МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА

О.С. Лявинець, О.В. Скрипська
Ю.М. Андрійчук

Основи фармацевтичної хімії

Навчально-методичний посібник

Чернівці
Чернівецький національний університет
2020

УДК 543:615.2/.3(076)

Друкується за ухвалою редакційно-видавничої ради
Чернівецького національного університету
імені Юрія Федьковича

Основи фармацевтичної хімії: навчально-методичний посібник / укл.: Лявинець О.С., Скрипська О.В., Андрійчук Ю.М. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2020. – 98 с.

Видання містить короткі теоретичні відомості про титриметричні та фізико-хімічні методи фармацевтичного аналізу, робочу програму з навчальної дисципліни „Основи фармацевтичної хімії”, перелік контрольних запитань, зразки тестових завдань та завдання на самостійну роботу, описує 6 лабораторних робіт, які охоплюють основні методи аналізу лікарських засобів.

Для студентів хімічних факультетів.

УДК 543:615.2/.3(076)

ПРОГРАМА
з навчальної дисципліни "**Основи фармацевтичної хімії"**

1. Пояснювальна записка

Дисципліна «Основи фармацевтичної хімії» належить до переліку вибіркових навчальних дисциплін за освітнім рівнем «бакалавр», що пропонуються в рамках циклу професійної підготовки студентів за освітньо-професійною програмою «102 Хімія (Природничі науки)» на третьому році навчання. На вивчення навчальної дисципліни відводиться 3 кредити, тобто 90 годин (лекції – 15 годин, лабораторні заняття – 30 годин, самостійна робота – 45 годин) у шостому семестрі.

Програма розділена на два змістових модулі: «Органічні лікарські засоби аліфатичної та аліциклічної структури» та «Органічні лікарські засоби ароматичної та гетероциклічної структури». Програма складена так, що впродовж семестру проводиться поточний та модульний контроль знань. Програма містить необхідний перелік знань, вмінь і навичок з урахуванням міжнародних вимог до кредитно-трансферної системи, міжнародних нормативних документів та стандартів, що регулюють професійну діяльність та підготовку бакалаврів за спеціальністю 102 Хімія.

Вона забезпечує формування у студентів науково-дослідницької професійно-орієнтованої компетентності та спрямована на вивчення теоретичних та практичних питань фармацевтичної хімії з метою оволодіння методами синтезу, тотожності, кількісного визначення, перевірки доброякісності лікарських засобів.

2. Мета навчальної дисципліни:

Метою викладання дисципліни є: надати знання щодо хімічної будови лікарських речовин, джерел і способів їх одержання, ідентифікації і кількісного визначення

лікарських препаратів, ознайомити з закономірностями взаємозв'язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, способами контролю якості та умовами збереження лікарських засобів.

Завдання вивчення дисципліни

Основне завдання навчального предмета – засвоєння основних методів синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів; формування знань, умінь і навиків планування і постановки науково-дослідного хіміко-аналітичного експерименту, вміння користуватися Державною фармакопеєю України.

Після вивчення дисципліни студент має знати і вміти:

знати:

- основні методи синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів;
- правила зберігання лікарських засобів;
- основні напрями застосування лікарських засобів;
- перетвореннями, які відбуваються під час зберігання лікарських речовин;
- правила роботи і техніку безпеки в лабораторії під час аналізу лікарських препаратів.

вміти:

- проводити якісний і кількісний аналіз лікарських засобів, виходячи з будови лікарських засобів;
- використовувати хімічні, фізичні, фізико-хімічні методи при контролі якості лікарських засобів;
- давати кваліфіковану оцінку якості лікарських засобів згідно з результатами аналізу;
- планувати й організовувати науково-дослідний хіміко-аналітичний експеримент;
- користуватися Державною фармакопеєю України.

3. Зміст дисципліни

3.1. Вступ

Предмет і завдання фармацевтичної хімії. Зв'язок з хімічними, медико-біологічними та фармацевтичними науками. Сучасний стан фармацевтичної науки та виробництва. Класифікація фармацевтичних препаратів. Джерела добування лікарських речовин. Основні етапи пошуку лікарських речовин. Зв'язок між структурою речовин та їх дією на організм. Сучасні методи встановлення структури органічних лікарських речовин: методи розділення й очистки; хімічні методи; фізичні методи. Державна фармакопея України. Державні принципи та положення, що регламентують якість лікарських засобів. Організація контролю якості лікарських засобів в Україні. Вимоги до фармацевтичних препаратів відносно їх чистоти. Загальні фармакопейні положення про визначення домішок у лікарських препаратах. Особливості фармацевтичного аналізу у зв'язку зі специфікою застосування лікарських засобів.

3.2. Органічні фармацевтичні препарати

Загальна характеристика органічних препаратів. Джерела добування органічних препаратів. Залежність фізичних і хімічних властивостей речовин та їх фізіологічної дії від складу і будови молекул. Препарати насичених вуглеводнів: олія вазелінова, вазелін, парафін. Галогенопохідні вуглеводнів насиченого ряду: хлоретил, хлороформ, йодоформ, фторотан. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Загальна характеристика спиртів. Спирт етиловий. Гліцерин. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Препарати альдегідів та їх кількісне визначення. Формалін, хлоралгідрат, гексаметилентетрамін (уротропін). Методи одержання. Тотожність. Застосування.

Загальна характеристика карбонових кислот. Препарати карбонових кислот та їх солей. Калію ацетат, натрію оксибутират, кальцію лактат, натрію цитрат для ін'єкцій, кальцію глюконат. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Амінокислоти аліфатичного ряда. Загальна характеристика. Препарати амінокислот аліфатичного ряду. Аміналон, кислота амінокапронова, кислота глутамінова, цистеїн, ацетилцистеїн, метіонін. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Етери. Загальна характеристика, способи одержання. Препарати діетилового етеру. Димедрол. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Естери. Загальна характеристика. Препарати естерів арилаліфатичних кислот: апрофен, тифен, метацин, спазмолітин, дипрофен. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати естерів нітритної кислоти: амілнітрит. Естери нітратної кислоти: нітрогліцерин, ериніт. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Препарати моноциклічних терпенів: ментол, валідол, терпінгідрат. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати біциклічних терпенів: камфора, бромкамфора. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Феноли та їх похідні. Загальна характеристика. Фенол, резорцин, тимол, фенолфталеїн. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Ароматичні кислоти та їх солі. Загальна характеристика. Бензойна, саліцилова кислота та їх натрієві солі. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Похідні фенолокислот. Загальна характеристика. Естери саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота, метилсалі-

цилат та фенілсаліцилат. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Похідні аміду саліцилової кислоти: саліциламід, оксафенамід.

Ацетамінопохідні ароматичного ряду. Загальна характеристика. Похідні *п*-амінофенолу: фенацетин, парацетамол. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати, похідні діалкіламіноацетаніліда. Тримекаїн, ксикаїн. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Амінокислоти ароматичного ряду та їх похідні. Загальна характеристика. Препарати, похідні *п*-амінобензойної кислоти: анестезин, новокаїн, дикаїн, новокаїнамід. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Похідні *п*-аміносаліцилової кислоти. Солі *п*-аміносаліцилової кислоти: натрію *п*-аміносаліцилат, бепаск. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Амідовані похідні сульфокислот. Загальна характеристика. Препарати хлорпохідних амідів сульфокислот. Хлорамін Б, пантоцид. Методи одержання, тотожність, кількісне визначення. Застосування. Препарати, похідні алкілуреїдів сульфокислот. Бутамід, хлорпропамід, цикламід. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Препарати, похідні амідів сульфанілової кислоти. Загальна характеристика. Стрептоцид (сульфаніламід), стрептоцид розчинний, норсульфазол, фталазол, сульфацил-натрій, сульфадиметоксин, сульфадимезин, сульфален. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Гетероциклічні сполуки. Загальна характеристика. Класифікація. Похідні фурану: фурацилін, фурадонін, фуразолідон. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначен-

ня. Застосування. Похідні піразолу: антипірин, анальгін, бутадіон. Синтез. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Похідні імідазоліну. Клофелін. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Похідні піридину: нікотинова кислота, нікодин, нікотинамід, діетиламід нікотинової кислоти. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати, похідні ізонікотинової кислоти: ізоніазид, фтивазид. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Препарати, похідні барбітурової кислоти: барбітурати (барбітал, фенобарбітал, бензонал) та їх натрієві солі (барбітал-натрій, барбаміл, етамінал-натрій, гексенал, тіопентал-натрій). Одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Рекомендована література

1. Основна

1. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.
2. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2003. – 464 с.
3. Стаднійчук Р. Ф., Мещишен І. Ф., Кадельник Ю. В., Велика А. Я., Панасенко Н. В. Фармацевтична хімія. – Чернівці: Медуніверситет, 2007. – 208 с.
4. Державна фармакопея України. – Харків, 2001. – 556 с.
5. Мелентьева Г. А., Антонова Л. А. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1985. – 408 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2001. – Т.1. – 540 с. Т.2. – 608 с.
7. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

2. Додаткова

1. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.
2. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 615 с.
   Фармацевтическая химия / Под ред. А. П. Арзамасцева. – М.: Геотар-Мед, 2004. – 640 с.
3. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А. П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 2001. – 384 с.

Теми лекційних занять

№	Тема лекції	Кількість годин
1.	Предмет і завдання фармацевтичної хімії. Класифікація фармацевтичних препаратів. Галогенопохідні вуглеводнів насиченого ряду: хлоретил, хлороформ, йодоформ. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.	2
2.	Препарати карбонових кислот та їх солей. Калію ацетат, натрію оксибутират, кальцію лактат, натрію цитрат для ін'єкцій, кальцію глюконат. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати амінокислот аліфатичного ряду. Кислота глутамінова, цистеїн, метіонін, аміналон. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.	2
3.	Препарати етерів. Діетиловий етер. Димедрол. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати естерів нітритної кислоти: амілнітрит. Естери нітратної кислоти: нітрогліцерин, еринiт. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.	2
4.	Препарати моноциклічних терпенів: ментол, валідол, терпінгідрат. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати біциклічних терпенів: камфора, бромкамфора. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.	2
5.	Ароматичні кислоти та їх солі. Бензойна, саліцилова кислота та їх натрієві солі. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.	1
6.	Похідні *п*-амінофенолу: фенацетин, парацетамол. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Препарати, похідні	2

	діалкіламіноацетаніліда. Тримекаїн, ксикаїн. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.	
7.	Амідовані похідні сульфокислот. Препарати хлорпохідних амідів сульфокислот. Хлорамін Б, пантоцид. Методи одержання, тотожність, кількісне визначення. Застосування. Препарати, похідні алкілуреїдів сульфокислот. Бутамід, хлорпропамід, цикламід. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.	2
8.	Похідні піразолу: антипірин, анальгін, бутадіон. Синтез. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Похідні піридину: нікотинова кислота, нікодин, нікотинамід, діетиламід нікотинової кислоти. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування	2
	Усього годин	15

План

виконання лабораторного практикуму з навчального предмета “Основи фармацевтичної хімії”

№ п/п	Тема лабораторного заняття	Кіль-кість годин
1	Рефрактометричний аналіз лікарських форм.	5
2	Фотоколориметричний аналіз лікарських форм, які містять фурацилін. Доведення тотожності фурациліну.	5
3	Аналіз ацетилсаліцилової кислоти.	5
4	Титриметричні методи аналізу новокаїну. Доведення тотожності новокаїну.	5
5	Аналіз стрептоциду.	5
6	Аналіз ізоніазиду.	5
Усього		30

Перелік контрольних запитань і завдань до модулів

Модуль № 1

1. Предмет і завдання фармацевтичної хімії. Охарактеризуйте зв’язок фармацевтичної хімії з іншими науками.
2. Охарактеризуйте основні історичні етапи розвитку фармацевтичної хімії як науки.
3. Дайте характеристику сучасним проблемам і перспективам розвитку фармацевтичної хімії. У чому полягає особливість біофармацевтичного аналізу?
4. Охарактеризуйте класифікацію фармацевтичних препаратів. Укажіть їх позитивні і негативні сторони, наведіть приклади.
5. Опишіть основні етапи створення лікарських засобів.
6. Охарактеризуйте зв'язок між будовою речовини та її фармакологічною дією (вплив функціональних груп на фармакологічну дію препарату). Наведіть приклади.
7. Які ви знаєте джерела одержання лікарських засобів на сучасному етапі? Які джерела перспективні для одержання лікарських засобів на сучасному етапі?
8. Дайте характеристику основним типам хімічних реакцій, які використовуються для синтезу лікарських речовин.
9. Охарактеризуйте сучасні методи розділення й очистки лікарських речовин.
10. Які методи використовуються для встановлення структури лікарських речовин? Охарактеризуйте їх і наведіть приклади.
11. Контроль якості ліків у контрольно-аналітичних лабораторіях та аптеках.

