колір не схожий на зелено-блакитне забарвлення.

Виконання реакції:

До 1 мл спирту в пробірці додають 1 краплю реактиву (розчину хромового ангідриду в сульфатній кислоті) і відзначають зміни, які відбуваються протягом 2 с.

Позитивна проба з первинними або вторинними спиртами полягає в помутнінні розчину і появі **зеленого** або **блакитного забарвлення**.

Третинні спирти не дають наглядної реакції протягом 2 с, розчин залишається оранжевим.

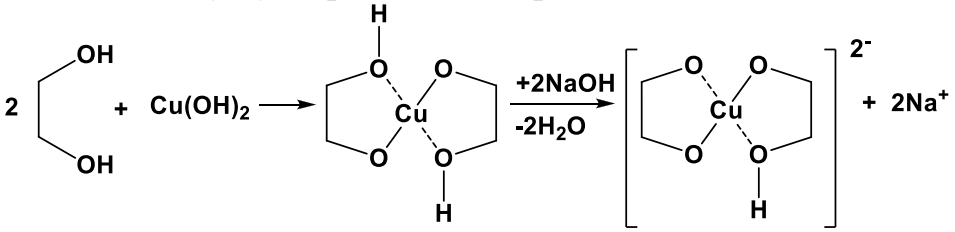
5 Реакція віцинальних діолів з купрум (II) гідроксидом

Віцинальні діоли здатні утворювати хелатні комплекси з купрум (II) гідроксидом.

В комплексі атом купруму чотирьохкоординований.

Купрум утворює два ковалентні зв'язки і два донорно-акцепторних зв'язки (вказані пунктиром) з атомами кисню ОН-груп діолу.

В умовах досліду (лужне середовище) відбувається відщеплення протонів від хелатного комплексу і утворюється забарвлений комплексний аніон:



етан-1,2-діол хелатний комплекс комплексний аніон (забарвлений)

Примітка. Утворення таких комплексів для одноатомних спиртів неможливе. Подібні реакції, які супроводжуються хелатуванням, протікають також з α-аміноспиртами і β-амінокислотами.

Виконання реакції:

У пробірку вносять кілька крапель 3%-ого розчину купрум (II) сульфату та 3-5 крапель 5%-ого розчину натрій гідроксиду – утворюється блакитний осад купрум (II) гідроксиду.

Додають 3 краплі досліджуваної проби (етиленгліколь, гліцерин), осад швидко розчиняється і розчин набуває інтенсивного **синього кольору**.

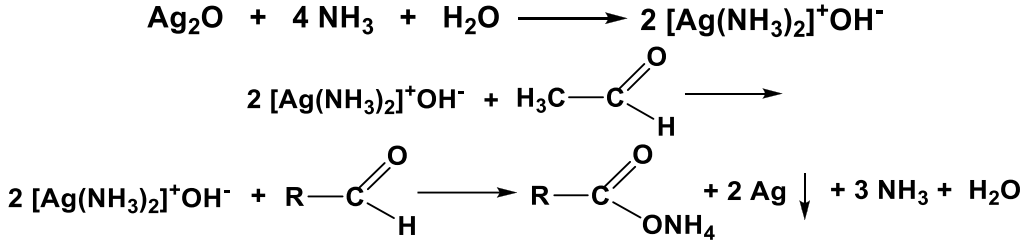
Примітка. З розчином солі купруму (II) α-амінокислоти та α-аміноспирти теж утворюють розчинні сполуки **синього кольору**.

Випробування на чистоту етилового спирту

Етиловий спирт може бути забруднений різними домішками, в числі яких можуть бути етаналь і етанова кислота.

Етиловий спирт піддають перевірці на вміст домішок: органічних основ, альдегідів, сивушних масел, метанолу, фурфуролу.

Альдегіди. Наявність **етаналю** в спирті виявляють відновленням амонійного розчину аргентум нітрату, що супроводжується помутнінням або потемнінням розчину:



Примітка: суміш, яка складається з 10 мл препарату, 10 мл води і 1 мл аргентум нітрату після додавання розчину амоніаку до зникнення осаду, який утворився на початку, не повинна давати при стоянні в темному місті впродовж 12 год. ні потемніння, ні муті.

Сивушні масла. Якщо спирт погано очищений, в ньому можуть бути присутніми токсичні **сивушні масла**, які визначають за неприємним специфічним запахом. Державна фармакопея регламентує випробування спирту на кислотність і встановлює допустиму її межу.

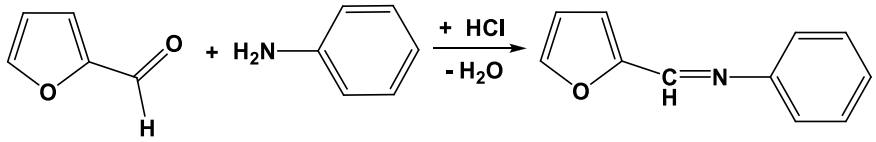
Смужку фільтрувального паперу змочують сумішшю, яка складається з 10 мл препарату, 5 мл води і 1 мл гліцерину, – за випаровуванням рідини не повинно відчуватися стороннього запаху.

До 10 мл препарату в невеликій, чисто вимитій досліджуваним спиртом колбі приливають при постійному збовтуванні у декілька прийомів 9 мл концентрованої сульфатної кислоти, нагрівають суміш до кипіння і дають їй охолонути. Рідина повинна залишитися безбарвною.

Відновлюючі речовини. Спирт може бути забруднений різними **відновлюючими речовинами**, які знебарвлюють калій перманганат.

Відновлюючі речовини виявляють за мірою знебарвлення 0,02%-ого розчину калій перманганату. При додаванні до 10 мл препарату 3 крапель розчину калій перманганату рожевий колір рідини повинен зберігатися протягом 20 хв. Допустимий вміст домішок альдегідів встановлюють за величиною оптичної густини забарвлення продукту при взаємодії з фуксинсернистою кислотою при довжині хвилі 536 нм (оптична густина не більше 0,25).

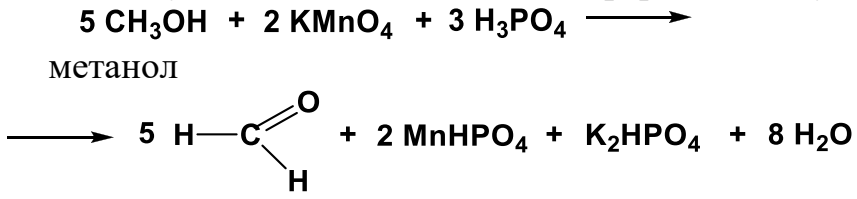
Фурфурол. Виявляють за кольоровою реакцією з аніліном в присутності концентрованої хлоридної кислоти (рожеве забарвлення); утворюється основа Шиффа:



фурфурол анілін основа Шиффа

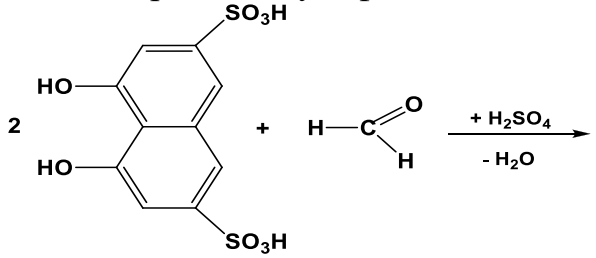
Метанол. Домішки метанолу в етиловому спирті виявляють шляхом окиснення розчином калій перманганату в присутності ортофосфорної кислоти.

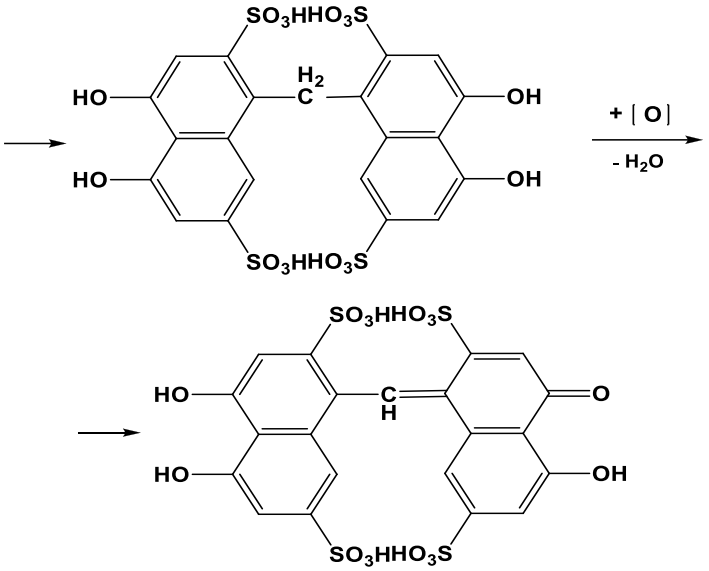
При цьому, на холоду метанол окиснюється до формальдегіду:



метанол метаналь

Метаналь, що утворився, відкривають за допомогою хромотропової кислоти в присутності концентрованої сульфатної кислоти:





фіолетове

Негативна реакція на формальдегід (фіолетове забарвлення після додавання реактивів не з'являється) свідчить про відсутність метанолу.

Препарат повинен мати чистий спиртовий запах і повинен змішуватися з водою в усіх співвідношеннях, не утворюючи муті

Дубильні та інші екстрактивні речовини дерева. 20%-ий розчин препарату не повинен давати забарвлення після додавання невеликої кількості розчину амоніаку.

Органічні основи. 10 мл препарату підкислюють 2 краплями розведеної сульфатної кислоти і випарюють на водяній бані. Залишок розчиняють в декількох краплях води і додають 1 мл натрій гідроксиду. При цьому не повинно відчуватися запаху амоніаку в органічних (піридинових) основах.

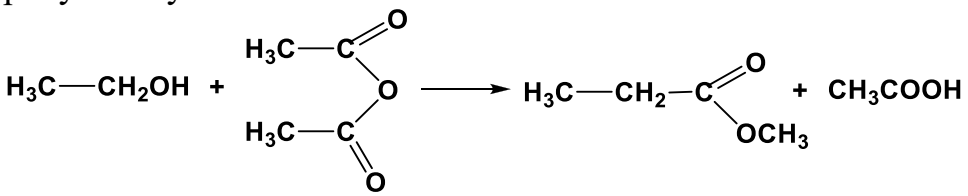
При випарюванні 6 мл (5 г) препарату у висушеній і зваженій чашці і подальшому висушуванні не повинно залишатися більше 0,01% залишку.

Кількісне визначення етилового спирту

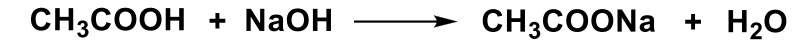
Концентрацію спирту в лікарських формах можна встановити двома способами. Один з них заснований на визначенні густини, інший – температури кипіння водно-спиртових сумішей.

Можуть бути використані мас-спектрометрія і ІЧ-спектрометрія для кількісного визначення етанолу. Також концентрацію еилового спирту можна визначити дихроматним методом зворотного титрування, заснованим на окисненні етилового спирту до етанової кислоти.

Для кількісної оцінки етилового спирту і гліцеролу може бути застосований метод ацетилювання, заснований на утворенні естерів з оцтовим ангідридом з виділенням еквівалентної кількості оцтової кислоти, яку відтитровують лугом:



етанол оцтовий ангідрид метилпропіонат етанова кислота



етанова кислота натрій етаноат

Зберігання

В добре закупорених бутилях в прохолодному місці (при температурі від 8 до 15 ^{0}C).

Застосування

Етиловий спирт застосовують зовнішньо як антисептичний та подразнювальний засіб для натирань, компресів тощо. При гангрені та абсцесі легенів вводять інтравенозно 20-33%-ий розчин спирту. Спирт входить до складу лікарських препаратів та деяких протишокових рідин.

Після проведення аналізу лікарського засобу результати занести до лабораторного журналу та зробити висновки про відповідність якості органічних лікарських препаратів на основі спиртів згідно загальнодержавних стандартів та нормативної документації.

?

Контрольні питання:

1. Дайте характеристику фізичним, хімічним властивостям спиртів.
2. Дайте характеристику біологічній ролі і фармакологічним властивостям спиртів.
3. Дайте загальну характеристику лікарським препаратам на основі спиртів: етилового спирту.
4. Наведіть методи синтезу лікарських препаратів даного ряду.
5. Проведіть порівняльний аналіз автентичності препаратів.
6. Охарактеризуйте методи кількісного визначення препаратів на основі спиртів.
7. Назвіть області застосування препаратів у медицині і вкажіть особливості їх зберігання.
8. Напишіть якісні реакції на спирти.

ТЕМА 3: ОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ АЛЬДЕГІДІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

Мета заняття: опанувати методи оцінки якості лікарських препаратів на основі альдегідів: гексаметилентетрамін, хлоралгідрат, камфора; встановлення автентичності, контролю якості, ідентифікації, кількісного визначення.

План

1. Альдегіди. Загальна характеристика.
2. Фізичні властивості альдегідів.
3. Хімічні властивості альдегідів.
4. Фізіологічна дія альдегідів.
5. Кількісне визначення альдегідів.