12. Опишіть фізико-хімічні властивості, доброякісність препаратів насичених вуглеводнів. Умови зберігання.
13. Охарактеризуйте методи очистки, ідентифікацію та застосування препаратів насичених вуглеводнів.
14. Напишіть рівняння реакцій методів одержання рідких галогенопохідних. Охарактеризуйте методи їх очистки.
15. Опишіть фізико-хімічні властивості та ідентифікацію хлоретилу, фторотану, хлороформу. Доброякісність.
16. Охарактеризуйте кількісне визначення препаратів рідких галогеноводнів. Умови зберігання. Стабілізація. Застосування.
17. Препарати твердих галогенопохідних. Методи одержання, ідентифікація, кількісне визначення, застосування.
18. Загальна характеристика препаратів спиртів. Вплив функціональної групи на фармакологічну дію.
19. Напишіть рівняння реакцій методів одержання етилового спирту та гліцерину. Зберігання. Застосування.
20. Охарактеризуйте ідентифікацію, доброякісність етилового спирту. Напишіть відповідні рівняння реакцій.
21. Напишіть рівняння реакцій, що використовуються для ідентифікації та визначення доброякісності гліцерину.
22. Кількісне визначення препаратів спиртів. Застосування даних препаратів.
23. Загальна характеристика препаратів альдегідів. Напишіть структурні формули та назви даних препаратів. Вплив альдегідної групи на фармакологічні властивості альдегідів.
24. Опишіть фізико-хімічні властивості та методи одержання формальдегіду і хлоралгідрату. Напишіть відповідні рівняння реакцій.

25. Напишіть реакції взаємодії формальдегіду і хлоралгідрату з реактивом Толенса та хромотроповою кислотою. Які загальні властивості вказаних лікарських засобів дозволяють провести дані реакції. З якою метою використовуються дані рівняння реакцій?
26. Напишіть рівняння реакцій взаємодії формальдегіду і хлоралгідрату з розчином йоду в лужному середовищі. З якою метою у фармацевтичному аналізі воно використовується. Опишіть даний метод.
27. Напишіть структурні формули формальдегіду і хлоралгідрату. Наведіть методики визначення доброякісності. Застосування.
28. Укажіть домішки, які визначають в хлоретилі та хлоралгідраті за допомогою розчину йоду в натрій гідроксиді. Напишіть рівняння реакцій.
29. Запропонуйте методики ідентифікації лікарських засобів групи альдегідів (на прикладі формальдегіду). Наведіть рівняння відповідних реакцій та умови їх проведення.
30. Уротропін. Методи одержання. Кількісне визначення.
31. Опишіть фізико-хімічні властивості гексаметилентетраміну. Методи ідентифікації. Застосування.
32. Загальна характеристика препаратів карбонових кислот та їх солей. Вплив карбоксильної групи (у кислот, солей) на фармакологічну дію лікарських засобів.
33. Охарактеризуйте лікарський засіб кальцію лактат (методи одержання, ідентифікація, кількісне визначення, застосування).
34. Опишіть фізико-хімічні властивості препаратів карбонових кислот та їх солей. Напишіть методи одержання даних препаратів.

35. Напишіть рівняння реакцій ідентифікації калій ацетату, натрій оксибутирату, кальцій лактату, кальцій глюконату.
36. Ідентифікація цитрат-іону, особливості її проведення. Зберігання і застосування натрій цитрату.
37. Напишіть структурні формули і опишіть фізико-хімічні властивості препаратів карбонових кислот та їх солей. Наведіть методики визначення їх доброякісності.
38. Для яких препаратів карбонових кислот та їх солей і з якою метою використовується розчин трилону Б. Напишіть відповідні рівняння реакцій.
39. Напишіть рівняння реакцій всіх можливих методик кількісного визначення калій ацетату, натрій оксибутирату, натрій цитрату. Опишіть відповідні методи.
40. Загальна характеристика препаратів амінокислот аліфатичного ряду.
41. Напишіть рівняння реакцій методів одержання аміналону, кислоти глутамінової, цистеїну. Застосування препаратів амінокислот.
42. Наведіть методи одержання кислот амінокапронової, метіоніну, ацетилцистеїну. Опишіть фізико-хімічні властивості препаратів амінокислот аліфатичного ряду.
43. Напишіть рівняння реакцій всіх можливих методик кількісного визначення лікарських засобів групи амінокислот аліфатичного ряду (на прикладі кислоти глутамінової і цистеїну).
44. Наведіть загальногрупові методики ідентифікації лікарських засобів групи амінокислот аліфатичного ряду.

45. Напишіть рівняння реакцій нінгідринової проби та взаємодії з солями Cu (II) із препаратами амінокислот аліфатичного ряду.
46. Охарактеризуйте методики ідентифікації та кількісного визначення препаратів сульфуровмісних амінокислот. Напишіть відповідні рівняння реакцій.
47. Опишіть фізико-хімічні властивості, методи одержання, очистки і методики аналізу якості ефіру для наркозу. Стабілізація. Умови зберігання.
48. Напишіть структурну формулу, методи одержання та ідентифікацію димедролу.
49. Напишіть рівняння реакцій всіх можливих методик кількісного визначення лікарських препаратів арилаліфатичних етерів (на прикладі димедролу). Застосування.
50. Естери як лікарські засоби. Дайте загальну характеристику естерам. Які групи реакцій лежать в основі ідентифікації та кількісного визначення естерів? Наведіть приклади.
51. Охарактеризуйте загальні методи одержання препаратів естерів арилаліфатичних кислот. Які вихідні речовини при цьому використовуються? Які типи реакцій при цьому відбуваються?
52. Охарактеризуйте фізичні властивості лікарських засобів на основі естерів арилаліфатичних кислот та основні методи доведення їх тотожності.
53. Апрофен. Одержання, тотожність, кількісне визначення, застосування.
54. Спазмолітин. Одержання, тотожність, кількісне визначення, застосування.

55. Дипрофен. Одержання, тотожність, кількісне визначення, застосування.
56. Тифен. Одержання, тотожність, кількісне визначення, застосування.
57. Метацин. Одержання, тотожність, кількісне визначення, застосування.
58. На яких властивостях естерів арилаліфатичних кислот ґрунтується їх кількісне визначення методом неводного титрування? Відповідь обґрунтуйте. Наведіть приклади.
59. На яких властивостях естерів арилаліфатичних кислот ґрунтується їх кількісне визначення методом аргентометрії? Відповідь обґрунтуйте. Наведіть приклади. У чому різниця між прямим і зворотним аргентометричним титруванням?
60. Амілнітрит. Одержання амілнітриту. Перевірка тотожності та доброякісності.
61. Кількісне визначення амілнітриту. Яка реакція лежить в основі кількісного визначення? Зберігання та застосування амілнітриту.
62. Препарати естерів нітратної кислоти. Яка реакція використовується для їх одержання? Відповідь підтвердіть рівняннями реакцій.
63. Охарактеризуйте фізико-хімічні властивості препаратів на основі естерів нітратної кислоти. Яких правил безпеки необхідно дотримуватися при їх використанні та зберіганні? Відповідь обґрунтуйте.
64. Охарактеризуйте методи доведення тотожності та кількісного визначення нітрогліцерину та еритриту. На чому вони ґрунтуються? Застосування.

65. Препарати терпенів. Загальна характеристика. Класифікація препаратів терпенів.
66. Препарати моноциклічних терпенів. Ментол, валідол, терпінгідрат. Методи одержання. Властивості, ідентифікація, кількісне визначення, застосування.
67. Препарати біциклічних терпенів. Камфора, бромкамфора. Методи одержання. Властивості, ідентифікація, кількісне визначення, застосування.
68. Назвіть загальні властивості лікарських засобів, що містять фенольний гідроксил. Напишіть рівняння хімічних реакцій, що підтверджують дані властивості, на прикладі фенолу.
69. Назвіть загальний метод кількісного визначення для фенолів за ДФУ. Напишіть рівняння хімічних реакцій, вказавши при цьому титровані розчини та індикатор на прикладі резорцину і тимолу.
70. Напишіть рівняння реакцій усіх відомих вам методів одержання лікарських препаратів фенолів та їх похідних. Зберігання. Застосування.
71. Напишіть рівняння реакцій ідентифікації резорцину та фенолфталеїну. Умови проведення аналізу. Використання фенолфталеїну.
72. Охарактеризуйте ідентифікацію лікарських препаратів фенолів та їх похідних на прикладі фенолу.
73. Опишіть фізико-хімічні властивості препаратів фенолів та їх похідних. Як вони впливають на зберігання та застосування препаратів. Кількісне визначення препаратів йодометричним і йодхлорометричним методами.
74. Поясніть суть броматометричного методу кількісного визначення на прикладі фенолу, резорцину, тимолу. Укажіть умови проведення аналізу.

75. Охарактеризуйте особливості кількісного визначення фенолфталеїну. Кількісне визначення препаратів фенолів йодометричним і йодхлорометричним методом.

Модуль № 2

1. Загальна характеристика ароматичних кислот та їх солей. Чим зумовлена фармакологічна дія ароматичних кислот та їх солей? Чим пояснюється різниця у фармакологічній дії ароматичних кислот та їх солей?
2. Охарактеризуйте методи одержання бензойної і саліцилової кислот. Запропонуйте методи їх ідентифікації.
3. Охарактеризуйте методи одержання натрієвих солей бензойної та саліцилової кислот. Запропонуйте методи їх ідентифікації.
4. Охарактеризуйте методи кількісного визначення бензойної та саліцилової кислот. Зберігання. Застосування.
5. Охарактеризуйте методи кількісного визначення натрієвих солей бензойної та саліцилової кислот. Зберігання. Застосування.
6. Як перевіряють доброякісність препаратів бензойної та саліцилової кислот?
7. Похідні фенолокислот. Дайте їх загальну характеристику.
8. Препарати естерів саліцилової кислоти: кислота ацетилсаліцилова, метилсаліцилат, фенілсаліцилат. Охарактеризуйте методи їх синтезу, підтвердіть рівняннями відповідних реакцій.
9. Опишіть фізико-хімічні властивості препаратів на основі естерів саліцилової кислоти (кислоти ацетилсаліцилової, метилсаліцилату, фенілсаліцилату). Охарактеризуйте методи доведення їх тотожності.

10. Охарактеризуйте методи кількісного визначення препаратів на основі естерів саліцилової кислоти (кислоти ацетилсаліцилової, метилсаліцилату, фенілсаліцилату). Зберігання. Застосування.
11. Кислота ацетилсаліцилова. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
12. Метилсаліцилат. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
13. Фенілсаліцилат. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
14. Препарати, похідні аміду саліцилової кислоти: саліциламід, оксафенамід. Охарактеризуйте методи їх синтезу, підтвердіть рівняннями відповідних реакцій. Опишіть фізичні властивості цих препаратів.
15. Охарактеризуйте методи доведення тотожності та кількісного визначення препаратів на основі аміду саліцилової кислоти (саліциламіду, оксафенаміду). Зберігання. Застосування.
16. Саліциламід. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
17. Оксафенамід. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
18. Похідні *п*-амінофенолу і діалкіламіноацетаніліду як лікарські засоби. Їх загальна характеристика. Які типи реакцій використовуються для доведення їх тотожності та кількісного визначення? Наведіть приклади.

19. Фенацетин. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, можливі методи кількісного визначення, застосування.
20. Парацетамол. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
21. Похідні діалкіламіноацетаніліду. Тримекаїн і ксикаїн (лідокаїн). Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
22. Дайте загальну характеристику похідних ароматичних амінокислот. Які реакції лежать в основі доведення їх тотожності та кількісного визначення?
23. Препарати, похідні *п*-амінобензойної кислоти. Якими особливостями будови зумовлена їх місцево анестезуюча дія? Анестезіофорна група.
24. Анестезин. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
25. Новокаїн. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
26. Дикаїн. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
27. Новокаїнамід. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
28. Препарати, похідні *п*-аміносаліцилової кислоти. Натрію пара-аміносаліцилат. Охарактеризуйте методи одер-

жання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.

29. Препарати, похідні *п*-аміносаліцилової кислоти. Бепаск. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
30. Амідовані похідні сульфокислот. Загальна характеристика. Охарактеризуйте загальні методи їх синтезу.
31. Хлорамін Б. Охарактеризуйте методи синтезу. Які реакції лежать в основі доведення тотожності і кількісного визначення препарату? Наведіть приклади. Застосування хлораміну Б.
32. Пантоцид. Охарактеризуйте методи синтезу. Які реакції лежать в основі доведення тотожності і кількісного визначення препарату? Наведіть приклади. Застосування пантоциду.
33. Препарати, похідні алкілуреїдів сульфокислот. Бутамід. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
34. Дайте загальну характеристику похідних амідів сульфанілової кислоти. У чому полягає механізм протимікробної дії сульфамідних препаратів? Теорія конкурентного антагонізму.
35. Охарактеризуйте методи синтезу сульфаніламідних препаратів. Які реакції лежать в основі цих методів?
36. Дайте характеристику загальних і специфічних методів доведення тотожності сульфамідних препаратів. Які типи хімічних реакцій при цьому використовуються?