Основні терміни та поняття: альдегіди, ідентифікація, випробування на чистоту, кількісне визначення альдегідів, гексаметилентетрамін.

Завдання:

− вивчити загальну характеристику, фізичні, хімічні властивості, біологічну роль і фармакологічні властивості альдегідів;

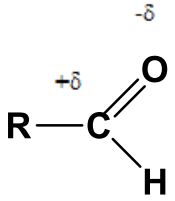
− ознайомитися з будовою, латинськими назвами, синонімами, фізико-хімічними властивостями, реакціями, що протікають при якісному і кількісному аналізі лікарських препаратів на основі альдегідів та їх похідних;

− вивчити способи отримання і повний фармацевтичний аналіз лікарських речовин на основі альдегідів та їх похідних.

1. Альдегіди. Загальна характеристика

Альдегіди – оксигеновмісні органічні сполуки, які містять альдегідну групу (-СОН).

Атом Карбону в карбонільній групі знаходиться в стані sp^2-гібридизації. Оксиген є більш електронегативним елементом, ніж Карбон, і тому електронна густина поблизу атома Оксигену більше, ніж поблизу атома Карбону. Поляризація подвійного зв'язку С=О за принципом мезомерного спряження дозволяє записати наступні резонансні структури і обумовлює високу реакційну здатністьречовин, що містять-СОН-групу:



Подібне розділення зарядів підтверджується фізичними методами дослідження і визначає реакційну здатність альдегідів як виражених електрофілів, що дозволяє їм вступати в численні реакції нуклеофільного приєднання.

2. Фізичні властивості альдегідів

Альдегіди можуть бути газоподібними (формальдегід), рідкими (нижчі альдегіди) і нерозчинними твердими (вищі альдегіди) речовинами.

Альдегіди добре розчиняються в спирті і ефірі.

Нижчі альдегіди мають неприємний задушливий запах. Альдегіди звеликою молекулярною масою володіють приємним квітковим запахом.

3. Хімічні властивості альдегідів

У хімічному відношенні альдегіди реакційно здатні сполуки, що обумовлено наявністю в їх молекулі сильно поляризованого подвійного зв'язку, за рахунок якого протікає більшість реакцій, що характеризують хімічні властивості альдегідів. Багато з цих реакцій, наприклад утворення оксимів, семікарбазинів і рядуінших сполук, використовується для якісного і кількісного аналізу лікарських препаратів на основі альдегідів.

1. *Окиснення альдегідів*

а) реакція з амонійним розчином аргентум (I) нітрату (утворення срібного дзеркала); при додаванні до амонійного розчину арґентум (I) нітрату розчину альдегіду при нагріванні на стінках пробірки утворюється наліт відновленого Аргентуму у вигляді дзеркала.

б) реакція з реактивом Фелінга. Реактив Фелінга складається з 2-ох розчинів. Розчин № 1 є водним розчином купрум (II) сульфату, що підкиснюється малою кількістю сульфатної кислоти. Розчин № 2 є лужним розчином калій-натрій тартрату. Реактивом Фелінга служить суміш рівних об'ємів обох розчинів. При взаємодії альдегідів з реактивом Фелінга утворюється **цегляно-червоний осад купрум (I) оксиду.**

в) реакція з реактивом Несслера.

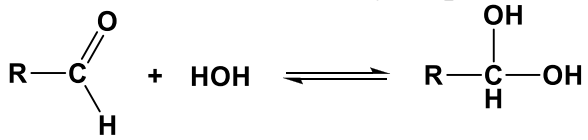
При взаємодії з лужним розчином калій тетрайодмеркурату, альдегіди дають осад металевої ртуті **сірого** або **чорного кольору**.

Примітка. Застосовуючи дані реакції у фармацевтичному аналізі, треба враховувати їх чутливість. Так, для підтвердження достовірностіпрепарату з-СОН-групою у молекулі, слід застосувати реакцію з арґентум (I) нітрату і реактивом Фелінга; для виявлення альдегідів як домішок, в лікарських препаратах слід застосувати чутливішу реакцію з рективом Несслера.

2. *Реакції приєднання* представляють інтерес для фармацевтичного аналізу, тому що продукти приєднання альдегідів характеризуються визначеною для кожного альдегіду температурою плавлення.

а) Приєднання води.

Альдегіди зворотно взаємодіють з водою, утворюючи гідратні форми:



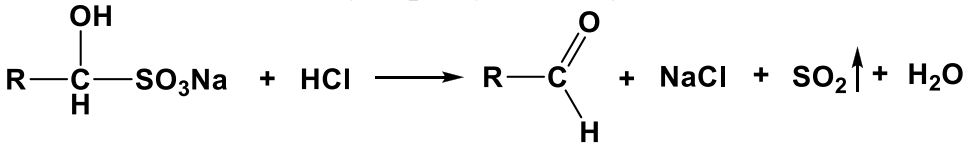
Іноді, за наявності деяких атомів або функціональних груп, можна отриматистійкі сполуки, наприклад хлоралгідрат.

б) Приєднання натрій гідросульфіту.

Альдегіди легко приєднують натрій бісульфіт, утворюючи бісульфітні похідні альдегідів − кристалічні речовини, що мають певну температуру плавлення.

Примітка. Дану реакцію використовують для отримання лікарських речовин кращою розчинністю (наприклад, стрептоцид розчинний, анальгін).

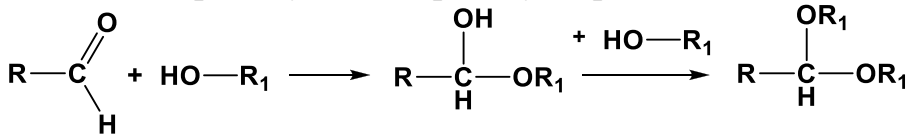
Бісульфітні похідні альдегідів при нагріванні з розбавленими кислотами знову розпадаються на альдегід і сульфітну кислоту.



Примітка. Цією реакцією користуються не тількидля визначення справжності препарату з альдегідною групою в молекулі, але і для очищенняальдегідів і виділення їх ізсумішей з іншими речовинами, що не реагують з натрій гідросульфітом.

в) Приєднання спиртів.

Альдегіди приєднують спирти з утворенням напівацеталей і ацеталів:



альдегід напівацеталь ацеталь

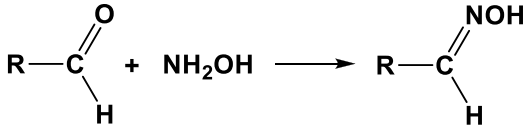
У кислому середовищі напівацеталі гідролізуються до початковихальдегідів і спиртів. Протев помірно лужному середовищівони стабільні.

Напівацеталями єдеякі лікарські речовини (наприклад, вуглеводи, глікозиди).

Примітка. Реакцію використовують також в синтезі, зокрема, для захисту карбонільної групи (у лужному середовищі).

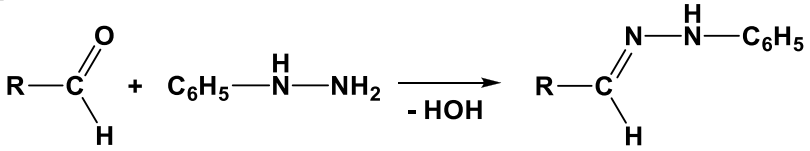
г) Реакції взаємодії альдегідівз амінами і їх похідними:

− згідроксиламіном:



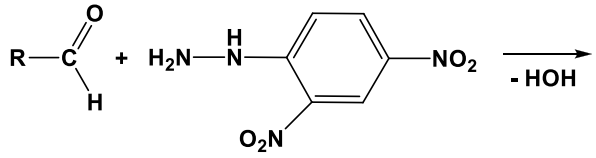
альдегід гідроксиламін

− з фенілгідразином:

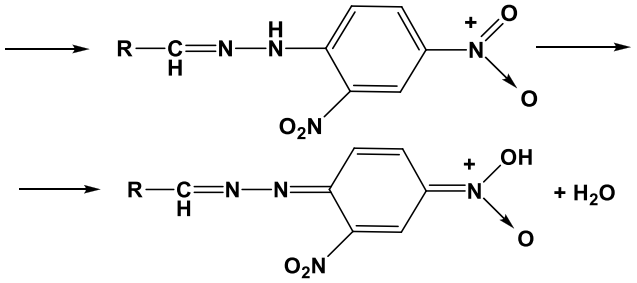


альдегід фенілгідразин

− з 2,4-динітро-фенілгідразином:



альдегід 2,4-динітро-фенілгідразин



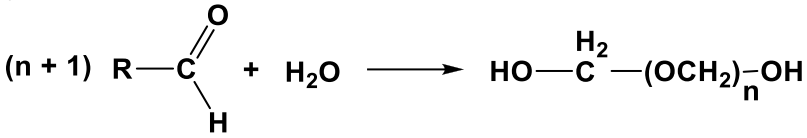
Продукти взаємодії цих речовин зальдегідами випадають у вигляді осадів і післявисушування мають певну температуру плавлення і забарвлення Ці реакції використовуються для ідентифікації препаратів, що мають в молекулі альдегідну групу.

д) Реакція взаємодії альдегідів з фуксинсульфатною кислотою (реактив Шиффа). Розчин забарвлюється в **червоний** або **червоно-фіолетовий колір**. При додаванні до реакційної суміші мінеральних кислот забарвлення

зникає. **Примітка.** У присутності формальдегіду забарвлення не зникає. Реакцію вважають специфічною для формальдегіду.

3) *Полімеризація.*

У водних розчинах за певних умов альдегіди, зокрема формальдегід, можуть полімеризуватися:

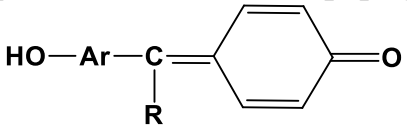


альдегід параформ

Дану властивість ліків групи альдегідів враховують при їх зберіганні, оскількив результатіреакції полімеризації утворюються речовини іншими фізико-хімічними, а також фармакологічними властивостями, ніж початкові.

4) *Конденсація з фенолами.*

З багатьма речовинами різноманітної структури альдегіди реагують з утворенням забарвлених сполук. Найбільш поширеними для диференціації лікарських речовин групи альдегідів є реакції з фенолами, в результаті яких утворюються арилметанові барвники з загальною формулою:



Забарвленняцих барвниківі чутливість реакції залежать від структури альдегіду і реагенту. Дуже чутливою і вибірковою реакція формальдегіду зхромотроповою кислотою (1,8-диоксинафталін-3,6-дисульфонова).

Примітка. Дану реакцію можна використовувати і для визначення справжності лікарських речовин, які утворюють формальдегід при гідролітичному розщепленні (анальгін, дихлотіазид гексаметилентетрамін і ін.).

За реакцією знайбільш активними альдегідами, наприклад формальдегідом, визначають морфін гідрохлорид, кодеїн, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, сульфаніламіди, барбітурати.

Ароматичні альдегіди − такі, як *n*-диметиламінобензальдегід і ванілін, дають характерні забарвленісполуки: атропіну сульфат, ментол, камфора, платифіллін і ін.

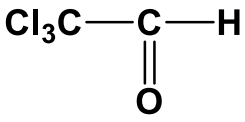
За допомогою цієї ж реакції визначають домішкиметанолу (післяйого окисненнядо формальдегіду) в лікарських речовинах, наприклад в барбітал-натрію.

4. Фізіологічна дія альдегідів

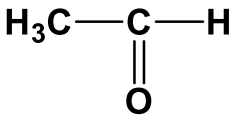
Фізіологічна дія препаратів, що мають в молекулі альдегідну групу, різна, і залежить головним чином від характеруалкільного залишку, пов’язаного з карбонільним Карбоном (табл. 4).

Подовження алкільного радикалу в молекулі альдегіду призводить до посилення фізіологічної активності, алеразом з цим зростає і токсичність.

Введеннягалогену в молекулу альдегіду підвищує його наркотичну (снодійну) дію. Так, наркотичні властивості хлораля більш виражені, ніж уацетальдегіду (етаналю).



хлораль

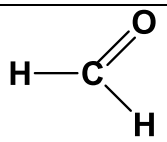
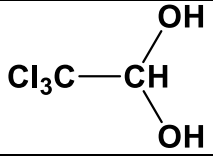
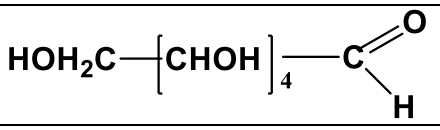
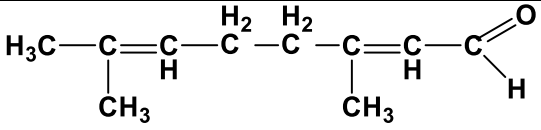
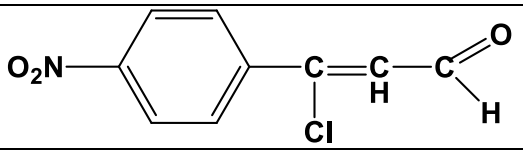


ацетальдегід
(етаналь)

Альдегідна група підсилює токсичністьречовини, алевона може бути значно пониженашляхом утворення гідратноїформи альдегіду.