37. Основні методи кількісного визначення сульфамідних препаратів. Які типи хімічних реакцій при цьому використовуються?
38. Стрептоцид. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
39. Стрептоцид розчинний. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
40. Норсульфазол. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
41. Фталазол. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
42. Зберігання і застосування сульфамідних препаратів. Їх класифікація за характером антибактеріальної дії та за швидкістю виведення з організму.
43. Гетероциклічні сполуки, їх класифікація, загальні методи синтезу.
44. Лікарські речовини – похідні фурану. Фурацилін (нітрофурал). Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
45. Лікарські речовини – похідні фурану. Фурадонін. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
46. Лікарські речовини – похідні фурану. Фуразолідон. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властиво-

сті, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.

47. Лікарські речовини – похідні піразолу. Загальна характеристика. Таутомерія похідних піразолу.
48. Антипірин (феназон). Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
49. Амідопірин. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
50. Анальгін. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
51. Бутадіон. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
52. Лікарські речовини – похідні піридину. Загальна характеристика. Загальні методи синтезу.
53. Кислота нікотинова (вітамін РР). Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
54. Нікотинамід. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
55. Нікодин. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
56. Діетиламід нікотинової кислоти (кордіамін). Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.

57. Лікарські речовини – похідні ізонікотинової кислоти. Гідразиди та гідразони ізонікотинової кислоти.
58. Ізоніазид. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
59. Фтивазид. Охарактеризуйте методи одержання, фізичні властивості, доведення тотожності, кількісне визначення, застосування.
60. Лікарські речовини – похідні барбітурової кислоти. Загальна характеристика. Взаємозв'язок між структурою барбітуратів та їх фармакологічною дією. Барбітурати та їх натрієві солі.
61. Загальні методи одержання барбітуратів та їх натрієвих солей.
62. Методи ідентифікації та кількісного визначення барбітуратів та їх натрієвих солей.
63. Барбітал. Методи одержання. Властивості, ідентифікація, кількісне визначення, застосування.
64. Фенобарбітал. Методи одержання. Властивості, ідентифікація, кількісне визначення, застосування.
65. Бензонал. Методи одержання. Властивості, ідентифікація, кількісне визначення, застосування.
66. Тіопентал-натрій. Методи одержання. Властивості, ідентифікація, кількісне визначення, застосування.

Зразки тестових завдань

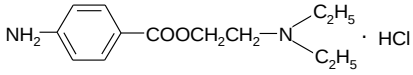
1. Ацетилсаліцилова кислота є:
   а) етером за гідроксигрупою саліцилової кислоти;
   б) естером за карбоксильною групою саліцилової кислоти;
   в) естером за гідроксигрупою саліцилової кислоти;
   г) внутрішнім естером (лактоном).
2. Для ацетилсаліцилової кислоти та фенілсаліцилату спільна реакція:
   а) з хлораміном; б) з бромною водою;
   в) гідроксамова реакція; г) утворення азобарвника;
   д) з ферум (III) хлоридом.
3. Похідними ацетаніліду є:
   а) парацетамол; б) анестезин;
   в) тримекаїн; г) бепаск.
4. У реакції комплексоутворення з солями важких металів вступають:
   а) натрій *п*-аміносаліцилат; б) новокаїн;
   в) натрій саліцилат; г) парацетамол.
5. Специфічна домішка в новокаїні:
   а) саліцилова кислота; б) *п*-амінофенол;
   в) фенол; г) *п*-аміносаліцилова кислота;
   д) *п*-амінобензойна кислота.
6. Назва діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид належить лікарській речовині:
   а) парацетамол; б) анестезин;
   в) новокаїн; г) ксикаїн.
7. Для лікарських речовин, які мають у молекулі фенольний гідроксил, ідентифікацію проводять за утворенням:
   а) азобарвника; б) індофенолового барвника;

в) ауринового барвника; г) бромопохідного.

8. Алкаліметрія може бути використана для кількісного визначення:
   а) тримекаїну; б) парацетамолу;
   в) кислоти саліцилової; г) анестезину.
9. Гідролітичному розщепленню в кислому і лужному середовищі піддають препарати, які мають у молекулі:
   а) естерну групу; б) амідну групу;
   в) первинну ароматичну аміногрупу;
   г) фенольний гідроксил.
10. Виберіть хімічні реакції, характерні для броматометричного методу аналізу:
   а) окиснення; б) приєднання;
   в) заміщення; г) відновлення;
   д) комплексоутворення.
11. Незаміщений фенольний гідроксил в хімічній структурі має лікарська речовина:
   а) новокаїн; б) парацетамол;
   в) анестезин; г) натрій *п*-аміносаліцилат.
12. Фенол можна виявити реакцією з ферум (III) хлоридом за утворенням:
   а) білого осаду; б) тілесного осаду;
   в) фіолетового осаду; г) жовтого забарвлення;
   д) синьо-фіолетового забарвлення.
13. При аналізі натрій бензоату бензоат-іон можна виявити реакцією з ферум (III) хлоридом за утворенням:
   а) синього забарвлення;
   б) жовто-рожевого забарвлення;
   в) фіолетового осаду; г) білого осаду.
14. Для ідентифікації бензойної кислоти реакцією з ферум (III) хлоридом лікарський препарат розчиняють у:

а) воді; б) розчині натрій гідроксиду;
в) розведеній хлоридній кислоті; г) спирті.

15. Для кількісного визначення лікарських препаратів, у структурі яких є фенольний гідроксил, може бути використаний метод:
а) нітритометрії; б) броматометрії;
в) йодхлорометрії; г) йодометрії;
д) спектрофотометрії в УФ-області.
16. Броматометрія може бути використана для кількісного визначення:
а) тримекаїну; б) парацетамолу;
б) натрій саліцилату; г) кислоти бензойної.
17. Тип реакції взаємодії лікарської речовини з 1% розчином натрій нітриту в кислому середовищі



а) окиснення; б) осадження;
в) діазотування; г) солеутворення;
д) електрофільне заміщення.
18. Специфічною домішкою в кислоті ацетилсаліциловій є:
а) фенол; б) *п*-амінофенол;
в) *п*-амінобензойна кислота; г) саліцилова кислота;
д) *п*-аміносаліцилова кислота.
19. Кількісне визначення фенолфталеїну проводять методом:
а) аргентометрії; б) кислотно-основного титрування;
в) броматометрії; г) нітритометрії;
д) йодометрії.
20. Для ацетилсаліцилової кислоти, фенілсаліцилату та новокаїну спільна реакція:
а) з хлораміном; б) з бромною водою;

в) гідроксамова реакція; г) утворення азобарвника;
д) з хлоридом заліза (III).

21. Амідна група є в хімічній структурі:
а) фенацетину; б) анестезину;
в) фенілсаліцилату; г) тримекаїну.

22. При кількісному визначенні парацетамолу методом нітритометрії необхідна стадія попереднього кислотного гідролізу тому, що:
а) до хімічної структури парацетамолу входить етерна група;
б) до хімічної структури парацетамолу входить естерна група;
в) кислотний гідроліз проводять для деблокування первинної аміногрупи;
г) при нітритометричному кількісному визначенні парацетамолу попередній кислотний гідроліз не проводять.

23. Утворення азобарвника з сіллю діазонію без попереднього гідролізу можливе для лікарської речовини:
а) новокаїну; б) тримекаїну;
в) парацетамолу; г) натрій бензоату.

24. Кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової проводять методом:
а) аргентометрії; б) кислотно-основного титрування;
в) фотометрії; г) нітритометрії;
д) йодометрії.

25. Комплексонометрія може бути використана для кількісного визначення:
а) новокаїну; б) бепаску;
в) анестезину; г) натрій *п*-аміносаліцилату.

26. Розчинність парацетамолу в розчині натрій гідроксиду зумовлена:

а) амідною групою; б) імідною групою;

в) фенольним гідроксилом;

г) енольним гідроксилом;

д) карбоксильною групою.

27. Метод йодометрії у відповідних умовах можна застосувати для кількісного визначення лікарських речовин:

1. фурациліну; 3. анальгіну;

2. неодикумарину; 4. феназону.

28. Не окиснюються розчином ферум (III) хлориду лікарські речовини:

1. бутадіон; 3. анальгін;

2. амідопірин; 4. антипірин.

29.У водному розчині внутрішню сіль (цвіттер-іон) утворює:

1. амідопірин; 3. антипірин;

2. дибазол; 4. анальгін.

30. Фтивазид за хімічною структурою:

1. естер; 3. уретан;

2. гідразон; 4. гідразид.

31. Реагент на піридиновий цикл у реакції Цинке:

1. 2,4-динітрофенілгідразин;

2. 2,6-дихлорхінонхлорімід;

3. *п*-диметиламінобензальдегід;

4. 2,4-динітрохлорбензен.

32. Характерні продукти реакції з розчином аргентум нітрату в нейтральному середовищі і в середовищі амоніаку утворює лікарська речовина:

1. ізоніазид; 3. нікотинамід;

2. пармідин; 4. діетиламід нікотинової кислоти.

33. При кількісному визначенні ізоніазиду методом кислотно-основного титрування в неводному середовищі використовують реагенти:

1. бутиламін; 3. оцтовий ангідрид;
2. льодяну оцтову кислоту; 4. піридин.

34. Для кількісного визначення нікотинаміду можна застосовувати методи:

1. алкаліметрії;
2. кислотно-основного титрування в неводному середовищі;
3. ацидиметрії; 4. Кьельдаля.

35. Знебарвлення розчину йоду з наступним утворенням бурого осаду спостерігають у лікарських речовин:

1. клофеліну; 3. амідопірну;
2. анальгіну; 4. індометацину.

36. При кількісному визначенні кислотних форм барбітуратів методом кислотно-основного титрування у неводних середовищах як розчинник застосовується:

1. диметилфомамід; 3. льодяна оцтова кислота;
2. оцтовий ангідрид; 4. ацетон.

37. Барбітурати за хімічною будовою – це:

1. циклічні уреїди; 3. естери;
2. лактони; 4. лактами.

38. Взаємодія барбітуратів з солями важких металів зумовлена властивостями:

1. основними; 3. кислотними;
2. окислювальними; 4. відновлювальними.

39. Диференціюючий реактив для барбітуратів розчин:

1. кобальту нітрату; 3. аргентум нітрату;
2. купрум (II) сульфату; 4. ферум (III) хлориду.

40. Загальногрупові для барбітуратів реакції:

1. соле- і комплексоутворення з солями важких металів;
2. з розчинами альдегідів у концентрованій сульфатній кислоті;
3. утворення азобарвників;
4. гідролітичного розкладу.

41. Належність барбітуратів до класу уреїдів можна довести, використовуючи:
1. розчин купрум (II) сульфату;
2. розчин натрій гідроксиду;
3. сплавляння з кристалічним лугом;
4. розчин *п*-диметиламінобензальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті.

42. У реакції з катіонами купруму для натрієвих солей барбітуратів використовують реактиви:
1. вода, розчин натрій гідроксиду, розчин кальцій хлориду;
2. вода, карбонатний буферний розчин, розчин кальцій хлориду;
3. вода, карбонатний буферний розчин;
4. етанол, розчин кальцій хлориду.

43. Реакція утворення азобарвника для фенобарбіталу зумовлена наявністю в його структурі:
1. етильного радикалу; 3. фенільного радикалу;
2. амідної групи; 4. імідної групи.

44. Утворення осаду спостерігається при дії на водні розчини сольових форм барбітуратів розчину:
1. кислоти хлороводневої; 3. натрію гідроксиду;
2. амоніаку; 4. натрію карбонату.

45. Для кількісного визначення сольових форм барбітуратів застосовується метод:
1. алкаліметрії у неводному середовищі;
2. алкаліметрії у водному середовищі;

3. ацидиметрії у неводному середовищі;
4. ацидиметрії у водному середовищі.

46. Реагент, що дозволяє розрізнити похідні 5-нітрофурану, – це:
1. розчин йоду; 3. розчин ферум (III) хлориду;
2. аргентум нітрат; 4. концентрована сульфатна кислота;
5. спиртовий розчин калій гідроксиду в ДМФА.

47. До реагентів, що дозволяють виявити амідопірин, анальгін і антипірин відносяться:
1. кислота пікринова, реактив Драгендорфа, ферум (III) хлорид;
2. натрій нітрит у кислому середовищі, арґентум нітрат, розчин йоду;
3. натрій гідроксид, натрій хлорид, калій йодид;
4. кобальт хлорид, реактив Марки, танін.

48. Характерні продукти реакції з розчином купрум (II) сульфату (без нагрівання і при нагріванні) утворює лікарська речовина:
1. ізоніазид; 3. нікотинамід;
2. пармідин; 4. скополаміну гідробромід.

49. Метод броматометрії можна використати для кількісного визначення лікарської речовини:
1. атропіну сульфат; 3. ізоніазиду;
2. нікотинової кислоти; 4. пармідину.

50. Для кількісного визначення нікотинаміду можна застосовувати методи:
1. алкаліметрії;
2. ацидиметрії;
3. кислотно-основного титрування в неводному середовищі;
4. Кьельдаля.