Здатність до утворення форми гідрату виявляється лише ухлорованого альдегіду. Так, форма гідрату хлораля малотоксична, в такій формі хлораль застосовується в медицині під назвою хлоралгідрату, що має снодійну дію (табл. 4).

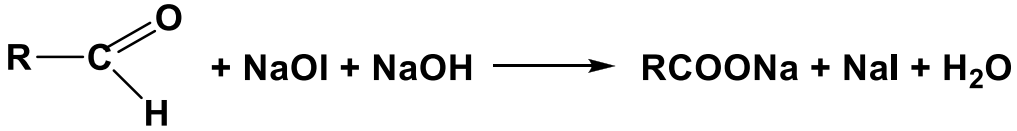
Таблиця 4 – Лікарські препарати на основі альдегідів і їх основна дія на організм

Формула лікарського препарату	Назва лікарського препарату	Дія лікарського препарту на організм
1	2	3
	Розчин формальдегіду (формалін)	Антисептична
	Хлоралгідрат	Снодійна, противоконвульсійна
	Глюкоза	Загальноукріплююча
	Цитраль	Знижує артеріальний тиск
	Циміналь	Протимікробна

5. Кількісне визначення альдегідів

Визначення засноване на окисненні альдегідної групи стандартним розчином йоду в лужному середовищі, де утворюється гіпойодит:

Гіпойодит, що утворився, окиснюєальдегіди в лужному середовищі до відповідних солей карбонових кислот:



Потім до розчину додають надлишок сульфатної кислоти, щоб виділити йод, який не вступив в реакцію, взаємодією альдегіду з гіпойодитом:

$$NaOI + NaI + H_2SO_4 \longrightarrow Na_2SO_4 + I_2 + H_2O$$

Йод що виділився, відтитровують, стандартним розчином натрійтіосульфату.

Фармакопейними препаратами згрупи альдегідів є: розчин формальдегіду (формалін), хлоралгідрат; гексаметилентетрамін, фізіологічна дія якого обумовлена формальдегідом, що виділяється в кислому середовищі при розкладанні гексаметилентетраміну.

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №3

Мета: провести якісні реакції на альдегіди, опанувати методи оцінки якості лікарських препаратів на основі альдегідів та їх похідних: гексаметилентетрамін; встановлення автентичності, контролю якості, ідентифікації, кількісного визначення.

Завдання:

− навчити студентів працювати з загальнодержавними стандартами та нормативною документацією, за якими нормується якість лікарських препаратів на основі альдегідів та їх похідних;

− навчити студентів виявляти шляхи потрапляння домішок; методи їх визначення; умови зберігання, що витікають з фізико-хімічних властивостей лікарських препаратів на основі альдегідів;

− навчити студентів виконувати якісні реакції на функціональні групи, що входять до складу лікарського препарату і проводити кількісне визначення; вміти розраховувати наважки і процентний вміст лікарських препаратів.

Хімічний посуд та прилади: пробірки, очні піпетки, груші, скляні палички, предметні скельця, фарфорова чашка, мікропіпетки на 1 і 2, 5 мл, колби для титрування, стаканчики, електроплитка, водяна баня.

Реактиви: фуксинсульфітна кислота, яку попередньо отримують пропусканням SO_2 через 0,1%-ий розчин фуксину до знебарвлення, розчин формальдегіду (або оцтового альдегіду), крупинки NaOH, 2%-ий розчин $CuSO_4$, 0,1 М розчин $AgNO_3$, розчин амоніаку, свіжо приготований 2%-ий етанольний розчин n-фенілендіаміну, 2 М розчин CH_3COOH, 3%-ий розчин H_2O_2, 12 н (72%-ий) розчин H_2SO_4, кристали хромотропової кислоти.

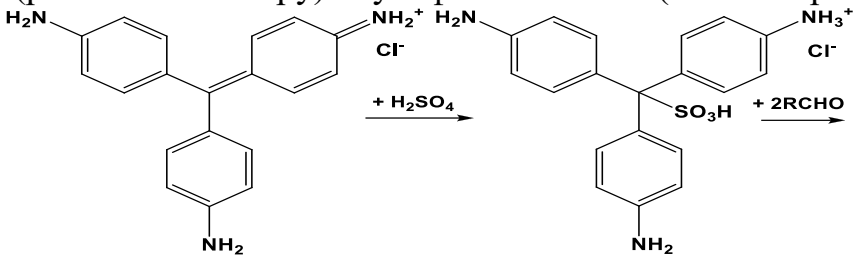
Хід роботи

Якісні реакції на альдегіди

1 Реакція з фуксинсульфітною кислотою (Реакція Шиффа) (для ознайомлення)

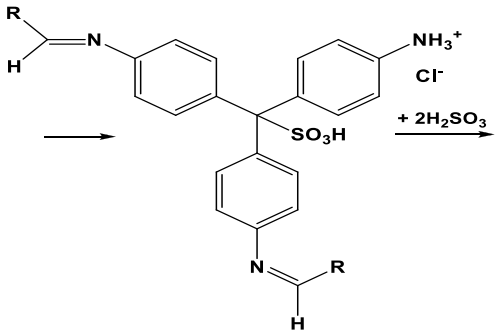
Ця реакція використовується для якісного визначення альдегідів.

Альдегіди на відміну від кетонів, утворюють забарвлені похідні з безкольоровою фуксинсульфітною кислотою (барвник трифенілметанового ряду фуксину (рожевого кольору) і сульфітна кислота (безкольоровий реагент)).



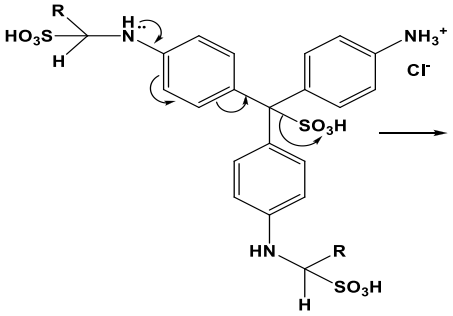
фуксин **(рожевий)** фуксинсульфітна кислота **(безкольоровий реагент)**

Спочатку дві молекули альдегіду взаємодіють з двома вільними аміногрупами реагенту. Утворюється **диімін.**

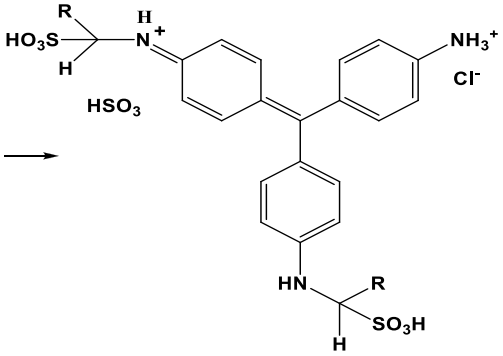


диімін

Далі до іміно-груп, похідного, який утворився, приєднуються дві молекули сульфітної кислоти. **Ця реакція не можлива для кетонів, внаслідок їх меншої реакційної здатності.**



На завершальній стадії відбувається відщеплення молекули сульфітної кислоти, з утворенням **забарвленого похідного (фіолетове забарвлення).**



Виконання реакції:

В пробірку вносять 2-4 краплі фуксинсульфітної кислоти, яку попередньо отримують пропусканням SO_2 через 0,1%-ий розчин фуксину до знебарвлення. Потім додають 2-4 краплі розчину формальдегіду або оцтового альдегіду.

Розчин фуксинсульфітної кислоти при додаванні розчину формальдегіду поступово забарвлюється у **фіолетовий** колір, при додаванні оцтового альдегіду – **рожево-фіолетовий** колір.

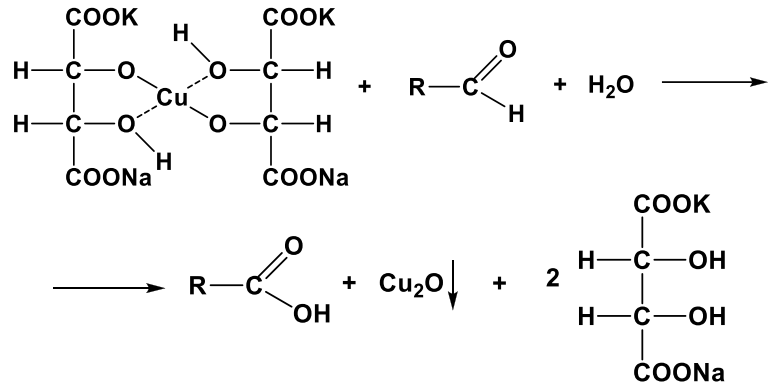
Примітка. З ваніліном, n-амінобензальдегідом **реакція не відбувається**.

Замість фуксину може бути використаний знебарвлений сульфітною кислотою розчин малахітового зеленого. В даному випадку в присутності альдегіду з'являється **зелене забарвлення** (реакція менш чутлива).

2 Реакція з реактивом Фелінга

Альдегіди – сильні відновники, відновлюють сполуки купруму (II) до купруму (I), але при цьому вони окиснюються до відповідних карбонових кислот.

Реактив Фелінга складається з двох частин: I частина – розчин $CuSO_4$ у воді; II частина − лужний розчин солі винної кислоти (сегнетова сіль).



Зміна розчину Фелінгової рідини і випадіння **жовтого** або **червоно-коричневого осаду** купрум (I) оксиду є **позитивною реакцією**.

Виконання реакції:

У пробірку вносять 4 краплі натрій гідроксиду, розбавляють 4 краплями води і додають 2 краплі розчину купрум (II) сульфату. До осаду купрум (II) гідроксиду додають 2 краплі розчину формальдегіду і струшують вміст пробірки. Нагрівають до кипіння верхню частину пробірки, залишаючи нижню холодною для контролю. У нагрітій частині пробірки виділяється **жовтий осад** купрум (I) гідроксиду, який перетворюється у **червоно-коричневий осад** купрум (I) оксиду.

Примітка. Негативна реакція спостерігається з ароматичними альдегідами.

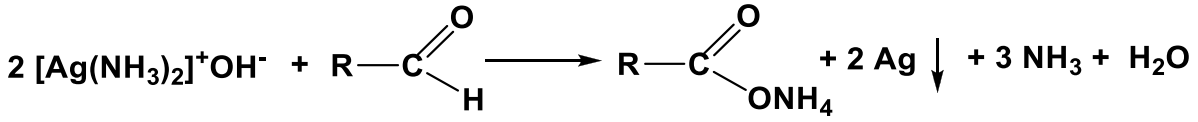
3 Реакція з реактивом Толленса (реакція «срібного дзеркала»)

Всі альдегіди відновлюють амонійний розчин арґентум (I) оксиду.

Аргентум (I) оксид в присутності надлишку амоніаку переходить в розчин у вигляді амонійного комплексу:

$$Ag_2O + 4\,NH_3 + H_2O \longrightarrow 2\,[Ag(NH_3)_2]^+OH^-$$

Альдегіди, легко окислюються, відновлюють сполуки арґентуму в лужному середовищі до металічного срібла:



Виконання реакції:

У чисту пробірку вносять 2 краплі 0,1 М розчину арґентум (I) нітрату і додають 1 краплю розчину амоніаку. Бурий осад арґентум (I) гідроксиду розчиняють при доданні 2-3 крапель 5%-ого розчину амоніаку. До отриманого розчину додають кілька крапель 5%-ого розчину формальдегіду та занурюють пробірку на декілька хвилин у водяну баню з температурою води 60-70 ^{0}C. Спостерігають виділення металевого срібла у вигляді **блискучої дзеркальної плівки**. Ця реакція є якісною на альдегідну групу.

Примітка. Позитивна реакція спостерігається з деякими багатоатомними фенолами, ароматичними амінами, амінофенолами, α-дикетонами.

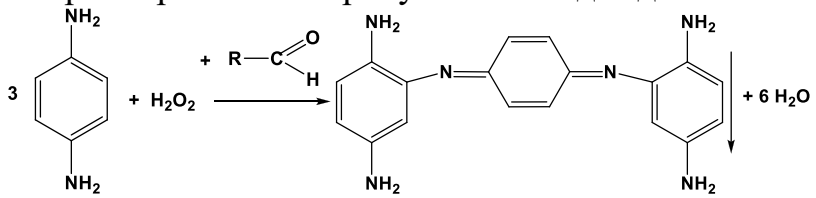
Негативна реакція спостерігається з ароматичними альдегідами.

4 Реакція з n-фенілендіаміном

n-Фенілендімамін окиснюється в кислому або нейтральному розчині в **чорні хіноїдні сполуки**.

Пероксид гідрогену в кислому і нейтральному середовищі окиснює n-фенілендіамін в хіноїдну сполуку **чорного кольору** (основа Бандровського).

Окиснення прискорюється в присутності альдегідів.



Окиснення значно прискорюється в присутності альдегідів.

В **нейтральному середовищі** всі альдегіди дають **чорне забарвлення** або **чорний осад**.

В **кислому середовищі** аліфатичні альдегіди ведуть себе таким чином, як більшість ароматичних альдегідів, спочатку утворюють **жовте забарвлення** або **жовтий осад**.

Виконання реакції:

Краплю свіжоприготованого 2%-ого етанольного розчину n-фенілендіаміну, 2 краплі 2 М розчину оцтової кислоти, 2 краплі 3%-ого розчину гідроген пероксиду змішують з краплею досліджуваного розчину. В присутності альдегідів з'являється відповідне забарвлення (табл. 5).