51. Групова реакція на нітрофуранове угруповання – це реакція з:

1. HCl; 3. I_2 в KI;
2. NaOH; 4. C_2H_5OH.

52. Фурацилін можна відрізнити від інших препаратів нітрофуранового ряду реакцією з:

1. HCl; 3. HCl з резорцином;
2. NaOH; 4. спиртовим розчином KOH.

53. Які функціональні групи в похідних нітрофурану відповідають за їх фізіологічну активність:

1. ароматичне кільце;
2. замісник у другому положенні;
3. оксиген у циклі;
4. NO_2 група.

54. Сполуки нітрофуранового ряду виявляють дію:

1. снодійну; 3. болезаспокійливу;
2. антимікробну; 4. діуретичну.

55. Яка з наведених сполук належить до похідних піразолону-5:

1. анілін; 3. мерказоліл;
2. феназон; 4. клофелін.

56. За допомогою якого реагенту можна відрізнити феназон від анальгіну?

1. натрій гідроксиду;
2. пікринової кислоти;
3. натрій нітриту у кислому середовищі;
4. калій йодиду.

57. Тотожність анальгіну встановлюють при нагріванні з хлоридною кислотою, при цьому ідентифікують:

1. сірководень; 3. амоніак;
2. формальдегід; 4. карбон (IV) оксид.

58. Анальгін, на відміну від феназону, дає позитивну реакцію на іон натрію, при цьому полум'я пальника забарвлюється у:

1. жовтий колір; 3. зелений колір;
2. синій колір; 4. фіолетовий колір.

59. У медицині не використовують через високу токсичність:

1. 8-амінохінолін; 3. хінозол;
2. хінолін; 4. нітроксолін.

60. У надлишку натрій карбонату розчиняється:

1. хінозол; 3. хініофон;
2. ентеросептол; 4. 8-гідроксихінолін.

61. Який препарат з похідних хіноліну дає з ферум (III) хлоридом чорно-зелене забарвлення:

1. нітроксолін; 3. 8-амінохінолін;
2. ентеросептол; 4. хінозол.

62. Кількісне визначення фурациліну йодометричним методом базується на його здатності до:

1. комплексоутворення;
2. відновлення;
3. окиснення;
4. реакції електрофільного заміщення.

63. Однаковим продуктом, що утворюється при гідролітичному розщепленні анальгіну та гексаметилентетраміну є:

1. амоніак; 3. азот;
2. формальдегід; 4. сірчистий газ.

Завдання для самостійної роботи

1. Препарати насичених вуглеводнів : олія вазелінова, вазелін, парафін. Загальна характеристика спиртів. Спирт етиловий. Гліцерин. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.
2. Препарати альдегідів: формалін, хлоралгідрат, гексаметилентетрамін. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.
3. Естери. Загальна характеристика. Препарати естерів арилаліфатичних кислот: апрофен, тифен, метацин, спазмолітин, дипрофен. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.
4. Феноли та їх похідні. Загальна характеристика. Фенол, резорцин, тимол, фенолфталеїн. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.
5. Похідні фенолокислот. Загальна характеристика. Естери саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота, метилсаліцилат та фенілсаліцилат. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування. Похідні аміду саліцилової кислоти: саліциламід, оксафенамід.
6. Амінокислоти ароматичного ряду та їх похідні. Загальна характеристика. Препарати, похідні *n*-амінобензойної кислоти: анестезин, новокаїн, дикаїн, новокаїнамід. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.
7. Препарати, похідні амідів сульфанілової кислоти. Сульфацил-натрій, сульфадиметоксин, сульфадимезин, сульфален. Методи одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.
8. Препарати, похідні барбітурової кислоти: барбітурати (бензонал) та їх натрієві солі (етамінал-натрій, гексенал, тіопентал-натрій). Одержання. Тотожність. Кількісне визначення. Застосування.

Критерії оцінювання результатів навчання з навчальної дисципліни

Знання студентів з навчальної дисципліни «Основи фармацевтичної хімії» оцінюються за модульно-рейтинговою системою.

Протягом семестру студент може набрати 60 балів за виконання і захист лабораторних робіт, написання тестових і контрольних робіт. Підсумкова оцінка є сумою оцінок за 6 лабораторних робіт (5 балів за кожну лабораторну роботу), оцінок за дві тестові роботи (5 бали кожна), оцінок за дві модульні контрольні роботи (10 балів кожна), та оцінки за підсумковий залік (40 балів).

“Зараховано” (90-100 балів, А)

Виставляється студентові у тому випадку, коли ним повністю опановані основні методи синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів; закономірності взаємозв’язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, особливості зберігання лікарських форм, застосування лікарських препаратів.

“Зараховано” (80-89 балів, В)

Виставляється студентові у тому випадку, коли ним опановані основні методи синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів; закономірності взаємозв’язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, особливості зберігання лікарських форм, застосування лікарських препаратів.

“Зараховано” (70-79 бали, С)

Виставляється в тому випадку, коли студентом засвоєні основні методи синтезу, перевірки тотожності, доброякі-

сності, кількісного аналізу лікарських засобів; закономірності взаємозв'язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, особливості зберігання лікарських форм, застосування лікарських препаратів, однак при трактуванні одержаних знань допускаються незначні помилки.

"Зараховано" (60-69 бали, D)

Виставляється в тому випадку, коли студентом у цілому засвоєні основи синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів; є розуміння закономірностей взаємозв'язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, є уявлення про особливості зберігання лікарських форм, застосування лікарських препаратів.

"Зараховано" (50-59 балів, E)

Виставляється в тому випадку, коли студент має уявлення про початкові основи синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів; закономірності взаємозв'язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, про особливості зберігання та застосування лікарських препаратів.

"Незараховано" (35-49 балів, FX)

Виставляється в тому випадку, коли студент не виявив знань про початкові основи синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів; про розуміння закономірностей взаємозв'язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, про особливості зберігання та застосування лікарських препаратів.

“Незараховано” (1-34 балів, F)

Виставляється в тому випадку, коли у студента відсутні елементарні знання про початкові основи синтезу, перевірки тотожності, доброякісності, кількісного аналізу лікарських засобів; про розуміння закономірностей взаємозв’язку хімічної структури з фізичними, хімічними та фармакологічними властивостями, про особливості зберігання та застосування лікарських препаратів.

Підсумкові оцінки з навчальної дисципліни „Основи фармацевтичної хімії” виставляються у відповідності з кількістю набраних студентом балів.

ТИТРИМЕТРИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ

ТИТРИМЕТРИЧНІ (ОБ'ЄМНІ) МЕТОДИ АНАЛІЗУ

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

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

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

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

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

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

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

Титр – виражена у грамах маса розчиненої речовини, яка міститься в 1 мл розчину. Титр розраховують, як відношення маси розчиненої речовини до об'єму розчину (розмірність – г/мл).

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

Титр за речовиною, що визначається, розраховують за формулою:

$$T = \frac{M \cdot E}{1000} \qquad (1),$$

де M – молярність титрованого розчину, моль/л;

E – молярна маса еквівалента речовини, що визначається, г/моль.

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

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

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

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

Головна умова точності титриметричного визначення – додавання титрованого розчину в кількості, хімічно еквівалентній кількості речовини, що визначається. Момент титрування, у який досягається ця умова, називається *точкою еквівалентності*. Щоб на практиці визначити точку еквівалентності, необхідно зафіксувати зміну якої-небудь фізичної властивості (забарвлення розчину, електродний потенціал, електропровідність та ін.) системи в цій точці або поблизу неї. Точка, у якій ці зміни стають помітними, має назву *кінцевої точки титрування*.

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

Найчастіше кінцеву точку титрування фіксують за зміною забарвлення розчину або індикатору. Хімічні титриметричні методи кількісного аналізу мають відносну похибку 0,3-0,5 % при масі речовини, що визначається 0,1-0,5 г. Причини похибки – вимірювальні інструменти (терези, мірна колба, піпетка, бюретка) і фіксування кінцевої точки титрування.

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

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

Розрахунок вмісту речовини (у %) проводять за формулою:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m} \qquad (2),$$

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

K – коефіцієнт поправки;

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

m – маса наважки речовини, що визначається, г.

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

Розрахунок вмісту речовини (у %) проводять за різницею між об'ємами:

$$X = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{m} \qquad (3),$$

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

V_2 – об'єм титрованого розчину II, мл;

K_1 і K_2 – коефіцієнти поправки;

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

m – маса наважки речовини, що визначається, г.

Непрямі (посередні) *методи титрування* (або титрування за замісником) застосовують для речовин, які не можуть кількісно прореагувати з титрованим розчином. Під час непрямих методів титрування відтитровують продукт, який виділяється в еквівалентній кількості під час

взаємодії речовини, що визначається, з якою-небудь третьою речовиною. Результат непрямого титрування так само, як і прямого, розраховують за формулою (2).

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

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

а) під час прямого титрування за різницею $(V - V_к)$;

б) під час зворотного титрування за різницею $(V_к - V)$,

де V – об'єм титрованого розчину, витраченого в основному досліді; $V_к$ – об'єм титрованого розчину, витраченого в контрольному досліді.

Залежно від типу реакцій, які слугують основою кожного методу, титриметричні методи поділяють на чотири групи: методи осадження, нейтралізації (кислотно-основні), комплексонометричні та окисно-відновні. Вони відрізняються один від одного природою використовуваних рівноваг, індикаторами, стандартними розчинами, а також способом визначення еквівалентної маси. На ряду з цією класифікацією на практиці часто застосовують поділ об'ємних методів відповідно до типу речовин, що застосовуються як титранти, наприклад, алкаліметрія, ациди-

метрія, аргентометрія, комплексонометрія, перманганатометрія, йодометрія і т.д.

1. Методи осадження. Аргентометрія

Методи осадження базуються на утворенні під час титрування малорозчинних речовин, які випадають в осад. Для кількісних розрахунків за цими методами необхідно визначити об'єм титранту, який витрачається на повне осадження речовини, що визначається. У цьому методі в основному використовуються реакції, в яких іони взаємодіють у співвідношенні 1:1.

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

1. Осад повинен бути практично нерозчинним (добуток розчинності $ДР \leq 10^{-9}$).
2. Утворення осаду має відбуватися швидко.
3. Реакції осадження повинні перебігати кількісно згідно зі стехіометрією хімічного рівняння.
4. Має бути можливість вибору індикатору до відповідної реакції осадження.
5. Результати титрування не повинні помітно спотворюватися явищами адсорбції. Поблизу точки еквівалентності необхідне повільне додавання титранту та інтенсивне перемішування для усунення впливу адсорбції.

Найчастіше для кількісного аналізу лікарських засобів застосовуються реакції осадження розчином арґентум нітрату і розчином амоній тіоціанату.

Багато лікарських речовин – сполук галогенів – кількісно характеризуються реакцією утворення осадів ряду аніонів із солями аргентуму, на яких базується аргентометрія. За цим методом визначають хлорид-, бромід-, йодид-, тіоціанат-іони. Застосовується для аналізу і меркурометричний метод, але більш обмежено, внаслідок того, що сполуки меркурію отруйні.

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

Залежно від того, який індикатор використовується, аргентометричне титрування поділяють на кілька методів, основні з яких такі: методи Мора, Фольгарда, Фаянса і Кольтгофа.

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

$$Ag^+ + Cl^- \rightarrow AgCl\downarrow$$

$$2\,Ag^+ + CrO_4^{2-} \rightarrow Ag_2CrO_4\downarrow$$

Умови титрування:

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

$2\ CrO_4^{2-} + 2H^+ \rightarrow Cr_2O_7^{2-} + H_2O$

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

$2\ Ag^+ + 2\ OH^- \rightarrow 2\ AgOH\downarrow \rightarrow Ag_2O\downarrow + H_2O$

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

Метод Мора не дозволяє визначити йодид-іони внаслідок сильної адсорбції індикатора на поверхні осаду аргентум йодиду. Забарвлення з'являється до настання моменту еквівалентності, а сам момент еквівалентності спостерігається нечітко.

Метод Фольгарда базується на осадженні хлоридів, бромідів, йодидів надлишком стандартного розчину аргентум нітрату з подальшим його відтитровуванням стандартним розчином амоній роданіду (амоній тіоціанату).

Як індикатор у методі Фольгарда використовують іон феруму (III), який вводиться у розчин у вигляді залізоамонієвого галуну ($NH_4Fe(SO_4)_2$).

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

$$Fe^{3+} + 3SCN^- \leftrightarrow Fe(SCN)_3$$

Іони аргентуму утворюють з роданід-іонами важкорозчинну сполуку:

$$Ag^+ + SCN^- \leftrightarrow AgSCN\downarrow$$

Розрахунки показують, що утворення комплексу феруму з роданід-іонами почнеться тільки після повного осадження катіонів аргентуму у вигляді білого осаду аргентум роданіду, а потім зайва крапля розчину амоній роданіду

буде реагувати з іоном феруму (III), забарвлюючи розчин у червоний колір.