Рекомендується ставити контрольний дослід без оцтової кислоти.

Примітка. У кислому середовищі аліфатичні альдегіди ведуть себе так само, тоді як більшість ароматичних альдегідів утворюють **жовте забарвлення** або **жовтий осад**, яке спочатку зберігається протягом деякого часу.

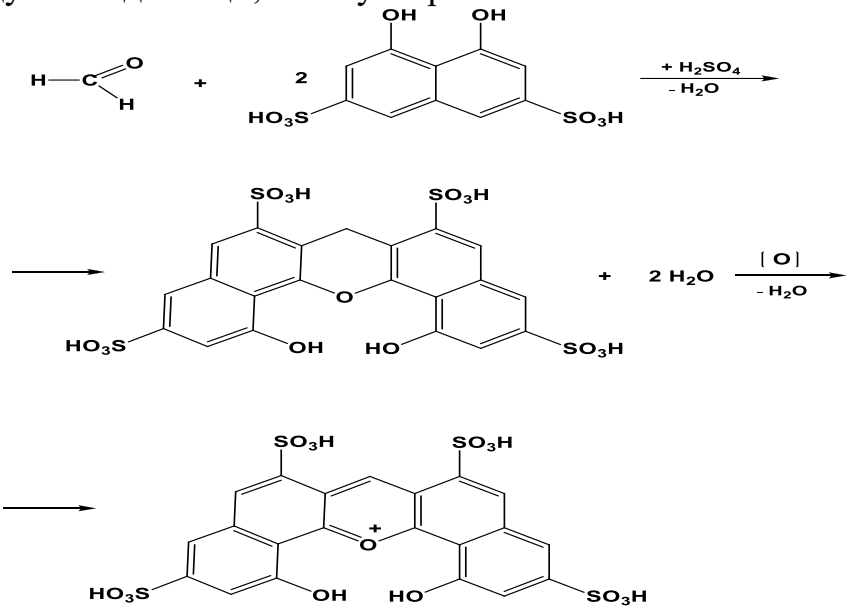
Ця особливість дозволяє розрізняти ароматичні і аліфатичні альдегіди.

Таблиця 5 – Зміна забарвлення в кислому, нейтральному середовищі за реакцією взаємодії відповідного альдегіду з **n-фенілендіаміном.**

Назва альдегіду	Зміна забарвлення в розчині	
	кислому середовищі	нейтральному середовищі
Формальдегід	Зелене → чорне	Чорне
Ацетальдегід	Зелене → чорне	Чорне
Пропаналь	Буре → чорне	Буре → чорне
Бензальдегід	Жовте	Жовте
Фталевий альдегід	Жовте	Чорне
Ванілін	Жовте	Буре → чорне
Коричний альдегід	Оранжеве	Фіолетове → чорне

5 Реакція з хромотроповою кислотою

Хромотропова кислота (1,8-диоксинафталін-3,6-дисульфокислота) з формальдегідом в присутності сульфатної кислоти утворює **фіолетове забарвлення**. При взаємодії формальдегіду з хромотроповою кислотою концентрована сульфатна кислота одночасно виступає в якості водовідштовхувальної речовини і окисником. Спочатку сульфатна кислота викликає конденсацію формальдегіду з хромотроповою сумішшю, а потім окиснює продукт конденсації, який утворився.



фіолетове

Виконання реакції:

У пробірці краплю розчину аналізованої речовини змішують 2 мл 12 н (72%-ий) розчин сульфатної кислоти. До суміші додають декілька кристалів хромотропової кислоти. Пробірку нагрівають протягом 10 хв. на водяній бані при 60 ^{0}C у присутності формальдегіду з'являється **яскраво-фіолетове забарвлення**.

Характеристика гексаметилентетраміну

Назва

Hexamethylentetraminum

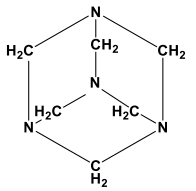
Гексаметилентетрамін

Urotropinum

Уротропін

Methenaminum

Метенамін



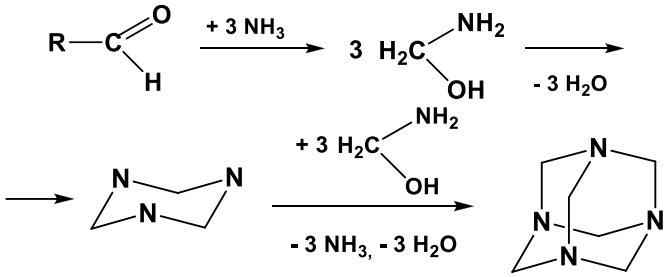
$C_6H_{12}N_4$ М.м. = 140,19

Гексаметилентетрамін вперше синтезований в 1860 р. А.М. Бутлеровим при взаємодії водних розчинів формальдегіду і амоніаку. Як лікарський засіб, він почав застосовуватися тільки через 35 років.

Добування

1. *Взаємодією формаліну з амоніаком.*

Отримання йде в декілька стадій. Спочатку утворюється гексагідро-1,3,5-триазин, а потім − гексаметилентетрамін:



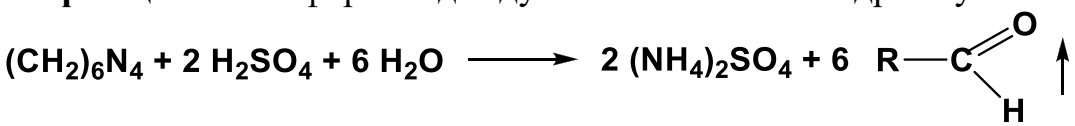
гексагідро-1,3,5-тріазин

Властивості

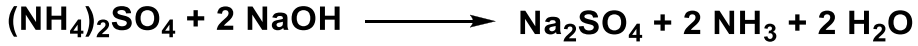
Опис. Безбарвнікристали або білий кристалічний порошок, без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні не плавиться, а лише випаровується.

Розчинність. Легко розчинний у воді і спирті, розчинний в хлороформі, дуже мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація. Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:



При наступному додаванні натрій гідроксиду виділяєтьсяамоніак:



Випробування на чистоту

Специфічні домішки. Відносно доброякісності препарату вимагається відсутність органічних домішок і домішок солей амонію (не повинно з'являтися жовте забарвлення при додаванні до розчину препарату при нагріванні реактиву Несслера), домішок параформа (помутніння розчину від додавання реактиву Несслера при нагріванні).

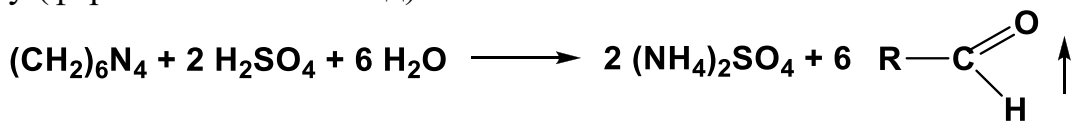
Примітка. Допускаються домішки хлоридів, сульфатів, важких металів в межах відповідних еталонів.

Кількісне визначення гексаметилентетраміну

Хімічні властивості гексаметилентетраміну дозволяють застосувати для кількісного визначення лікарської речовини різні титриметричні методи.

1. *Кислотно-основне зворотне титрування*, індикатор − метиловий червоний.

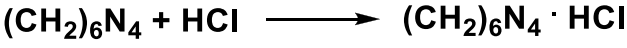
Наважку препарату нагрівають з надлишком титрованого розчину сульфатної кислоти. При цьому гексаметилентетрамін розкладаєтьсядо амонію сульфату і формальдегіду. Надлишок сульфатної кислоти відтитровують стандартним розчином натрій гідроксиду у присутності метиловогочервоногояк індикатору (фармакопейний метод).



$$H_2SO_4 + 2\ NaOH \longrightarrow Na_2SO_4 + 2\ H_2O$$

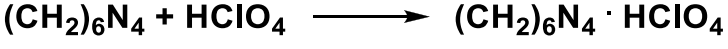
Паралельно проводять контрольний дослід.

2. *Ацидиметрія, пряме титрування за змішаним індикатором (метиловий оранжевий і метиленовий синій)*:



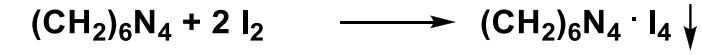
3. *Кислотно-основне титрування в неводному середовищі.*

У середовищі метанолу гексаметилентетрамін титрують стандартним розчином хлоридної кислоти. Закінчення титрування визначають потенціометрично (Британська фармакопея, 2001):



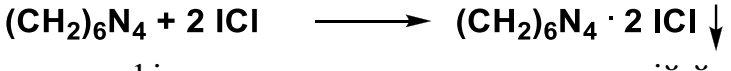
4. *Окисно-відновне титрування.*

Йодометрія. Будучи азотистою основою, гексаметилентетрамін взаємодіємо з розчином йоду (як загальноалкалоїдним осаджувальним реактивом) з утворенням малорозчинного тетрайодиду:

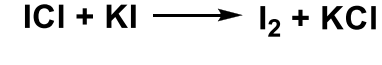


Йодохлорометрія – зворотне титрування,індикатор − крохмал.

В результатіреакції між гексаметилентетраміном і надлишком титрованого розчину йодмонохлориду утворюється осад комплексної сполуки:



Післяфільтрування до фільтрату додаютьнадлишок калій йодиду і йод, що виділився, титрують стандартним розчином натрій тіосульфату;



$$I_2 + 2\,Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2\,NaI + Na_2S_4O_6$$

Аргентометрія за методом Фольгарда.

Метод заснований на здатності гексаметилентетраміну утворювати нерозчинні комплексні сполуки з солями важких металів, зокрема з арґентум нітратом. Надлишок арґентум нітрату титрують стандартним розчином амонійтіоцианату у присутності залізо-амонієвихквасців як індикатору.

$$2\,(CH_2)_6N_4 + 3\,AgNO_3 \longrightarrow 2\,(CH_2)_6N_4 \cdot 3\,AgNO_3\downarrow$$

$$AgNO_3 + NH_4SCN \longrightarrow AgSCN + NH_4NO_3$$

$$3\,NH_4SCN + Fe)NH_4)(SO_4)_2 \longrightarrow Fe(SCN)_3 + 2\,(NH_4)_2SO_4$$

Зберігання

У щільно закупореному контейнері.

Застосування

Антисептичний засіб, застосовується перорально і внутрішньовенно при інфекціях сечовивідних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

Гексаметилентетрамін застосовується як дезинфікуючий засіб. Його дія заснована на утворенні формальдегіду в кислому середовищі, який і надаєдезинфікуючу дію. Застосовується при захворюванні сечових шляхів. Слід враховувати при цьому, що, якщо сеча не має кислої реакції, препарат неефективний, оскількирозщеплювання його на формальдегид не відбудеться.

Разом зантисептичною дією гексаметилентетрамін проявляєв деякій мірі і проти подагричнудію, тому його застосовують також при ревматизмі.

Гексаметилентетрамін знаходитьшироке застосуванняі як протигрипозний засіб. Препарат призначають всередину в порошках і таблетках і внутрішньовенно у вигляді 40%-ого розчину.

Випускається в порошку і таблеткахпо 0,25 г і 0,5 г, а також в ампулах по 5-10 мл 40%-ого розчину.

Після проведення аналізу лікарського засобу результати занести до лабораторного журналу та зробити висновки про відповідність якості органічних лікарських препаратів на основі альдегідів та їх похідних згідно загальнодержавних стандартів та нормативної документації.

?

Контрольні питання:

1. Дайте характеристику фізичним, хімічним властивостям альдегідів.
2. Дайте характеристику фізіологічній дії альдегідів.
3. Дайте загальну характеристику лікарським препаратам на основі альдегідів: гексаметилентетраміну**.**
4. Наведіть методи синтезу лікарських препаратів даного ряду.
5. Проведіть порівняльний аналіз автентичності препаратів.
6. Охарактеризуйте методи кількісного визначення препаратів на основі альдегідів.
7. Назвіть області застосування препаратів на основі альдегідів у медицині і вкажіть особливості їх зберігання.
8. Напишіть якісні реакції на альдегіди.

ТЕМА 4: ОРГАНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ ФЕНОЛІВ

Мета: опанувати методи оцінки якості лікарських препаратів ароматичного ряду: похідних фенолів (резорцин, тимол), похідних ароматичних карбонових кислот: бензойна кислота, натрій бензоат, саліцилова кислота, натрій саліцилат, естерів карбонових кислот (ацетилсаліцилова кислота); встановлення автентичності, контролю якості, ідентифікації, кількісного визначення.

План

1. Феноли. Загальна характеристика.
2. Фізичні властивості фенолів.
3. Хімічні властивості фенолів.
4. Метод броматометрії.
5. Фармакопейний метод кількісного визначення тимолу (спосіб прямого титрування).
6. Фармакопейний метод кількісного визначення фенолу, резорцину (спосіб зворотнього титрування).
7. Йодометричний метод аналізу.
8. Йодохлорметричний метод аналізу.
9. Кількісне визначення ароматичних кислот (метод кислотно-основного титрування).
10. Фармакопейний метод кількісного визначення натрієвих солей саліцилової і бензойної кислот (метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі).

Основні терміни та поняття: феноли, ідентифікація, метод броматометрії, пряме титрування, зворотнє титрування, кислотно-основне титрування.

Завдання:

− вивчити загальну характеристику, фізичні, хімічні властивості, біологічну роль і фармакологічні властивості лікарських препаратів ароматичного ряду: похідних фенолів (резорцин, тимол), похідних ароматичних карбонових кислот: бензойна кислота, натрій бензоат, саліцилова кислота, натрій саліцилат, естерів карбонових кислот (ацетилсаліцилова кислота);

− ознайомитися з будовою, латинськими назвами, синонімами, фізико-хімічними властивостями, реакціями, що протікають при якісному і кількісному аналізі лікарських препаратів;

− вивчити способи отримання і повний фармацевтичний аналіз лікарських препаратів на основі похідних фенолів (резорцин, тимол), похідних ароматичних карбонових кислот: бензойна кислота, натрій бензоат, саліцилова кислота, натрій саліцилат, естерів карбонових кислот (ацетилсаліцилова кислота).

1. Феноли. Загальна характеристика

Феноли − ароматичні сполуки, в яких один або декілька атомів Гідрогену в ядрі заміщено на ОН-групу.

В залежності від кількості ОН-груп розрізняють 1, 2 і 3-х атомні феноли.

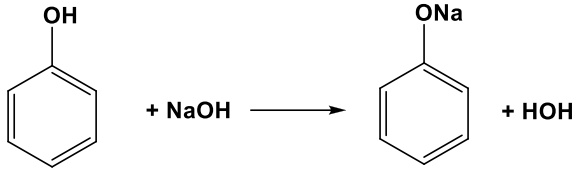
2. Фізичні властивості фенолів

Фенол – кристалічна безкольорова речовина, погано розчинна в H_2O. Зі збільшенням кількості ОН-груп розчинність фенолів у воді збільшується.

Отруйна речовина. Є антисептиком, при потраплянні на шкіру викликає опіки. $T_{пл.} = 43\ ^0C$. З водою утворює гідрат – карболову кислоту.

3. Хімічні властивості фенолів

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

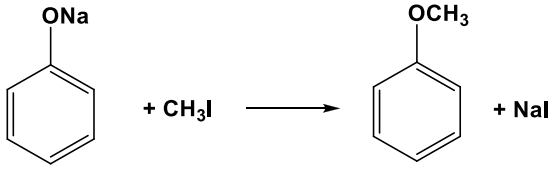


фенол натрій фенолят

Оскільки кислий характер фенолів виражений слабко, феноляти у водних розчинах сильно гідролізовані і навіть вугільна кислота витісняє феноли з їх солей.

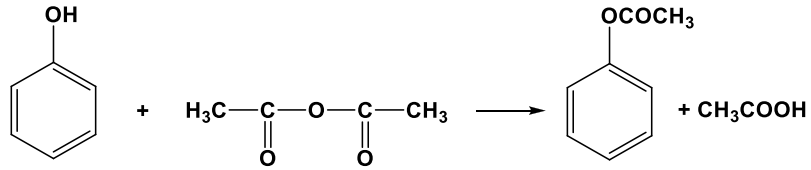
2. Феноли також як і спирти, утворюють етери і естери:

а) утворення етерів:



натрій фенолят метоксибензен (анізол)

б) утворення естерів:



фенол фенілацетат

4. Метод броматометрії

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

Розчин брому нестійкій і дуже токсичний, тому в якості титранту не застосовується.

Джерелом брому є бромат-бромідна суміш ($KBrO_3$ + KBr).

Бром, що утворюється при взаємодії бромат (BrO_3^-)) і бромід (Br^-) іонів у кислому середовищі, вступає в реакцію з досліджуваною речовиною (див. вище).

$$BrO_3^- + 5\,Br^- + 6\,H^+ \longrightarrow 3\,Br_2 + 3\,H_2O$$

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

5. Фармакопейний метод кількісного визначення тимолу (спосіб прямого титрування)

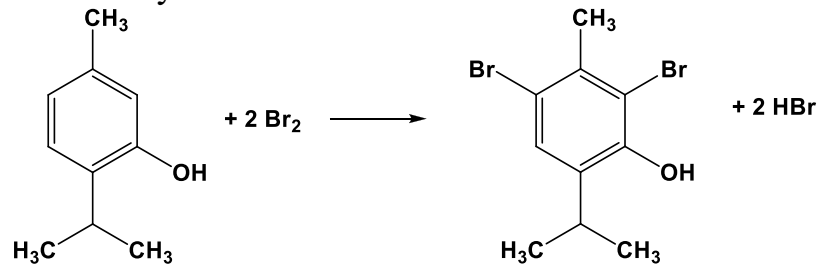
Розчин аналізованої субстанції підкисляють, додають розчин калій броміду і далі титрують суміш розчином калію бромату до зникнення рожевого забарвлення індикатора (метилового оранжевого).

При цьому протікають наступні реакції:

1. Утворення брому:

$$KBrO_3 + 5\,KBr + 6\,HCl \longrightarrow Br_2 + 3\,H_2O + 6\,KCl$$

2. Бромування тимолу:



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

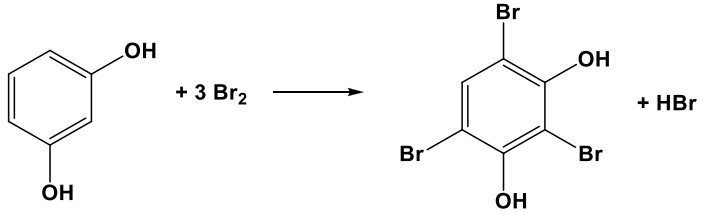
Паралельно проводять контрольний дослід (холосте титрування) для визначення кількості титранту, витраченого на реакцію з індикатором.

6. 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 бромування.

$$KBrO_3 + 5\,KBr + 3\,H_2SO_4 \longrightarrow 3\,Br_2 + 3\,H_2O + 3\,K_2SO_4$$



Надлишок брому визначають йодометричним методом.

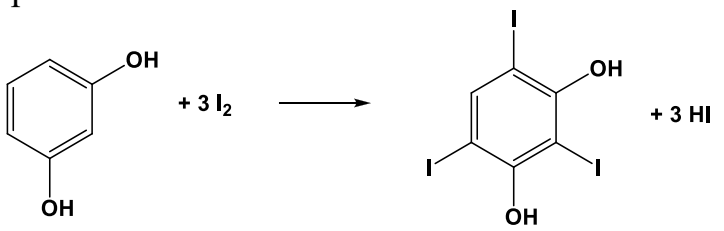
$$Br_2 + 2\,KI \longrightarrow I_2 + 2\,KBr$$

$$I_2 + 2\,Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2\,NaI + Na_2S_4O_6$$

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

7. Йодометричний метод аналізу

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



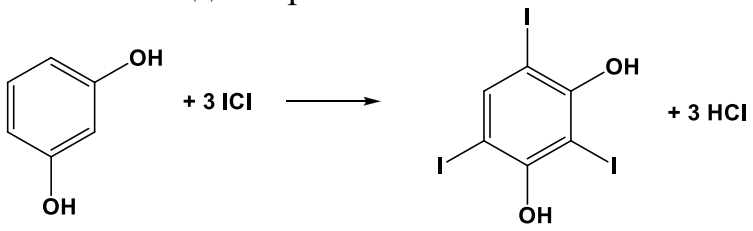
$$HI + NaHCO_3 \longrightarrow NaI + CO_2 + H_2O$$

$$I_2 + 2\,Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2\,NaI + Na_2S_4O_6$$

надл.

8. Йодохлоорметричний метод аналізу

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



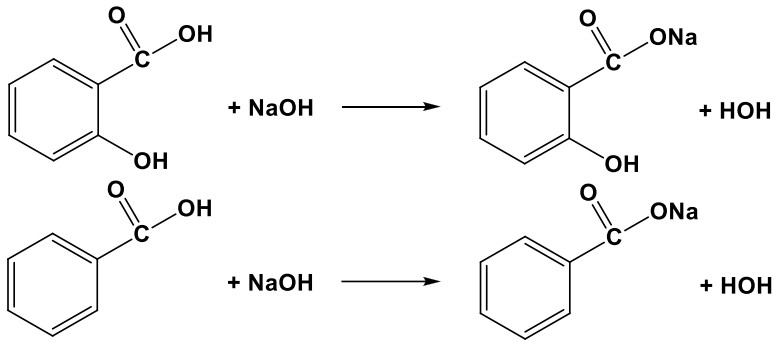
$$ICl + KI \longrightarrow I_2 + KCl$$

$$I_2 + 2\,Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2\,NaI + Na_2S_4O_6$$

9. Кількісне визначення ароматичних кислот (метод кислотно-основного титрування)

Кількісне визначення бензойної кислоти та саліцилової кислоти 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 натрій гідроксиду з тим же індикатором.

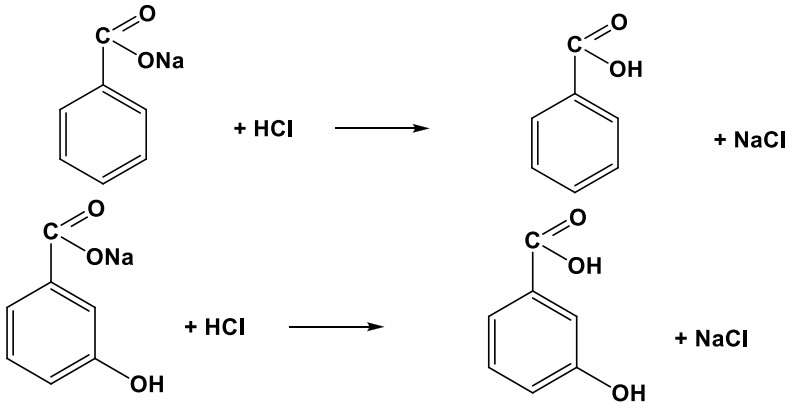


10. Фармакопейний метод кількісного визначення натрієвих солей саліцилової і бензойної кислот (метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі)

В якості титранту використовується розчин хлоридної кислоти, в якості розчиннику − безводна оцтова кислота. Кінець титрування визначається потенціометрично.

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

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



ЛАБОРАТОРНА РОБОТА №4

Мета: провести якісні реакції на феноли, опанувати методи оцінки якості лікарських препаратів на основі фенолів: резорцин, тимол, похідні ароматичних карбонових кислот: бензойна кислота, натрій бензоат, саліцилова кислота, натрій саліцилат, естери карбонових кислот (ацетилсаліцилова кислота); встановлення автентичності, контролю якості, ідентифікації, кількісного визначення.

Завдання:

− навчити студентів працювати з загальнодержавними стандартами та нормативною документацією, за якими нормується якість лікарських препаратів на основі похідних фенолів (резорцин, тимол), похідних ароматичних карбонових кислот: бензойна кислота, натрій бензоат, саліцилова кислота, натрій саліцилат, естерів карбонових кислот (ацетилсаліцилова кислота) з використанням графологічної структури аналізу лікарського засобу;

− навчити студентів виявляти шляхи потрапляння домішок; методи їх визначення; умови зберігання, що витікають з фізико-хімічних властивостей лікарських препаратів на основі похідних фенолів (резорцин, тимол), похідних ароматичних карбонових кислот: бензойна кислота, натрій бензоат, саліцилова кислота, натрій саліцилат, естерів карбонових кислот (ацетилсаліцилова кислота);

− навчити студентів виконувати якісні реакції на функціональні групи, що входять до складу лікарського препарату і проводити кількісне визначення; вміти розраховувати наважки і процентний вміст лікарських препаратів.

Хімічний посуд та прилади та прилади: пробірки, зворотні холодильники, очні піпетки, груші, скляні палички, предметні скельця, фарфорова чашка, мікропіпетки на 1 і 2, 5 мл, колби для титрування, стаканчики, електроплитка, водяна баня, тигель, бюреточні установки, фарфорові чашки, технічні і аналітичні важки, ваги, скляні бюкси, прилад для визначення температури плавлення.

Реактиви: кристали фенолу, хлороформу, 1%-ий водний розчину $FeCl_3$, розчин фенолу, бромна вода, анілін, розчин натрію гіпохлориту (або гіпохлориту), розчин хлораміну, резорцин (або гідрохінон, тимол, α-нафтол, β-нафтол) в диетиловому ефірі , свіжоприготований 1%-ий розчин $NaNO_2$у концентрованій сульфатній кислоті, 4 н розчин NaOH, реактив Мілона, сульфанілова кислота в 1,5 мл 2 М розчину NaOH, розчин 2 М HCl, шматочки льоду.