Умови титрування:

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

$$NH_4Fe(SO_4)_2 \leftrightarrow NH_4^+ + Fe^{3+} + 2\ SO_4^{2-}$$

$$Fe^{3+} + 3\ H_2O \leftrightarrow Fe(OH)_3 + 3\ H^+$$

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

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

З метою економії розчину аргентум нітрату застосовують *непрямий метод Фольгарда.* Точну наважку солі галогеніду розчиняють у воді, підкислюють нітратною кислотою, додають 1 мл розчину залізо-амонієвого галуну й 0,1 мл 0,1 молярного розчину амоній роданіду. Виникає криваво-червоне забарвлення:

$$3NH_4SCN + NH_4Fe(SO_4)_2 \rightarrow Fe(SCN)_3 + 2(NH_4)_2SO_4$$

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

$$NaBr + AgNO_3 \rightarrow AgBr\downarrow + NaNO_3$$

$$3AgNO_3 + Fe(SCN)_3 \rightarrow 3AgSCN\downarrow + Fe(NO_3)_3$$

2. Кислотно-основне титрування у водному середовищі

Згідно з найбільш визнаною теорією кислот і основ протолітичною теорією Бренстеда і Лоурі – кислотно-основні реакції здійснюються за рахунок переносу протона від кислоти до основи. Інакше кажучи, кислота – це донор, а основа – акцептор протонів.

Кислота й основа, які відрізняються вмістом протона, називаються супряженими, наприклад: H_2O і OH^-; NH_4^+ і NH_3; CH_3COOH і CH_3COO^-.

Метод кислотно-основного титрування ґрунтується на реакціях кислотно-основної взаємодії, які в загальному вигляді можна подати так:

HA	+	B	→	HB^+	+	A^-
кислота		основа		супряжена кислота		супряжена основа

Кислоти (нейтральні молекули, катіони або аніони) можуть віддавати протон розчиннику або протонкоординуючій основі, при цьому у водних розчинах утворюється іон гідроксонію H_3O^+ або в загальному випадку онієвий іон. Чим сильніша донорна кислота, тим слабша відповідна акцепторна основа.

Сила кислоти або основи значною мірою залежить від кислотно-основних властивостей розчинника. У будь-якому розчиннику найсильніша кислота – сольватований протон – іон ліолію, а найсильніша основа – іон ліату (аніон розчинника). Так, у водному розчині найсильніша кислота – іон гідроксонію H_3O^+, а найсильніша основа – іон гідроксилу OH^-; у рідкому амоніаку найсильніша кислота – іон амонію NH_4^+, а найсильніша основа – амід-іон NH_2^-; у крижаній оцтовій кислоті найсильніша основа – ацетат-іон

CH_3COO^-, а найсильніша кислота – іон ацетонію $CH_3COOH_2^+$.

Розчинення багатьох речовин можна подати як реакцію утворення супряжених кислоти й основи:

$NH_3 + H_2O \leftrightarrow NH_4^+ + OH^-$

$HCl + H_2O \leftrightarrow Cl^- + H_3O^+$

$CH_3COOH + H_2O \leftrightarrow CH_3COO^- + H_3O^+$

Сила кислоти у водному розчині визначається тим, наскільки повно вона віддає протони молекулам води, а сила основи – наскільки повно вона акцептує протони молекул води.

Реакція між хлороводневою кислотою та водою перебігає практично до кінця, тому хлороводнева кислота належить до класу сильних кислот. Сильні кислоти у водних розчинах такі: хлорна, йодоводнева, бромоводнева, хлороводнева, сульфатна та нітратна.

Оцтова кислота реагує з водою меншою мірою, тому вважається слабкою.

Сила кислоти або основи оцінюється константою дисоціації, яка є окремим випадком константи рівноваги і виражається для кислот рівнянням:

$$K_a = \frac{[H_3O^+]\cdot[A^-]}{[HA]},$$

а для основ:

$$K_b = \frac{[BH^+]\cdot[OH^-]}{[B]}.$$

Чим більша константа дисоціації, тим більша сила кислоти або основи.

У випадку водних розчинів реакцію нейтралізації можна подати так:

$H_3O^+ + OH^- \leftrightarrow 2H_2O$

Під час титрування розчинів сильних кислот сильними основами і сильних основ сильними кислотами в точці еквівалентності середовище нейтральне. Після досягнення точки еквівалентності спостерігається різка зміна (стрибок) pH, яку можна зафіксувати або інструментальними методами (наприклад, потенціометричним), або візуально за допомогою кислотно-основних індикаторів. При візуальному визначенні кінцевої точки титрування з кислотно-основним індикатором похибка в середньому складає біля 0,5 одиниці pH.

Кислотно-основні індикатори за своєю природою, як правило, слабкі органічні кислоти або основи; при відщепленні або приєднанні протона їх забарвлення змінюється, що дає змогу використовувати ці сполуки для фіксування кінцевої точки титрування. Найчастіше для аналізу лікарських речовин застосовують ряд кислотно-основних індикаторів (див. табл. 1).

Різниця в інтервалах pH-переходу забарвлення різних індикаторів дозволяє для кожного конкретного випадку підібрати індикатор так, щоб інтервал переходу забарвлення індикатору знаходився в межах значень pH, які збігаються зі стрибком кривої титрування.

При цьому належить пам'ятати, що кислотно-основне титрування сильно розведених розчинів призводить до значного зменшення стрибка титрування і, як наслідок, ускладнює фіксацію точки еквівалентності.

З тієї ж причини знижується точність визначення під час титрування слабких кислот або основ.

При K_a (K_b) $\leq 10^{-8}$ зміни pH у кінцевій точці титрування настільки малі, що зафіксувати їх із достатньою точністю неможливо.

У ряді випадків для чіткішого визначення кінця титрування застосовують контрольний розчин, який має у своєму складі таку саму кількість індикатору та 1-2 краплі титранту (наприклад, під час титрування барбіталу у спиртоводному середовищі).

Таблиця 1

Інтервали pH і зміна кольору індикаторів

Назва	Інтервал pH-переходу	Зміна кольору
Метиловий фіолетовий	0,1-1,5	Жовтий – зелений
Малахітовий зелений	0,1-2,0	Жовтий – зеленкувато-блакитний
Крезоловий червоний	0,2-1,8	Червоний – жовтий
Крезоловий пурпуровий	1,2-2,8	Рожево-червоний – жовтий
Тимоловий синій	1,2-2,8	Червоний – жовтий
Тропеолін 00	1,4-3,2	Червоний – жовтий
Метиловий фіолетовий	1,5-3,2	Зелений – фіолетовий
Диметиловий жовтий	3,0-4,0	Червоний – жовтий
Метиловий оранжевий	3,0-4,4	Червоний – жовтий
Бромфеноловий синій	3,0-4,6	Жовтий – синій

Конго червоний	3,0-5,2	Синьо-фіолетовий – червоний
Бромкрезоловий зелений (синій)	3,8-5,4	Жовтий – синій
Метиловий червоний	4,2-6,2	Червоний – жовтий
Лакмоїд	4,4-6,2	Червоний – синій
Алізариновий червоний С	4,6-6,0	Жовтий – пурпурово-червоний
Бромкрезоловий пурпуровий	5,2-6,8	Жовтий – пурпуровий
Бромтимоловий синій	6,0-7,6	Жовтий – синій
Нейтральний червоний	6,8-8,0	Червоний – жовтий
Феноловий червоний	6,8-8,4	Жовтий – червоний
Крезоловий червоний	7,2-8,8	Жовтий – пурпурово-червоний
α-Нафтолфталеїн	7,4-6,8	Жовтувато-рожевий – зеленкувато-синій
Крезоловий пурпуровий	7,4-9,0	Жовтий – фіолетовий
Тимоловий синій	8,0-9,6	Жовтий – синій
Фенолфталеїн	8,2-10,0	Безбарвний – яскраво-рожевий
Тимолфталеїн	9,4-10,6	Безбарвний – синій
Алізариновий жовтий Р	10,0-12,0	Світло-жовтий – червоно-оранжевий
Малахітовий зелений	11,4-13,0	Зеленкувато-блакитний – безбарвний
Індигокармін	11,6-14,0	Синій – жовтий

2.1. Титрування кислот (алкаліметрія) і солей, утворених сильними кислотами та слабкими основами

Сильні кислоти титрують лугом за індикатором метиловим оранжевим, перехід забарвлення якого відбувається у кислому середовищі.

Для титрування слабких кислот придатніші індикатори з переходом забарвлення в лужному середовищі, наприклад, фенолфталеїн, феноловий червоний. Для розчинних у воді препаратів розчинником слугує вода, для карбонових кислот, більшість з яких нерозчинні у воді, як розчинники використовують 95 % спирт, рідше – ацетон.

Солі, які утворені сильними мінеральними кислотами та слабкими органічними основами, часто зустрічаються серед лікарських речовин (хоча зауважимо, що серед органічних основ зустрічаються досить сильні). Такі солі можна визначати алкаліметрично. Якщо сіль утворена дуже слабкою основою (папаверину гідрохлорид, дибазол), то титрування проводять у водно-спиртовому середовищі (спирт сприяє зниженню основності органічної основи, яка утворюється у процесі титрування). Якщо ж сіль утворено основою, сила якої достатня, щоб змінити забарвлення індикатору (атропіну сульфат, хініну гідрохлорид та ін.), то титрування проводять у присутності не лише спирту, а й органічного розчинника, який не змішується з водою (хлороформ, етер та ін.). Основа, що виділилась, екстрагується органічним розчинником, а отже, не впливає на індикатор.

2.2. Титрування основ (ацидиметрія)

Ацидиметричні методи титрування у фарманалізі використовують для визначення органічних основ або солей, утворених сильними основами та слабкими кислотами.

Титранти – водні розчини сильних кислот – хлороводневої та сульфатної. Сильніші основи, наприклад кодеїн, титрують за індикатором метиловим червоним. Для визначення слабких основ, наприклад гексаметилентетрамін, використовують метиловий оранжевий.

3. Кислотно-основне титрування в неводному середовищі

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

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

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

А п р о т о н н і р о з ч и н н и к и – це хімічні сполуки, молекули яких не іонізовані та не здатні ні віддавати, ні приєднувати протон. Вони не вступають у взаємодію з розчиненою речовиною (бензен, толуен, гексан, дихлоретан, хлороформ, тетрахлорометан). Апротонні розчинники часто додають до іонізуючих розчинників для пригнічення сольволізу (термін, який відповідає гідролізу у водному

середовищі), що сприяє чіткішому встановленню кінця титрування.

Протолітичні розчинники – це хімічні сполуки, здатні віддавати або приєднувати протони. Їх поділяють на три групи:

1. Амфіпротні розчинники, які можуть як віддавати, так і приєднувати протон (вода, одно- та багатоатомні спирти, інші сполуки). Їх використовують для титрування речовин як кислотного, так і основного характеру.

2. Протогенні, або кислі, розчинники, у яких здатність віддавати протон значно перевищує здатність його приєднувати (мурашина, оцтова, пропіонова та інші кислоти). Вони посилюють основні властивості сполук.

3. Протофільні, або основні, розчинники, у яких акцепторні властивості відносно протона переважають над донорними (піридин, диметилформамід, етилендіамін, діоксан і т. ін.).

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

1. константою дисоціації розчиненої речовини *(*K_a або K_b*);*
2. константою автопротолізу розчинника або іонним добутком розчинника *(*K_i*).*

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

У довідниках наводяться значення констант дисоціації кислот і основ у різних неводних розчинниках і константи іонних добутків різних неводних розчинників. Використо-

вуючи їх, можна розрахувати в кожному окремому випадку pK_T:

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

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

Чим більша величина pK_T, тим ліпші умови титрування.

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

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

Кінцеву точку титрування визначають за допомогою індикаторів (див. табл. 2) або потенціометрично.

3.1. Титрування органічних основ та їх солей

Для поліпшення умов титрування лікарських речовин, які є слабкими органічними основами, частіше як розчинник застосовують безводну (крижану) оцтову кислоту, оцтовий ангідрид або їх суміш. У деяких випадках додають апротонні розчинники. Крижана оцтова кислота здатна бути донором протонів і, у такий спосіб, збільшувати силу розчинених основ. Оцтовий ангідрид підвищує кислотність і діелектричну проникність середовища, апротонні розчинники знижують його іонний добуток.

Таблиця 2

Характеристики неводних розчинників

Розчинники	Індикатори	Титранти
Кислі Оцтова та мурашина кислоти, оцтовий ангідрид та їхні суміші з іншими розчинниками	Кристалічний фіолетовий, судан III, тропеолін-00, метиловий фіолетовий, нейтральний червоний, малахітовий зелений, диметиламіноазобензен	Розчин хлорної кислоти в оцтовій кислоті або в нітрометані
Основні Диметилформамід, піридин, етилендіамін	Тимоловий синій, бромтимоловий синій, α-нафтолбензеїн, *о*-нітроанілін	Розчини натрій гідроксиду, калій гідроксиду, натрій метилату, літій метилату, тетраетиламоній гідроксиду в метиловому спирті або в суміші метилового спирту та бензену
Диференціюючі Ацетон, діоксан, нітрометан, метилетилкетон, метиловий спирт, ізопропіловий спирт, третинний бутиловий спирт, диметилсульфоксид	Метиловий оранжевий, тимоловий синій, бромфеноловий синій, нейтральний червоний, метиловий червоний, бромтимоловий синій	Розчини хлороводневої кислоти в метиловому спирті або у гліколевих сумішах; розчини хлорної кислоти в нітрометані, в метиловому спирті або у гліколевих сумішах; розчини, які застосовуються при титруванні в основних розчинниках

Титрант при неводному титруванні основ – 0,1 н. розчин хлорної кислоти у крижаній оцтовій кислоті. Для фіксування кінцевої точки титрування застосовують найчастіше індикатор кристалічний фіолетовий (розчин у крижаній оцтовій кислоті): перехід забарвлення від фіолетового (лужне середовище) через синьо-зелене (нейтральне) до зеленкувато-жовтого (кисле середовище) і метиловий оранжевий (в ацетоні): перехід забарвлення від жовтого до рожевого.

Солі слабких основ можна, як і основи, титрувати в середовищі крижаної оцтової кислоти розчином хлорної кислоти.

Під час титрування солей галоїдоводневих кислот (гідрохлоридів, гідробромідів, гідройодидів) титрування проводять у присутності меркурій (II) ацетату, який зв'язує галоїд у малодисоційовану сполуку ($HgHal_2$), запобігаючи тим самим утворенню галоїдоводнів, які навіть у середовищі безводної оцтової кислоти мають ступінь дисоціації, достатній для того, щоб привести до зміни забарвлення індикатору.

Сульфатна кислота за ступенем II, нітратна, фосфорна й органічні кислоти в середовищі крижаної оцтової кислоти практично не проявляють кислотних властивостей, тому під час визначення їх солей не заважають установленню моменту еквівалентності.

3.2. Титрування кислот

Для визначення слабких кислот, які неможливо відтитрувати у воді (карбонові кислоти, амінокислоти, барбітурати, теобромін, теофілін та ін.), застосовують розчинники основного характеру – ДМФА, піридин, етилендіамін,

бутиламін. Маючи протоноакцепторні властивості, вони приєднують протон слабкої кислоти, тим посилюючи її кислотні властивості. Як титрант застосовують титровані розчини натрій метилату, розчини натрій або тетраетиламоній гідроксиду в суміші бензену та метанолу.

Під час титрування в основних розчинниках потрібно захищати розчин, що титрується, а також титрант від карбон (IV) оксиду, наявного в повітрі. Титрування проводять у закритому посуді, іноді в атмосфері інертного газу. Індикатор – найчастіше тимоловий синій (перехід забарвлення від жовтого до синього). Крім того, кінець титрування можна визначити потенціометричним методом.

4. Методи окиснення-відновлення

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

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

Кінцеву точку титрування в окисно-відновних методах визначають за допомогою редокс-індикаторів – речовин, здатних у середовищі з певним окисно-відновним потенціалом окиснюватись і змінювати своє забарвлення, а також

специфічних індикаторів (наприклад, метиловий червоний у броматометрії; крохмаль у йодометрії).

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

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

4.1. Йодометрія

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

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

Основу йодометричного визначення складають реакції:

$[I_3]^- + 2e \leftrightarrow 3I^-$

$3I^- - 2e \leftrightarrow [I_3]^-$

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

$$2 S_2O_3^{2-} + [I_3]^- = S_4O_6^{2-} + 3I^-$$

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

Пряме йодометричне титрування. Методом прямого йодометричного титрування визначають речовини, які мають сильні відновні властивості (натрій тіосульфат, аскорбінова кислота, лікарські сполуки арсену (III) та ін.). Визначення проводять у кислому, нейтральному або слабколужному середовищі. Титрант – розчин йоду в калій йодиді (йод малорозчинний у воді, але легко розчинний у водному розчині калій йодиду за рахунок утворення трийодидного комплексу KI_3). Цей розчин має жовтобурий колір і зайва його крапля забарвлює розчин, що титрується, у блідо-жовтий колір, що може слугувати ознакою кінця титрування (кількісне визначення анальгіну). Іноді рекомендують додавати кілька мілілітрів органічного розчинника, що не змішується з водою, наприклад хлороформу. Під час збовтування надлишковий йод переходить у хлороформний шар і надає йому фіолетового забарвлення.

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

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

$$[I_3]^- + 2\,OH^- = 2\,I^- + OI^- + H_2O$$

$$OI^- + H_2O + 2e = I^- + 2\,OH^-$$

Після завершення реакцій надлишок йоду відтитровують натрій тіосульфатом. Якщо окиснення проводили в

лужному середовищі, до реакційної суміші спочатку додають надлишок кислоти, а тоді йод, що виділився, відтитровують натрій тіосульфатом:

$$OI^- + 2\,I^- + 2\,H^+ = [I_3]^- + H_2O$$

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

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

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

4.2. Броматометрія

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

$$6e + BrO_3^- + 6H^+ = Br^- + 3\,H_2O$$

$$E° = 1{,}45\ \text{В}$$

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

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

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

$$Br_2 + 2e = 2\,Br^-$$

$E°$= 1,065 В

Отже, підкислені розчини $KBrO_3$ і KBr діють як еквівалентні їм розчини вільного брому. Фактично вони є стійкими замінниками нестійких при зберіганні розчинів брому.

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

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

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

Зворотна броматометрія. Методом зворотної броматометрії визначають лікарські речовини, які повільно реагують із бромом, наприклад сполуки, здатні вступати в реакцію електрофільного заміщення – реакцію бромування (феноли, ароматичні аміни).

До розчину речовини, що визначається, додають розчини калій броміду, калій бромату і сульфатної або хлоро-

водневої кислоти. Виділяється бром, який вступає в реакцію електрофільного заміщення. Як правило, реакція протікає повільно, тому реакційну суміш залишають на деякий час для її завершення. Надлишок брому визначають йодометрично – додають калій йодид, а йод, що виділився, відтитровують натрій тіосульфатом.

4.3. Нітритометрія

Нітритометрія – титриметричний метод аналізу, який ґрунтується на окисно-відновних властивостях системи HNO_2/NO, $E° = 0{,}99$ В. Редокс-потенціал системи досить великий, тому нітритометрично можна визначати цілий ряд відновників (As_2O_3, $FeSO_4$).

Але найчастіше нітритометрію застосовують для кількісного визначення органічних лікарських речовин, які мають у своєму складі первинну чи вторинну ароматичні аміногрупи або нітрогрупу, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи. Як титрант застосовують натрій нітрит, з якого в кислому середовищі виділяється нітритна кислота. У загальному вигляді реакцію діазотування можна подати так:

$$ArNH_2 + 2\ HC1 + NaNO_2 \rightarrow [Ar\text{-}N{\equiv}N]^+Cl^- + NaCl + 2\ H_2O$$

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

Швидкість реакції утворення діазосполук залежить від природи аміну й аніона мінеральної кислоти, яка бере

участь у реакції. Аміни, які містять в ароматичному ядрі елекроноакцепторні замісники (-NO_2, -SO_3H, -COOH, -Cl), діазотуються швидше, ніж аміни, які містять електронодонорні замісники (-OCH_3, -CH_3 та ін.).

У середовищі сульфатної кислоти швидкість діазотування менша, ніж у середовищі хлоридної. Підвищується швидкість діазотування у присутності бромід-іонів, тому до реакційного середовища додають калій бромід, який виконує роль каталізатора. Більшість діазосполук нестійкі; їх розкладання прискорюється за підвищення температури. А оскільки діазотування – процес екзотермічний, перед початком реакції розчин, як правило, охолоджують до 0 – 10 °С.

Проте деякі діазосполуки досить стійкі й реакцію їх визначення можна проводити за кімнатної температури.

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

Титрування у присутності йодокрохмального папірця проводять доти, доки крапля розчину, що титрується, взята через 1 хв після додавання розчину натрій нітриту, не викликатиме посиніння. При цьому перебігає реакція:

$2KI + 2NaNO_2 + 4HC1 \rightarrow I_2 + 2NO\uparrow + 2KC1 + 2NaCl + 2H_2O$

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

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

Метод нітритометричного титрування широко застосовується для аналізу лікарських речовин, які містять первинну та вторинну аміногрупи (новокаїн, анестезин, дикаїн, стрептоцид, норсульфазол та ін.), ацильовану аміногрупу (фенацетин, парацетамол – після гідролізу), а також нітрогрупу, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи (левоміцетин).

РЕФРАКТОМЕТРІЯ

Рефрактометрія – метод аналізу, що базується на вимірюванні показника (коефіцієнта) заломлення світла речовиною, яка досліджується.

Прямолінійність залежності показника заломлення від концентрації речовин у певних умовах дозволяє широко застосовувати рефрактометрію для кількісного їх визначення.

У фармацевтичному аналізі рефрактометрія використовується для аналізу різних розчинів лікарських засобів, особливо широко в контролі якості виробництва лікарських форм.

Абсолютний показник заломлення – це відношення швидкості поширення світла у вакуумі до швидкості поширення світла в речовині, що досліджується. На практиці

визначають так званий відносний показник заломлення – відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла в речовині.

За законом рефракції показник заломлення – величина постійна для кожної речовини. Вона також дорівнює відношенню синуса кута падіння (α) на поверхню розподілу двох середовищ до синуса кута заломлення (β) (рис 1):

$$n = \frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin\alpha}{\sin\beta}$$

Показник заломлення залежить від температури та довжини хвилі, при якій проводять визначення, а в розчинах, крім того, – від їх концентрації та природи розчинника. Підвищення температури викликає зменшення величини показника заломлення.

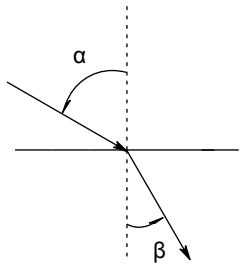


Рис.1. Хід променя через межу розділення двох фаз: α-кут падіння; β-кут заломлення

Прилади, на яких визначають показник заломлення, називають рефрактометрами. Якщо немає інших вказівок, визначення показника заломлення проводять за температури 20+0,5°С і довжині хвилі D спектра випромінювання натрію (λ = 589,3 нм); показник заломлення, визначений за таких умов, позначають індексом n_D. Для дистильованої води він становить 1,3330.

Експериментально встановлено, що в межах температури 20+0,5°С показники заломлення води і розчинених у ній речовин змінюються практично однаково. Це дозволяє в аптечних умовах не термостатувати водні розчини, а визначати за однакової температури показники заломлення води й аналізованого розчину, що значно спрощує аналіз.

Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або дистильовану воду.

Рефрактометрія застосовується для встановлення чистоти та підтвердження тотожності деяких речовин, а також для визначення концентрації речовини в розчині. Залежність показника заломлення від концентрації відображається формулою:

$$n = n_0 + CF,$$

звідки

$$C = \frac{n - n_0}{F},$$

де С – концентрація розчину, %;

n – показник заломлення розчину;

n_0 – показник заломлення розчинника в таких самих умовах;

F – фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення за збільшення концентрації на 1 %.

Фактор установлюється експериментально і наводиться у спеціальних рефрактометричних таблицях.

Залежність показника заломлення від концентрації розчину може бути прямою лінією, тоді фактор показника заломлення розчину речовини – величина постійна (КІ, глюкоза). Вона також може бути кривою, тоді її розбивають на невеликі проміжки (як правило, $\Delta C = 5$ %), де кривизною можна знехтувати. У рамках таких проміжків фактор по-

казника заломлення змінюється незначно, так що не може вплинути на точність аналізу, і його вважають величиною постійною.

Користуючись методом рефрактометрії, також можна визначати кількісний вміст одного з інгредієнтів із багатокомпонентних лікарських форм, якщо відомі концентрації інших речовин у цій суміші (їх можна визначати, наприклад, хімічними методами).

Оскільки показник заломлення розчину – величина адитивна:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + ... + n_i ,$$

то

$$n = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + ... + C_iF_i .$$

Тобто концентрацію однієї з речовин можна розрахувати за формулою:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2 \cdot F_2 + ... + C_i \cdot F_i)}{F_1},$$

де C_2 і C_i – відомі концентрації речовин, %;

n – показник заломлення розчину суміші речовин;

n_0 – показник заломлення розчинника за таких самих умов;

F_1, F_2, F_i – відповідні фактори.

Рефрактометричний метод застосовують для кількісного визначення розчинів із концентрацією не менше 3 – 4 %. Аналіз розчинів із меншою концентрацією призводить до збільшення похибки.

СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ

На сьогодні спектрофотометрія – найпоширеніший інструментальний метод аналізу. Крива залежності інтенсивності поглинання від довжини хвилі або хвильового числа називається спектром поглинання речовини, це її специфічна характеристика.