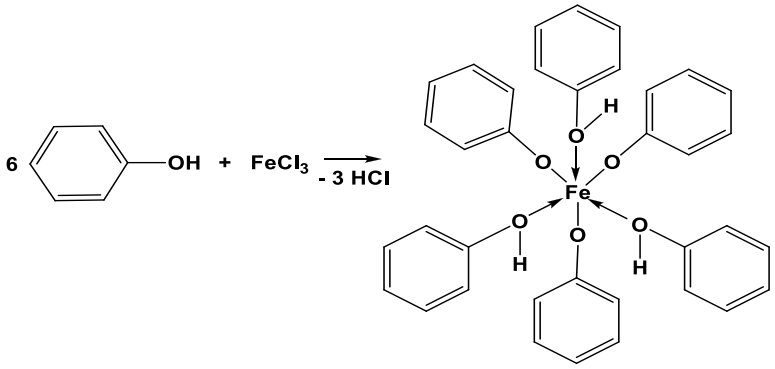
Хід роботи

Якісні реакції на феноли

1 Реакція фенолу з ферум (III) хлоридом

Це найпоширеніша реакція, яка є загальною для усіх фенолів.

Вона протікає у водному спиртовому середовищі. В результаті реакції з’являється звичайно **синє** або **фіолетове забарвлення** фенолів, яке залежить від замісників в бензеновому циклі, кількості фенольних гідроксилів.



ферум (III) фенолят
(фіолетове забарвлення)

Виконання реакції:

У пробірці розчиняють кілька кристалів фенолу або одну краплю проби фенолу в 1 мл води або хлороформу. При струшуванні додають 1 краплю 1%-ого водного розчину ферум (III) хлориду. При наявності фенольного гідроксилу миттєво з'являється інтенсивне **фіолетове забарвлення** (табл. 6).

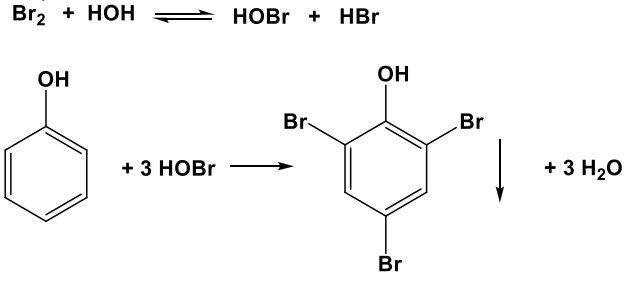
Таблиця 6 – Виявлення фенолів і похідних фенолів за реакцією з ферум (III) хлоридом

Досліджувана речовина	Забарвлення
Фенол, резорцин, саліцилова кислота, саліциловий альдегід, n- і о-оксибензальдегід, α-нафтол	Фіолетове
о-, м- і n-крезол, гідрохінон, флороглюцин, ди- і триоксибензенова кислота	Синє
Пірокатехін, гомопірокатехін, протокатехіновий альдегід, β-нафтол	Зелене
Оксигідрохінон, 3,4-диоксибензенова кислота	Синьо-зелене
Нітросаліцилова кислота, о-окситіофталева кислота, деякі оксими	Червоне

2 Реакція фенолу з бромною водою

Наявність гідроксильної групи в молекулі фенолу приводить до перерозподілу електронної густини в зв'язаній системі бензолового кільця.

При цьому збільшується електронна густина у 2-го, 4-го і 6-го атомів карбону (орто-, пара- положення) і зменшується у 3-го і 5-го атомів Карбону (мета-положення).



фенол 2,4,6-трибромофенол
(осад жовтувато-білого кольору)

Виконання реакції:

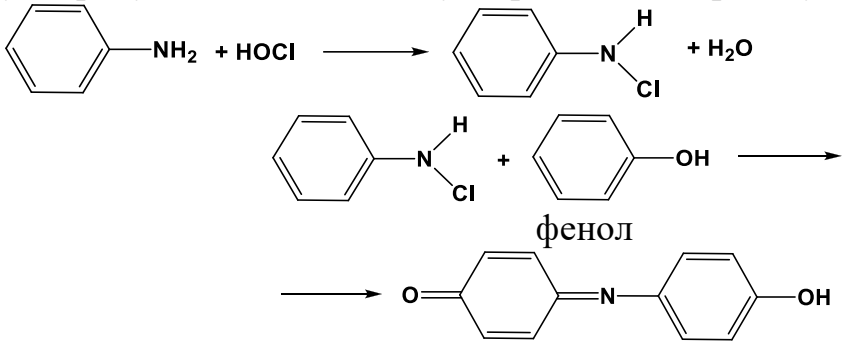
До 0,5-1,0 мл розчину фенолу додають 3-5 крапель бромної води. При наявності фенолу в досліджуємому розчині утворюється **жовтувато-білий осад** 2,4,6-трибромфенолу.

Примітка. Позитивну реакцію з бромною водою дають крезоли, анілін і деякі ароматичні аміни.

3 Реакція окиснення фенолу (індофенолова реакція)

Сполука, яка містить фенольний гідроксил, з вільним *п*-положенням окиснюється будь-яким окисником (натрій гіпохлорит, хлорне вапно, хлорна або бромна вода, пероксид водню, кисень повітря) в хінон, який при взаємодії з амоніаком перетворюється в хінонімін, який реагує ще з однією молекулою фенолу в присутності окисника з утворенням індофенолу **синього** кольору:

1)

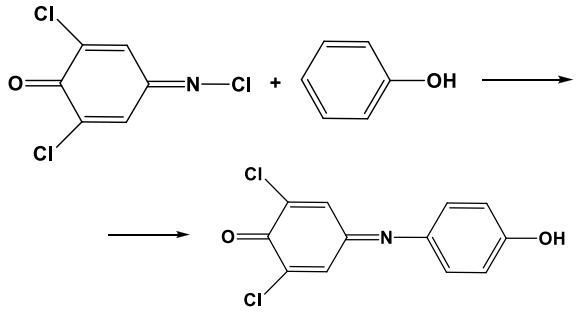


Індофенол

(синьо-зелене забарвлення)

У більш досконалому варіанті замість аніліну і хлорного вапна, використовують N-хлороамін-2,6-дихлорохінон:

2)



N-хлороамін-2,6-дихлорохінон

Виконання реакції:

До 0,5-1,0 мл досліджуємого розчину фенолу (або резорцину) додають 1 краплю аніліну, 2 мл розчину натрію гіпохлориту (або гіпохлориту), розчин хлораміну. Суміш нагрівають на водяній киплячій бані.

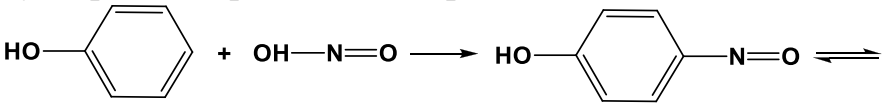
Через кілька хв. у відбитому світлі спостерігають появу **брудно-фіолетового** забарвлення розчину. Після додавання розчину амоніаку з'являється стійке **синє-зелене забарвлення** (в присутності фенолу), **буровато-жовте забарвлення** (в присутності резорцину).

Примітка. Позитивну реакцію дають феноли, які мають вільне *п*-положення, крезоли, і інші групи, що містять фенольну групу.

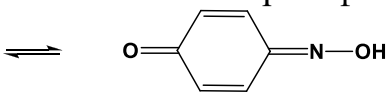
4 Нітрозореакція Лібермана

Ця реакція характерна для фенолів, які не мають замісників в *о*- і *п*-положеннях.

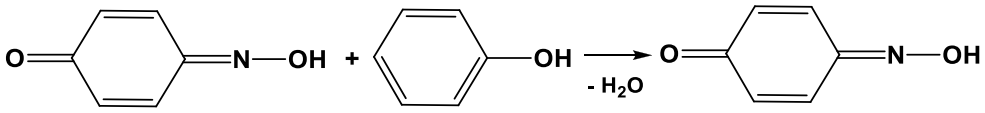
Фенол в присутності нітритної кислоти утворює *п*-нітрозофенол, який ізомеризується в *п*-хіноїдоксим, який реагує з надлишком фенолу в кислому середовищі, і утворює забарвлений індофенол:



фенол нітритна кислота n-нітрозофенол



п-хіноїдоксим



Індофенол
(синє забарвлення)

Виконання реакції:

1-2 краплі розчину фенолу (краще розчин досліджуємої речовини в диетиловому ефірі (резорцину, гідрохінону, тимолу, α-нафтолу, β-нафтолу) вносять в маленький тигель і випарюють насухо. До сухого залишку додають краплю 1%-ого свіжоприготованого розчину натрію нітриту в концентрованій сульфатній кислоті, суміш залишають на декілька хв. Після охолодження суміші, по краплям додають 4 н розчин натрію гідроксиду до лужної реакції (за лакмусом). Спостерігають за забарвленням (табл. 7).

Таблиця 7 − Виявлення фенолів реакцією Лібермана

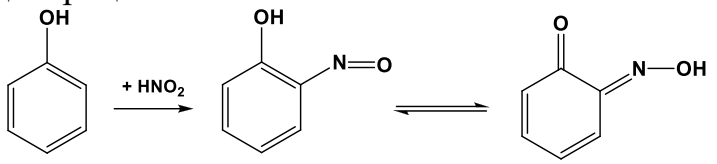
Речовина	Забарвлення в кислому і лужному розчинах
Фенол	Синє → червоне → зелене
Резорцин	Червоне → зелене
Гідрохінон	Зелене → червоне
Тимол	Зелене → червоне → синє
α-нафтол	Зелене
β-нафтол	Темно-зелене

Примітка. Реакцію Лібермана дають деякі феноли, ефіри фенолів, тіофен. Не дають цю реакцію нітрофеноли, паразаміщенні феноли.

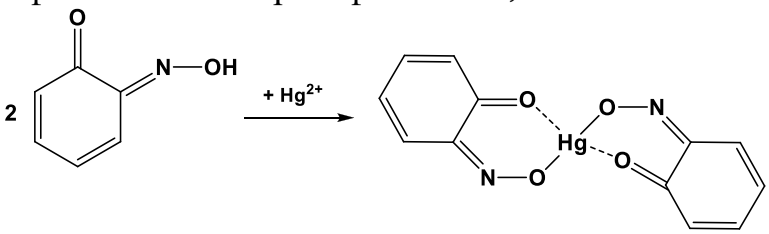
5 Реакція з реактивом Мілона

При взаємодії фенолу з реактивом Мілона (суміш нітратів одно- і двохвалентного гідраргіуму, яка містить нітритну кислоту: $Hg(NO_3)_2$, $Hg_2(NO_3)_2$, HNO_2) з'являється **червоне** або **оранжеве** забарвлення. При малих кількостях фенолів виникає **жовте** забарвлення. Нагрівання прискорює цю реакцію.

Ймовірно, що при цій реакції спочатку утворюється 2-нітрозофенол, який переходить в 1,2-хінонмоноксім, який з іонами гідраргіуму утворює забарвлену внутрішньокомплексну сполуку, від **жовтого** до **червоного кольору** в залежності від концентрації.



фенол 2-нітрозофенол 1,2-хінонмоноксим



внутрішньокомплексна сполука
(жовте-червоне забарвлення)

Виконання реакції:

В мікротигель вносять 1-2 краплі досліджуємого розчину, додають 1-2 краплі реактиву Мілона і залишають на декілька хв.

Якщо забарвлення не відбудеться, то суміш нагрівають і кип'ятять декілька хв. Поява **червоного забарвлення** вказує на наявність фенолу в пробі.

Примітка. Цю реакцію часто використовують для виявлення *n*-заміщених фенолів, які не можуть бути виявлені за допомогою реакції Лібермана.

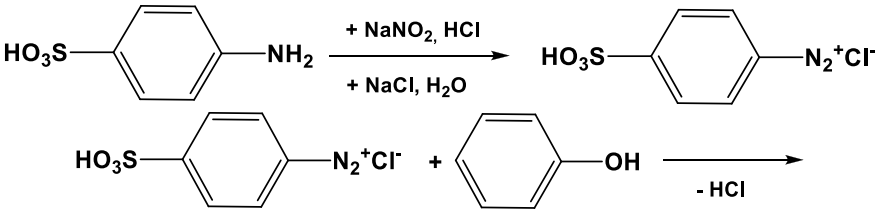
6 Реакція фенолу з діазосполуками

Феноли взаємодіють з діазосполуками, утворюючи забарвлені сполуки.

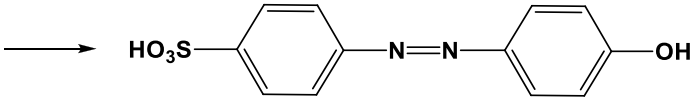
Для якісної реакції використовують діазотовану сульфанілову кислоту.

Солі діазонію, отримані з сульфанілової кислоти або *n*-нітроаніліну, легко взаємодіють з фенолами, що мають незаміщені пара- або орто- положення, утворюючи азобарвники від **жовто-червоного** до **інтенсивно-червоного** забарвлення.

Присутність деяких замісників може повністю перешкоджати протіканню цієї реакції.



сульфанілова кислота



азобарвник
(жовто-червоне або **інтенсивно-червоне забарвлення)**

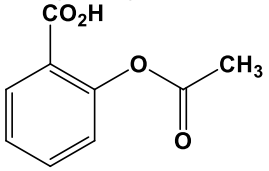
Виконання реакції:

В пробірці розчиняють декілька кристалів фенолу в 1,5 мл води.