Вимірювання проводять за допомогою спектрофотометрів, які дозволяють одержувати спектри на ділянці від 190 до 380 нм (ультрафіолетові), від 380 до 780 нм (видимі) та від 780 до 40000 нм (інфрачервоні). У перших двох випадках природа смуг поглинання пов'язана з електронними переходами в молекулах та іонах, що поглинають світло (електронні спектри); на інфрачервоній ділянці – з коливальними переходами та зміною коливальних станів ядер, що входять у молекулу речовини (коливальні спектри).

1. Спектрофотометрія на ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра

Поглинання на ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра пояснюють наявністю в молекулі речовини певних груп – хромофорів, до яких можуть бути віднесені подвійні та потрійні зв'язки, ароматичні фрагменти, азо-, нітро- та інші групи. Деякі речовини для аналізу необхідно попередньо перевести у сполуку, яка поглинає випромінювання. Спектрофотометричні вимірювання на ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра зазвичай проводять для розчинів, хоча об'єктами дослідження можуть бути також речовини в пароподібному, рідкому та твердому станах.

Як розчинники найчастіше використовують воду, спирти, хлороформ, нижчі вуглеводні, етери, розчини лугів або кислот, причому вони не повинні поглинати самі й не містити домішок, які поглинають світло на цій ділянці спектра. Вимірювання оптичної густини D на ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра проводяться на фотоелектричних спектрофотометрах. Існує дві основні модифікації цих приладів – двопроменеві, так звані «реєструючі», та однопроменеві – «нереєструючі» спектрофотометри. До однопроменевих належить, наприклад, спектрофотометр СФ-46. Основні частини цих приладів: джерело випромінювання (газорозрядна воднева або дейтерієва лампа для ультрафіолетової ділянки (190-350 нм), лампа розжарювання для видимої ділянки (320-800 і до 1100 нм); монохроматор, диспергуюча кварцева призма або дифракційна решітка якого за допомогою спеціального механізму з'єднана зі шкалою довжин хвиль; щілина, механізм якої дозволяє регулювати величину потоку світла; кюветне відділення, в якому знаходяться кювети з розчинником і речовинами, що досліджуються, та фотоелектричний пристрій, який приймає світловий потік, за допомогою фотоелементів перетворює його на електричний струм, підсилює і вимірює силу струму.

Вимірювальна шкала спектрофотометра проградуйована у відсотках пропускання T (тобто $\frac{I}{I_o}\cdot 100$) або у величинах оптичної густини D (тобто $\lg\frac{I_o}{I}$), а шкала довжин хвиль або хвильових чисел – у нанометрах або у $см^{-1}$ відповідно.

У процесі вимірювання на шляху пучка випромінювання певної довжини хвилі, що виходить з монохроматора, по черзі встановлюють спочатку нульовий (контрольний) розчин (розчинник або розчин, який містить усі ті ж компоненти, за винятком речовини, що аналізується), для якого приймають, що T= 100 %, D = 0, а потім розчин, що досліджується.

Для зниження величини помилки концентрацію розчину та товщину його шару підбирають такими, щоб D на спектральній ділянці, що досліджується, знаходилася в межах від 0,2 до 0,7. Залежно від здатності речовини до поглинання, це звичайно досягається під час використання 0,01-0,00001 %-вих розчинів (кювети з шаром завтовшки 10 мм).

Для стандартизації спектрофотометрів вимірюють оптичну густину 0,006006 %-вого розчину калій біхромату в сірчаній кислоті 0,005 моль/л, який повинен мати за певних довжин хвиль відповідне значення 235 (0,748), 257 (0,845), 313 (0,292) і 350 (0,640) нм.

Об'єднаний закон Бугера – Ламберта – Бера з використанням оптичної густини набуває вигляду:

$$D = \chi \cdot C \cdot b,$$

де D – оптична густина розчину;

χ – показник поглинання розчину, концентрація якого дорівнює одиниці;

C – концентрація розчину;

b – товщина шару, см.

Показник поглинання χ розраховують, виходячи з виміряної оптичної густини для розчинів з відомою концентрацією:

$$\chi = \frac{D}{C \cdot b}.$$

Для кожної речовини це специфічна фізична константа, яка може бути використана для її ідентифікації. Якщо концентрація розчину виражена в молях на літр (молярна), цю величину називають молярним показником поглинання та позначають літерою ε – це оптична густина розчину речовини 1 моль/л за товщини шару 1 см. Якщо концентрація виражена у відсотках, таку величину називають питомим показником поглинання та позначають символом $E_{1см}^{1\%}$ – це оптична густина 1 %-вого розчину за товщини шару 1 см. Перехід від питомого показника поглинання до молярного здійснюють за формулою:

$$\varepsilon = E_{1см}^{1\%} \cdot \frac{M.м.}{10},$$

де *М.м.*— молекулярна маса речовини.

Концентрацію розчинів методом спектрофотометрії можна визначити чотирма способами:

1. За градуювальним графіком. Градуювальний графік – це експериментально знайдена графічна залежність оптичної густини від концентрації. Такий графік використовують, коли для речовини, що визначається, поглинання пропорційне концентрації в межах 75-125 % від кінцевої концентрації, яка використовується в кількісному визначенні.

2. За показником поглинання. Для визначення концентрації розчинів спектрофотометричним методом використовують закон Бугера – Ламберта – Бера у вигляді:

$$C = \frac{1}{\chi \cdot b} \cdot D.$$

У ряді випадків навіть під час використання монохроматичного випромінювання можуть спостерігатися відхилення від закону Бугера – Ламберта – Бера, зумовлені процесами дисоціації, асоціації та комплексоутворення. Для перевірки підпорядкування поглинання світла закону Бугера – Ламберта – Бера готують ряд стандартних розчинів з відомою концентрацією, вимірюють їх оптичну густину і будують графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів. Поглинання світла підпорядковується закону Бугера – Ламберта – Бера лише в межах концентрацій, де цей графік має вигляд прямої лінії. Показник поглинання χ у цьому випадку – величина постійна.

У разі застосування методу показника поглинання в текст відповідної НТД вноситься його числове значення. Методика полягає у вимірюванні оптичної густини розчину, що досліджується, за зазначеної довжини хвилі та діленні її на цей показник (з урахуванням наважки і розведення). Основна перевага методу показника поглинання в тому, що він не потребує використання стандартів, тобто це прямий метод аналізу, має найменшу випадкову похибку аналізу, але найбільшу похибку градуювання. Основний недолік – чутливість до класу приладу, тобто різні спектрофотометри дають значні відхилення величини поглинання для одного й того ж стандартного зразка, а також до помилок в аналітичній довжині хвилі.

3. За методом стандарту. Метод стандарту полягає в паралельному вимірюванні оптичної густини розчину, що досліджується, і стандартного розчину з відомою концентрацією речовини, що аналізується, з яких потім розраховують концентрацію цієї речовини у пробі за формулою:

$$X = \frac{D \cdot C_o}{D_o},$$

де D і D_o – оптичні густини досліджуваного та стандартного розчинів відповідно;

C_0 – концентрація стандартного розчину.

Головна перевага методу – відсутність невідомої похибки градуювання; недолік – необхідність використання стандартів. На практиці, через відсутність стандартних зразків речовин, використовують робочі стандартні зразки речовин (РСЗ), тобто зразки речовин, які відповідають діючій НТД (наприклад ФС). Метод стандарту має у 2 рази більшу спектрофотометричну дисперсію аналізу, ніж метод показника поглинання, але не має похибки градуювання.

4. За методом зовнішнього стандарту – це метод, у якому як стандарт використовують не ту сполуку, що досліджується, а іншу. Наприклад, для аналізу каротиноїдів як стандарт використовують розчин калій біхромату. Перевага методу: як стандарт використовують просту речовину, для якої легко отримати стандартний зразок. На додаток до недоліків і переваг методу стандарту метод зовнішнього стандарту має додаткову похибку, пов'язану з невідповідністю спектрів поглинання речовини, що досліджується, і зовнішнього стандарту. Застосовується цей метод, в основному, для аналізу рослинних препаратів, особливо методом фотоколориметрії.

Для проведення кількісного визначення використовують *смуги поглинання,* які називають аналітичними. Вони мають відповідати таким вимогам:

— смуга повинна бути по можливості вільною від накладення смуг поглинання інших компонентів си-

стеми;

— обрана смуга повинна мати достатньо високий показник поглинання (χ) для індивідуальної сполуки.

Під час аналізу використовують максимум або мінімум смуги поглинання; не потрібно проводити вимірювання на ділянці крутого спаду або підняття кривої.

Для багатокомпонентних систем, коли виділити аналітичну смугу поглинання кожного окремого компонента важко, кількісне визначення проводять вимірюванням оптичної густини за кількох значеннь довжин хвиль. Після цього розв'язують систему лінійних рівнянь, які пов'язують сумарну величину оптичної густини суміші за такої довжини хвилі з величиною оптичної густини для кожного індивідуального компонента:

$$D_{\lambda_1} = E^{I}_{\lambda_1} \cdot C^{I} \cdot b + E^{II}_{\lambda_1} \cdot C^{II} \cdot b;$$

$$D_{\lambda_2} = E^{I}_{\lambda_2} \cdot C^{I} \cdot b + E^{II}_{\lambda_2} \cdot C^{II} \cdot b,$$

де D_{λ_1} і D_{λ_2} – виміряні експериментально оптичні густини суміші двох речовин за довжин хвиль λ_1 і λ_2;

$E^{I}_{\lambda_1}$ і $E^{I}_{\lambda_2}$ – питомі показники поглинання речовини I за довжин хвиль λ_1 і λ_2;

$E^{II}_{\lambda_1}$ і $E^{II}_{\lambda_2}$ – питомі показники поглинання речовини II за довжин хвиль λ_1 і λ_2;

b – товщина шару речовини, см.

Значення питомих показників поглинання визначають експериментально, вимірюючи оптичні густини стандартних розчинів кожної речовини за λ_1 і λ_2. Систему рівнянь розв'язують відносно двох невідомих концентрацій C^{I} і C^{II}.

Найточніші результати одержують, коли при обраних довжинах хвиль спостерігається максимальна різниця між

світлопоглинанням двох речовин, що визначаються; наприклад, коли в точці максимуму поглинання речовини I речовина II має мінімум поглинання.

Відносна помилка спектрофотометричних визначень індивідуальних сполук звичайно не перевищує 2 %, під час аналізу сумішей помилка визначення збільшується.

2. Фотоколориметрія

Фотоколориметричний метод аналізу полягає у вимірюванні поглинання світла немонохроматичного випромінювання забарвленими сполуками у видимій області спектра.

Якщо сполуки, що досліджуються, безбарвні, то їх переводять у забарвлені сполуки шляхом взаємодії з різними реактивами. У цьому випадку забарвлені сполуки, переважно, комплексні або внутрішньо-комплексні. Останні повинні бути міцними, мати постійний склад, високу інтенсивність забарвлення.

На відміну від спектрофотометрії у фотоколориметрії досліджують поглинання немонохроматичного світла з порівняно вузьким інтервалом довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів. Для цього використовують спеціальні прилади – фотоелектроколориметри. Принцип їх роботи полягає в тому, що світло проходить крізь світлофільтр, а потім крізь кювету з забарвленим розчином і потрапляє на фотоелемент, який перетворює світлову енергію в електричну. Попередньо (або одночасно) пропускають світло через розчинник або контрольний розчин. Різниця між поглинанням і є оптичною густиною розчину, що досліджується. Оскільки для немонохроматичного випромінювання не відбувається суворого підпорядкування закону Бугера – Ламберта – Бера, під час проведення кількісних визначень цим методом користуються або стандартними розчинами (вимірюють паралельно оптичну густину стандарту), або калібрувальним графіком. Залежно

від способу вимірювання концентрацій речовин у забарвлених розчинах, від апаратури, що застосовується, методи фотоколориметричного аналізу поділяються в основному на два види: візуальні та фотоелектричні.

При візуальному методі, який називають колориметричним, інтенсивність забарвлення розчинів, що досліджуються, порівнюється з інтенсивністю забарвлення стандартних розчинів, у яких концентрація речовин відома.

Найпоширеніші дві принципові схеми фотоелектроколориметрів:

а) схема прямої дії з одним фотоелементом, яка передбачає вимірювання оптичної густини за силою фотоструму, що реєструється гальванометром;

б) диференційна схема з двома фотоелементами, за якою пучки світла, що проходять відповідно крізь розчин, що досліджується, та нульовий розчин потрапляють на два різні фотоелементи. Фотоструми зрівнюють за допомогою потенціометра (електрична компенсація) або діафрагми, яка зменшує інтенсивність одного зі світлових пучків (оптична компенсація).

За шкалою потенціометра або діаграми визначають оптичну густину в момент, коли фотоструми зрівнюються (стрілка гальванометра знаходиться в цей час на нулі).

Фотоколориметричні методи відрізняються простотою виконання, невеликими затратами речовини, що досліджується, і реактивів. Відносна помилка фотоколориметричних методів звичайно не перевищує 3%, що трохи більше, ніж у спектрофотометрії, тому фотоколориметрію частіше використовують для аналізу лікарських форм.