В іншій пробірці розчиняють 0,5 г сульфанілової кислоти в 1,5 мл 2 М розчину натрій гідроксиду, додають 0,2 н натрію нітриту в 2,5 мл води і виливають вміст в стакан з 2 мл холодного розчину 2 М хлоридної кислоти зі шматочками льоду. До отриманої солі діазонію приливають при перемішуванні розчин фенолу із першої пробірки, а потім розчин натрію гідроксиду до лужної реакції (контролюють за лакмусом).

Кислота ацетилсаліцилова
Acidum acetylsalicylicum

Acetylsalycilic acid



$C_9H_8O_4$ М.м. = 180.2

Кислота ацетилсаліцилова містить не менше 99.5% і не більше 101.0% 2-(ацетокси)бензойної кислоти, у перерахунку на суху речовину.

Властивості

Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

Розчинність. Мало розчинна у воді Р, легко розчинна у 96% спирті Р, розчинна в ефірі Р. (Плавится при температурі близько 143 ^{0}C (миттєвий метод)).

Ідентифікація

Перша ідентифікація: **A, B.** *Друга ідентифікація:* **B, C, D.**

A. Інфрачервоний спектр поглинання (2.2.24) субстанції має відповідати спектру ФСЗ кислоти саліцилової.

B. До 0.2 г субстанції додають 4 мл розчину натрію гідроксиду розведеного Р, кип’ять протягом 3 хв., охолоджують і додають 5 мл кислоти сульфатної розведеної Р, випадає кристалічний осад. Одержану суміш фільтрують, осад промивають, потім сушать при температурі від 100 ^{0}C до 105 ^{0}C. Температура плавлення (2.2.14) одержаного залишку має бути від 156 ^{0}C до 161 ^{0}C.

C. У пробірці змішують 0,1 г субстанції з 0.5 г кальцію гідроксиду Р. Суміш нагрівають і в парах, що з’являються, витримують шматочок фільтрувального паперу, просочений 0,05 мл розчину нітробензальдегіду Р, поступово папір забарвлюється в жовтувато-зелений або блакитнувато-зелений колір. Потім папір змочують кислотою хлористоводневою розведеною Р; папір забарвлюється в блакитний колір.

D. Близько 20 мг осаду, одержаного у випробуванні В, при нагріванні розчиняють у 10 мл води Р і охолоджують. Одержаний розчин дає реакцію (а) на саліцилати (2.3.1).

Випробування на чистоту

Прозорість розчину (2.2.1). 1.0 г субстанції розчиняють у 9 мл 96% спирту Р. Одержаний розчин має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Розчин, приготований, як зазначено у випробуванні «Прозорість розчину», має бути безбарвним.

Супровідні домішки. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29). *Розчини готують безпосередньо перед використанням.*

Випробуваний розчин. 0.10 г субстанції розчиняють в ацетонітрилі для хроматографії Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

Розчин порівняння (a). 50.0 мг кислоти саліцилової Р розчиняють у рухомій фазі і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл. До 1,0 мл одержаного розчину додають 0.2 мл випробуваного розчину і доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). 10.0 мг кислоти саліцилової Р розчиняють у рухомій фазі і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 0.2 мл випробуваного розчину і доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

− колонка з нержавіючої сталі розміром 0,25 м х 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм;

− рухома фаза: кислота фосфорна Р – ацетонітрил для хроматографії Р – вода Р (2 : 400 : 600);

− швидкість рухомої фази 1 мл / хв.;

− детектування за довжини хвилі 237 нм.

Хроматографують 10 мкл випробуваного розчину. 10 мкл розчину порівнянні (a) і 10 мкл розчину порівняння (b). Час хроматографування випробуваного розчину має бути в 7 разів більше часу утримування кислоти ацетилсаліцилової.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматографі розчину порівняння (b) коефіцієнт розділення двох основних піків становить не більше 6.0.

На хроматографі випробуваного розчину площа будь-якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматографі розчину порівняння (a) (0.1%); сума площ усіх піків не має перевищувати 2.5 площі основного піка на хроматографі розчину порівняння (a) (0.25%). Не фраховують піки, площа яких становить менше 0.25 площі основного піка на хроматографі розчину порівняння (a).

Важкі метали (2.4.8, метод B). Не більше 0.002% (20 ppm). 1.0 г субстанції розчиняють у 12 мл ацетону Р і доводять об'єм розчину водою Р до 20 мл. 12 мл одержаного розчину мають витримувати випробування на важкі метали. Еталон готують із використанням еталонного розчину плюмбуму (1 ppm Pb), одержаного шляхом розведення еталонного розчину плюмбуму (100 ppm Pb) Р сумішшю вода Р – ацетон Р (6 : 9).

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 0.5%. 1.000 г субстанції сушать у вакуумі.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1%. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

Кількісне визначення

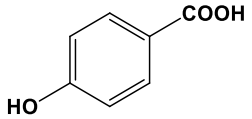
1.000 г субстанції поміщають у колбу із притертою скляною пробкою, розчиняють у 10 мл 96% спирту Р і додають 50.0 мл 0.5 М розчину натрію гідроксиду. Колбу закривають і витримують протягом 1 год. Одержаний розчин титрують 0.5 М розчином кислоти хлористоводневої, використовуючи як індикатор 0.2 мл розчину фенолфталеїну Р.

Паралельно проводять контрольний дослід.

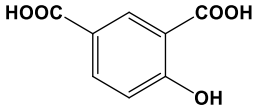
1 мл 0.5М розчину натрію гідроксиду відповідає 45.04 мг $C_9H_8O_4$.

Зберігання. У повітронепроникному контейнері.

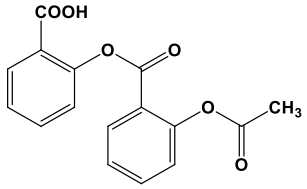
Домішки.



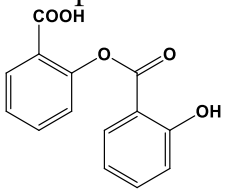
A. 4-гідроксибензойна кислота



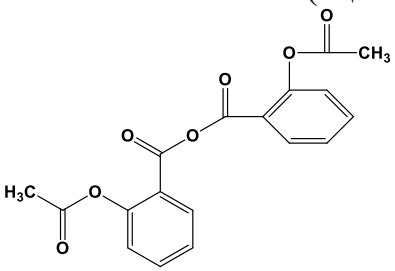
B. 4-гідроксибензен-1,3-дикарбоксильна кислота (4-гідроксифталева кислота)



C. 2-гідроксибензойна кислота (саліцилова кислота)



D. 2-[[2-(ацетокси)бензоїл]окси] бензойна кислота (ацетилсаліцилова кислота)



E. 2-[[2-(ацетокси)бензоїл]окси] бензойна кислота (ацетилсаліцилова кислота)

Залишкові кількості органічних розчинників. Субстанція має витримувати вимоги статті (5.4).

Фармакопейний аналіз кислоти ацетилсаліцилової в таблетках. Таблетки кислоти ацетилсаліцилової 0,25 г або 0,5 г**.** Tabulettae Acidi acetylsalicylici 0,25 aut 0,5

Склад: Кислоти ацетилсаліцилової − 0,25 г або 0,5 г

Допоміжних речовин − достатня кількість

Опис. Таблетки білого кольору, слабокислого смаку.

Справжність. 0,5 г порошку розтертих таблеток кип'ятять протягом 3 хв. з 5 мл розчину натрію гідроксиду, потім охолоджують і підкисляють

розведеною сульфатною кислотою; виділяється білий кристалічний осад. Розчин зливають в іншу пробірку і додають до нього 2 мл спирту і 2 мл концентрованої сульфатної кислоти: розчин має запах уксусноетіловий ефіру.

До отриманого осаду додають 1-2 краплі розчину хлориду окисного заліза: з'являється **фіолетове забарвлення**.

0,2 г препарату поміщають у фарфорову чашку, додають 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти, перемішують і додають 1-2 краплі води: відчувається запах оцтової кислоти. Потім додають 1-2 краплі формаліну: з'являється рожеве забарвлення.

Кількісне визначення

Близько 0,3 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток збовтують з 10 мл нейтралізованого за фенолфталеїном спирту протягом 10 хв. Потім рідину охолоджують до 8-10 ^{0}C і титрують з тим же індикатором 0,1 н розчином натрій гідроксиду до **рожевого забарвлення**.

1 мл 0,1 н. розчину натрій гідроксиду відповідає 0,01802 г $C_9H_8O_4$, якій відповідно повинно бути 0,238-0,262 г або 0,475-0,525 г, вважаючи на середню вагу однієї таблетки.

Розрахунок вмісту кислоти ацетилсаліцилової (X, г) в таблетках проводять за формулою:

$$X\ (г) = V \cdot a \cdot K \cdot T \cdot b$$

де: V – об'єм розчину натрію гідроксиду (0,1 М), який пішов на титрування, мл; а − навішування порошку розтертих таблеток взята для аналізу (0,3 г); b − середня маса однієї таблетки в грамах, визначена за методикою ГФ XI, ч. II, С. 156; К − поправочний коефіцієнт до концентрації титранту; Т − титр стандартного розчину за визначеними речовинами;

Після проведення аналізу лікарського засобу результати занести до лабораторного журналу та зробити висновки про відповідність якості органічних лікарських препаратів на основі фенолів та їх похідних згідно загальнодержавних стандартів та нормативної документації.

?

Контрольні питання:

1. Дайте характеристику фізичним, хімічним властивостям похідних фенолів (резорцин, тимол), похідних ароматичних карбонових кислот: бензойна кислота, натрій бензоат, саліцилова кислота, натрій саліцилат, естерів карбонових кислот (ацетилсаліцилова кислота).
2. Охарактеризувати фізико-хімічні властивості препаратів даної групи, виходячи з їх будови.
3. Вплив введення гідроксильної групи в молекулу бензолу на фізичні, хімічні та біологічні властивості сполук.
4. Методи ідентифікації лікарських засобів з групи фенолів. Виділити загальногрупові реакції ідентифікації.
5. Можливі методи кількісного визначення лікарських засобів з групи фенолів, ароматичних кислот та їх солей.

6. Загальний принцип якісного і кількісного аналізу лікарських засобів з групи естерів (ацетилсаліцилова кислота).

7. Дайте характеристику фізіологічній дії фенолів, похідних ароматичних карбонових кислот.

8. Наведіть методи синтезу лікарських препаратів даного ряду.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ №2

1. Карбоксильну групу, яка входить до складу лікарської речовини, підтверджують реакцією:

А. із спиртами у присутності мінеральних кислот

Б. з розчином пікринової кислоти

В. з розчинами солей лужноземельних металів

Г. з розчином натрію нітриту в солянокислому середовищі

Д. з амонійним розчином арґентум нітрату

2. При виконанні якісного експрес-аналізу лікарської форми, що містить лікарську речовину, структурним фрагментом якого є ароматична карбоксильна група, хімік-аналітик повинен провести реакцію:

А. з солями феруму (III)

Б. з 2,4-динітрохлорбензолом

В. з розчином Люголя

Г. з нітратною кислотою

Д. з розчином калію бромату в кислому середовищі

3. Вкажіть, який з реактивів використовується для підтвердження наявності натрій-іону в натрій саліцилаті:

А. кобальт хлорид

Б. купрум сульфат

В. аргентум нітрат

Г. калій перманганат

Д. калій гексагідроксостибат

4. У розчині натрій бензоату наявність бензоат-іону підтверджують, згідно ГФУ, розчином:

А. пікринової кислоти

Б. ферум (III) хлориду

В. барію хлориду

Г. цинку сульфату

Д. кальцію хлориду

5. Ацетилсаліцилову кислоту ідентифікують за продуктами омилення. Назвіть, які продукти одержують після її омилення:

А. фенол і оцтова кислота

Б. саліцилова кислота і оцтова кислота

В. бензойна кислота і оцтова кислота

Г. етилетаноат

Д. бензол і фенол

6. При транспортуванні лікарських субстанцій натрій бензоату і натрій саліцилату на їх упаковці було пошкоджене маркування.

У лабораторії провели ідентифікацію цих сполук. На відміну від натрій бензоату, натрій саліцилат утворює синьо-фіолетове забарвлення з:

А. ферум (III) хлоридом
Б. натрію сульфідом
В. хлоридною кислотою
Г. розчином амоніаку
Д. барію хлоридом

7. Натрій саліцилат в 3%-ому ін'єкційному розчині відкривають:

А. реактивом Фішера
Б. розчином ферум (III) хлориду
В. бромною водою
Г. реактивом Фелінга
Д. розчином арґентум нітрату

8. Присутність фенолу, як домішки, у лікарських препаратах, можна визначити за допомогою:

А. реактиву Феллінга
Б. бромної води
В. розчину фуксинсульфатної кислоти
Г. розчину гідроксиламіну солянокислого
Д. розчину гідразину

9. Броматометричне визначення лікарських препаратів, похідних фенолів (фенол, резорцин і ін.) засноване на реакції:

А. окиснення
Б. заміщення
В. приєднання
Г. відновлення
Д. гідратації

10. Індикатором при зворотньому броматометричному методі кількісного визначення лікарських засобів є:

А. крохмаль
Б. нейтральний червоний
В. метиловий червоний
Г. метиловий оранжевий
Д. тимолфталеїн

11. Згідно аналітичної нормативної документації кількісне визначення фенілсаліцилату (феніловий ефір саліцилової кислоти) проводять одним з названих методів:

А. нітритометрично
Б. трилонометрично
В. перманганатометрично
Г. меркуриметрично
Д. після омилення, надлишок лугу відтитровують хлористоводневою кислотою

12. Згідно ГФУ бензойну кислоту кількісно визначають методом нейтралізації. Який індикатор при цьому використовують?

А. метиловий помаранчевий (3,0-4,4)

Б. бромфеноловий синій (3,0-4,6)

В. феноловий червоний (6,8-8,4)

Г. метиловий фіолетовий (0,1-1,3)

Д. тропеолін 00 (1,3-3,2)

13. Кількісне визначення розчину натрій саліцилату проводять методом ацідиметрії. Для вилучення саліцилової кислоти, що виділилася, в розчин необхідно додати:

А. оцтову кислоту

Б. естер

В. спирт

Г. діоксан

Д. натрій ацетат

14. Кількісне визначення бензойної кислоти визначають алкаліметричним методом. При цьому наважку речовини розчиняють в спирті, нейтралізованому за:

А. нейтральним червоним (6,8-8,0)

Б. фенолфталеїну (8,2-10,0)

В. метиловому червоному (4,2-6,3)

Г. метиловому фіолетовому (0,1-1,5)

Д. тропеоліну 00 (1,3-3,2)

15. Кількісне визначення бензойної кислоти визначають алкаліметричним методом. При цьому наважку речовини розчиняють у:

А. воді

Б. бензолі

В. піридині

Г. спирті

Д. оцтовому ангідриді

16. При кількісному визначенні натрій бензоату методом ацідиметрії до розчину необхідно додавати:

А. спирт

Б. бензол

В. диметилформамід

Г. естер

Д. ацетон

17. Натрій бензоат у розчині визначають кількісно методом:

А. аргентометрії

Б. алкаліметрії

В. методом кислотно-основного титрування в двухфазному середовищі

Г. фотометрично

Д. спектрофотометрично

18. Фахівець контрольно-аналітичної лабораторії підтверджує наявність в структурі субстанції лікарської речовини фенольного гідроксилу з реактивом Маркі (формальдегід, концентрована сульфатна кислота). При цьому утворюється:

А. індофенол

Б. складний естер з характерним запахом

В. ауриновий барвник

Г. азобарвник

Д. карбонова кислота ароматичного ряду, що має характерну температуру плавлення

19. Лікарські препарати, похідні фенолів, утворюють забарвлені сполуки в реакції з:

А. натрій сульфатом

Б. ферум (III) хлоридом

В. калій гідроксидом

Г. оцтовою кислотою

Д. барій хлоридом

20. Виберіть реакцію, за допомогою якої хімік-аналітик може ідентифікувати фенольний гідроксил, що входить в структуру лікарських речовин:

А. утворення забарвлених комплексів при взаємодії з розчином ферум (III) хлориду

Б. утворення забарвлених оксонієвих солей

В. взаємодія з розчином 2,4-динітрохлоробензолу

Г. утворення оксимів при взаємодії з розчином гідроксиламіну у лужному середовищі

Д. взаємодія з розчином натрій гідрокарбонату

21. Позитивною реакцією на лікарські препарати з групи фенолів (фенол, резорцин) є індофенольна проба. Вкажіть реактиви, необхідні для її проведення:

А. відновник, розчин амоніаку

Б. окиснювач, розчин амоніаку

В. хлоридна кислота, калій бромід

Г. формальдегід, концентрована сульфатна кислота

Д. амонійний буферний розчин, кислотний хром темно-синій

22. Для ідентифікації фенольного гідроксилу в хімічній структурі лікарських засобів, хіміку-аналітику необхідно провести реакцію з:

А. фосфорною кислотою

Б. сульфатною кислотою

В. бромною водою

Г. баритовою водою

Д. хлорною кислотою

23. У контрольно-аналітичній лабораторії для встановлення достовірності лікарських речовин з групи фенолів (фенол, резорцин) хімік-аналітик використовує:

А. розчин хлоридної кислоти

Б. розчин натрію гідроксиду

В. бромну воду

Г. реактив Несслера

Д. амонійний розчин аргентум нітрату

24. Бензойна і саліцилова кислоти використовуються у фармацевтичній практиці як протимікробні засоби. Використання їх натрієвих солей призводить до поліпшення розчинності речовин у воді і:

А. зменшенню дратівливої дії
Б. посиленню протимікробної активності
В. поліпшенню розчинності в спирті
Г. посиленню дратівливої дії
Д. не впливає на силу фармакологічного ефекту

25. Назвіть лікарську речовину, яка не розпадається в кислому середовищі шлунку, а, розпадаючись у лужному середовищі кишківнику, надає фармакологічну дію:

А. димедрол
Б. натрій саліцилат
В. фенілсаліцилат
Г. натрій бензоат
Д. натрій гідрокарбонат

26. Лікарські препарати у вигляді складних ефірів, призводять до зниження токсичності речовини, що діють, в порівнянні з вихідними сполуками. Це принцип носить назву:

А. принцип хімічної варіації
Б. принцип «фенацетину»
В. принцип «салолу» Ненцкого
Г. принцип Паулі
Д. правило Ліпінського

27. Ацетилсаліцилова кислота відноситься до класу естерів. При неправильному і тривалому зберіганні відчувається запах:

А. оцтової кислоти
Б. амоніаку
В. сірководню
Г. формальдегіду
Д. спирту

28. При неправильному зберіганні під впливом світла і кисню повітря резорцин, фенол набуває рожевого забарвлення. Це пояснюється їх:

А. гідролізом
Б. відновленням
В. полімеризацією
Г. вивітрюванням
Д. окисненням

29. Для якого лікарського засобу з групи похідних фенолів специфічною реакцією є сплавлення з фталевим ангідридом у присутності концентрованої сульфатної кислоти з утворенням флюоресцеїну?

А. тимолу
Б. резорцину
В. фенолу
Г. фенолфталеїну
Д. ксероформу

30. При проведенні фармацевтичного аналізу препарату «Фенол» його достовірність визначають реакцією з:

А. аргентум нітратом

Б. ферум (III) хлоридом

В. барій хлоридом

Г. калій фероціанідом

Д. амоній оксалатом

31. У фармацевтичному аналізі широко використовуються окиснювально-відновні методи. Для кількісного визначення фенолу, тимолу, резорцину використовують метод:

А. броматометрії

Б. нітритометрії

В. перманганатометрії

Г. алкаліметрії

Д. аргентометрії

32. Саліцилати широко використовуються в медицині як протизапальні засоби. Ідентифікація саліцилової кислоти здійснюється з використанням розчину:

А. ферум (III) хлориду

Б. натрій гідроксиду

В. магній сульфату

Г. натрій нітриту

Д. калій сульфату

33. Якісний препарат ацетилсаліцилової кислоти:

А. дає фіолетове забарвлення з $FeCl_3$

Б. не дає фіолетове забарвлення з $FeCl_3$

В. дає фіолетове забарвлення з бромною водою

Г. дає фіолетове забарвлення з купрум (II) гідроксидом

Д. дає фіолетове забарвлення з калій гідросульфатом

ГЛОСАРІЙ

Багатоатомні спирти – органічні сполуки, у молекулах яких два або більше атомів Гідрогену заміщені на ОН-групи (наприклад: етиленгліколь, гліцерол.

Водневий показник – від'ємний десятковий логарифм концентрації іонів Гідрогену.

Густина – відношення маси речовини при 20 ^{0}С до маси такого ж об'єму води при 20 ^{0}С, визначають пікнометрами або ареометрами.

Коефіцієнт заломлення світла – величина зміни напряму світлових променів при переході з одного середовища в інше.

Колориметрія і спектрофотометрія – вимірювання кількості світла, яке вбирається розчинами лікарських речовин.

Макроаналіз (грам-метод) − маса наважки − 1-10 г; об'єм − 10-100 мл.

Мікроаналіз (міліграм-метод) − маса наважки − 10^{-3}-10^{-6} г; об'єм − 10^{-1}-10^{-4} мл.

Металорганічні сполуки – органічні речовини, в молекулах яких атоми металів безпосередньо зв'язані з атомами Карбону.

Молекулярна рефракція – сума атомних рефракцій, яка використовується для ідентифікації лікарських засобів.

Напівмікроаналіз (сантиграм-метод) − маса наважки − 0,05-0,5 г; об'єм − 1-10 мл.

Нефелометрія – вимірювання кількості світла, яке розсіюється частинками суспензованих у рідині речовин.

Спирти – органічні сполуки, до складу яких входить одна або декілька ОН-груп (гідроксигруп), сполучених з вуглеводневим радикалом (наприклад: метанол (карбінол)).

Структурний фрагмент − це частина молекули лікарської речовини, яка взаємодіє з реактивом з помітним аналітичним ефектом (наприклад, аніони органічних кислот, кратні зв'язки і т.д.).

Субмікроаналіз (нанограм-метод) − маса наважки − 10^{-9}-10^{-12} г; об'єм − 10^{-7}-10^{-10} мл.

Температура застигання – найвища температура, що лишається деякий час незмінною при переході рідини в твердий стан.

Температура кипіння – інтервал між початковою і кінцевою температурами кипіння.

Температура плавлення – інтервал температури між початком плавлення – появою перших крапель рідини і кінцем плавлення – повним перетворенням рідини в рідкий стан.

Турбідиметрія – вимірювання кількості світла, що поглинається суспензією або емульсією.

Фармакопеї – офіційні збірники стандартів і обов'язкових норм для медикаментів, лікарської сировини та препаратів.

Флуорометрія – вимірювання інтенсивності флуоресценції, виконують за допомогою флуорометрів.

Функціональні групи − це групи атомів, які відрізняються високою реакційною здатністю і легко взаємодіють з різними реактивами з помітним специфічним аналітичним ефектом (зміна кольору, поява запаху, виділення газу або осаду і т.д.).

Функціональний аналіз органічних сполук – сукупність методів якісного і кількісного аналізу, що базуються на використанні реакційної здатності функціональних груп (груп атомів або окремих атомів). Методи функціонального аналізу широко використовують у фармацевтичній хімії, токсикологічній хімії та хімії природних речовин. У функціональному аналізі використовують як хімічні, так і різні інструментальні методи аналізу: УФ-, ІЧ-, ЯМР-, мас-спектроскопічні, сучасні хроматографічні методи, полярографію та ін.

Хроматографічний метод – розділення суміші за допомогою адсорбції на твердих речовинах з наступним селективним вимиванням складових частин відповідними розчинниками.

Ультрамікрометод (мікрограм-метод) − маса наважки − 10^{-6}-10^{-9} г; об’єм − 10^{-4}-10^{-6} мл.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основна:

1. Безуглий П.О. Фармацевтична хімія: підручник / П.О. Безуглий, І.С. Гриценко. − Вінниця: НОВА КНИГА, 2011. − 560 с.

2. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник / Ніжник Г.П. − К.: Медицина, 2010. − 352 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». − 1-е вид. − Доповнення 3. − Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. − 280 с.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». − 1-е вид. – Доповнення 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 548 с.

5. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на периферійну нервову систему / Ковтуненко В.О. − К.: Перун, 2005. – 296 с.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». − 1-е вид.– Доповнення 1. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2004. – 493 с.

7. Швайка О.Л. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів / Швайка О.Л. – Донецьк: Книга, 2004. – 418 с.

8. Прокопенко Т.С. Фармацевтична хімія / Т.С. Прокопенко, Р.О. Проценко − Х.: НФАУ, 2002. − 142 с.

9. Безуглий П.О. Фармацевтична хімія: навч. посіб. / [Безуглий П.О., Українець І.В., Таран С.Г.та ін.]; За заг. ред. П.О. Безуглого. − Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. − 448 с.

10. Державна фармакопея України: 1-е видання. – Харків: Piper, 2001. – 556 с.

11. Міжнародна фармакопея III видання. Женева, ВОЗ. − Т. 1, 2, 3. – 1981.

12. Міжнародна фармакопея II видання Доповнення. Женева, ВОЗ, 1971.

Додаткова:

1. Журнали: «Вісник фармації», «Фармацевтичний журнал», «Фармация», «Хіміко-фармацевтический журнал», «Фармаком».

Інформаційні ресурси

1.http://www:irbis-nbuv.gov.ua: Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського

2. http://pirohimic.ucoz.ru: Хімічна бібліотека

3. http://lib.e-science.ru: Електронна наукова Інтернет-бібліотека

4. http://www.ximicat.com: Хімічний каталог

5. http://www.newlibrary.ru: Нова електронна бібліотека

6. http://himlib.ru: Електронна хімічна бібліотека

7 .http://library.chem.univ.kiev.ua: Електронна бібліотека хімічних книг

Навчально-методичне видання
(українською мовою)

Панасенко Тамара Володимирівна
Омельянчик Людмила Олександрівна
Генчева Вікторія Іванівна

ХІМІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Лабораторний практикум
для студентів освітнього ступеня «магістр» спеціальності «Хімія»

Рецензент *М.П.Завгородній*
Відповідальний за випуск *О.А. Бражко*
Коректор *В.І. Генчева*