Визначення концентрації розчину. Під час визначення концентрації речовини в розчині потрібно дотримуватися такої послідовності в роботі:

– вибір світлофільтру;
– вибір кювети;

– побудова калібрувального графіка для даної речовини;

– вимірювання оптичної густини розчину, що досліджується, і визначення концентрації речовини в розчині.

Побудова калібрувального графіка.

Готують ряд розчинів стандартного зразка даної речовини з відомими концентраціями, вимірюють оптичну густину всіх розчинів і будують калібрувальний графік, відкладаючи по горизонтальній осі (абсцисі) відомі концентрації, а по вертикальній (ординаті) – відповідні їм значення оптичної густини.

За калібрувальним графіком визначають невідому концентрацію речовини в розчинах, що досліджуються. Для цього розчин наливають у ту кювету, для якої побудований калібрувальний графік, і, включивши такий самий світлофільтр, визначають оптичну густину. Потім за калібрувальним графіком знаходять концентрацію, яка відповідає виміряному значенню оптичної густини. Калібрувальний графік потрібно час від часу перевіряти.

Характерне для фармацевтичного аналізу також застосування в кількісному аналізі фармацевтичних препаратів таких методів, як фотометрія полум'я, диференційна спектрофотометрія.

Метод диференційної спектрофотометрії значно підвищує точність спектрофотометричного і фотоколориметричного аналізу лікарських речовин.

Цей метод дає можливість визначати великі кількості окремих компонентів суміші, оскільки оптична густина досліджуваного розчину вимірюється не відносно чистого розчинника (або розчину реактивів), а відносно розчину порівняння, який містить відому кількість речовини, що визначається.

МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Лабораторна робота № 1

Тема: РЕФРАКТОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Мета: Закріпити практичні навички кількісного визначення препаратів у лікарських формах рефрактометричним методом.

Об'єкти дослідження: розчини глюкози, розчин глюкози й аскорбінової кислоти.

Завдання:

1. *Ознайомтеся з будовою та порядком роботи на рефрактометрі.*

2. *Кількісне визначення розчинів глюкози.*

Методика. На призму рефрактометра наносять кілька крапель води і за шкалою знаходять показник заломлення. Витирають призму насухо, наносять на неї кілька крапель розчину глюкози і знаходять показник заломлення, який визначають 3 – 4 рази, щоразу беручи нову порцію препарату. Для розрахунку беруть середнє з цих визначень.

Вміст глюкози (г/мл) розраховують за формулою:

$$X = \frac{n - n_0}{0{,}00142 \cdot 100},$$

де n – показник заломлення препарату;

n_0 – показник заломлення води;

0,00142 – величина приросту показника заломлення при збільшенні концентрації глюкози на 1% (F).

3. *Кількісне визначення лікарських форм.*

Лікарська форма: розчин кислоти аскорбінової та глюкози.

Методика

1) Визначення концентрації кислоти аскорбінової.

1 мл розчину титрують 0,1 н. розчином йоду до появи слабо-жовтого забарвлення. 1 мл 0,1 н. розчину йоду відповідає 0,0088 г кислоти аскорбінової. Розраховують концентрацію кислоти аскорбінової;

2) Визначення концентрації глюкози.

Визначають показник заломлення розчину для розрахунку концентрації глюкози за формулою:

$$C = \frac{n - (n_0 + C_1 F)}{F_1},$$

де С – концентрація глюкози, яка визначається;

n – показник заломлення розчину глюкози і кислоти аскорбінової;

n_0 – показник заломлення розчинника;

C_1 – знайдена концентрація аскорбінової кислоти;

F_1 – величина приросту показника заломлення глюкози (0,00142);

F – величина приросту показника заломлення кислоти аскорбінової (0,00162).

Контрольні запитання та завдання

1. Теоретичні основи рефрактометричного аналізу. Абсолютний і відносний показник заломлення.
2. Суть рефрактометричного аналізу дво- і багатокомпонентних лікарських форм.
3. Від чого залежить показник заломлення? Фактор показника заломлення. Залежність показника заломлення від концентрації.
4. Принцип роботи рефрактометра.
5. На яких хімічних властивостях аскорбінової кислоти засновані реакції ідентифікації та кількісне визначення?

6. Чому розчини аскорбінової кислоти не підлягають тривалому зберіганню і з якою метою до них додається натрій гідросульфіт?
7. Напишіть реакції, що застосовують для ідентифікації та кількісного визначення глюкози.
8. Застосування лікарських форм глюкози в медичній практиці.
9. Яку роль в організмі людини відіграє вітамін С.

Лабораторна робота № 2

Тема: ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ, ЯКІ МІСТЯТЬ ФУРАЦИЛІН. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ФУРАЦИЛІНУ

Мета: Закріпити практичні навички кількісного визначення лікарських форм за допомогою фотоколориметра.

Завдання:

1. *Проробіть реакції ідентифікації фурациліну.*

а) 0,05 г препарату розчиняють у розчині лугу (які властивості при цьому виявляє фурацилін?), виникає оранжево-червоне забарвлення внаслідок утворення сполуки з хіноїдною структурою;

б) 0,05 г препарату розчиняють у воді та нагрівають із концентрованим розчином NaOH, при цьому виникає сильний запах амоніаку (реакція на залишок карбамінатної кислоти). Утворюється також натрій карбонат, гідразин і 5-нітрофурфурол;

в) 0,05 г препарату нагрівають із 0,05 г цинкового пилу у кислому середовищі, при цьому фурацилін повільно розчиняється і розчин знебарвлюється внаслідок відновлення нітрогрупи до аміногрупи і утворення семікарбазону 5-амінофурфуролу.

Напишіть рівняння хімічних реакцій і спостереження.

2. *Ознайомтеся з будовою та порядком роботи на фотоколориметрі.*

3. *Визначте вміст фурациліну в лікарській формі.*

Лікарська форма: розчин фурациліну 0,02 %.

Методика. До 0,5 мл лікарської форми додають 7,5 мл води, 2 мл 0,1 н. розчину натрій гідроксиду і перемішують. Через 20 хвилин вимірюють оптичну густину забарвленого розчину (A_1) за допомогою фотоколориметра в кюветі при синьому світлофільтрі.

Як ***нульовий розчин*** використовують NaCl (0,8%).

Паралельно проводять реакцію з 0,5 мл 0,02 % стандартного розчину фурациліну і вимірюють оптичну густину одержаного забарвленого розчину ($A_{ст}$).

Вміст фурациліну (%) обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0{,}0002 \cdot 100}{A_{ст} \cdot 0{,}5}.$$

Для приготування стандартного розчину 0,02 г фурациліну (точна наважка), що відповідає вимогам ДФ України, розчиняють у 70 – 80 мл води в мірній колбі на 100 мл при нагріванні на водяній бані за 70 – 80°С. Після охолодження об'єм розчину доводять водою до мітки. В 1 мл розчину РСЗ міститься 0,0002 г фурациліну. Розчин стійкий протягом місяця при зберіганні в темному місці.

Контрольні запитання та завдання

1. Суть фотометричного аналізу. Закон Бугера – Ламберта – Бера. Питомий і молярний показники поглинання. Оптична густина.
2. Правила роботи на фотоелектроколориметрі. Принцип роботи фотоелектроколориметра.

3. На чому оснований спосіб фотометричного визначення фурациліну? Як вирахувати питомий показник поглинання?
4. Як визначити кількісний вміст препарату в розчині, якщо відома оптична густина і питомий показник поглинання?
5. Похідні фурану. Фурацилін, фурадонін, фуразолідон. Методи синтезу.
6. Доведення тотожності похідних фурану. Кількісне визначення.
7. Зберігання та застосування лікарських препаратів, похідних фурану.

Лабораторна робота № 3

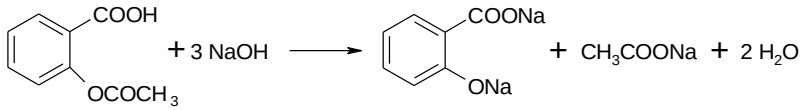
Тема: АНАЛІЗ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

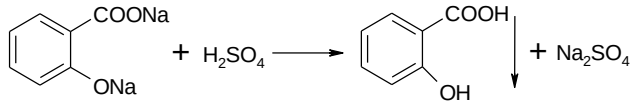
Мета: Закріпити практичні навички доведення тотожності та кількісного визначення препаратів у лікарських формах методом нейтралізації.

Завдання:

1. *Проробіть реакції ідентифікації.*

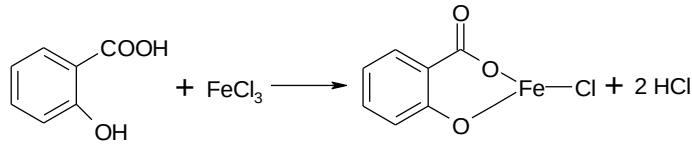
1. 0,1 г препарату кип'ятять протягом 3 хв із 5 мл розчину натрій гідроксиду, потім охолоджують і підкислюють розведеною сульфатною кислотою. Виділяється білий кристалічний осад. Розчин зливають в іншу пробірку і додають до нього 2 мл етанолу і 2 мл концентрованої сульфатної кислоти. З'являється запах етилацетату. До осаду додають 1-2 краплі розчину ферум (III) хлориду. З'являється фіолетове забарвлення:



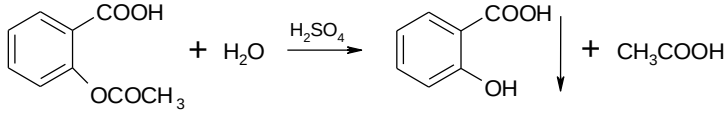


$$2\ CH_3COONa + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + 2\ CH_3COOH$$

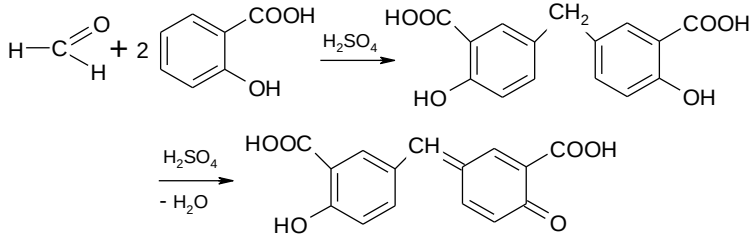
$$CH_3COOH + C_2H_5OH\ (H_2SO_4) \rightarrow CH_3COOC_2H_5 + H_2O$$



2. Поміщають у фарфорову чашку 0,2 г кислоти ацетилсаліцилової, 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.

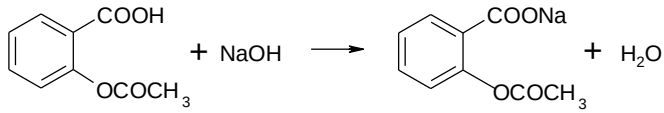


Утворюється ауриновий барвник.

2. *Проведіть кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової.*

0,5 г препарату (точна маса) розчиняють у 10 мл нейтралізованого за фенолфталеїном (5-6 крапель) і охолодженого до 8-10°С етанолу. Розчин титрують із тим же

індикатором 0,1 н. розчином натрій гідроксиду до рожевого забарвлення:



1 мл 0,1 н. розчину натрій гідроксиду відповідає 0,01802 г кислоти ацетилсаліцилової, якої у препараті повинно бути не менше 99,5%.

Кількість ацетилсаліцилової кислоти (%) у препараті визначають за формулою:

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

де V – об'єм 0,1 н. розчину натрій гідроксиду витрачений на титрування, мл;

Т – титр розчину натрій гідроксиду 0,1 н. за ацетилсаліциловою кислотою (0,01802 г/мл).

К – коефіцієнт поправки розчину натрій гідроксиду 0,1 моль/л,

m – маса наважки, г.

Контрольні питання

1. Кислотно-основне титрування у водних і неводних середовищах.
2. Метод кількісного визначення кислоти ацетилсаліцилової, запропонований ДФУ.
3. Загальна характеристика карбонових кислот ароматичного ряду у порівнянні з властивостями карбонових кислот аліфатичного ряду.
4. Способи синтезу лікарських речовин, похідних ароматичних карбонових кислот і фенолокислот.

5. Загальні методи аналізу лікарських речовин, похідних ароматичних карбонових кислот і фенолокислот.
6. Особливості аналізу лікарських речовин, похідних саліцилової кислоти.

Лабораторна робота №4

Тема: *АНАЛІЗ НОВОКАЇНУ*

Мета: Закріпити практичні навички доведення тотожності та кількісного визначення препаратів у лікарських формах титриметричними методами.

Завдання:

1. *Проробіть реакції ідентифікації новокаїну.*

а) 0,1 г препарату розчиняють у 1 мл води. Додають 5 крапель 2 н. розчину нітратної кислоти і 5 крапель розчину аргентум нітрату. Вміст пробірки розділяють на 2 частини і в одну з них додають розчин амоній гідроксиду;

б) 0,1 г препарату розчиняють у 3 мл води, додають 6 крапель натрій гідроксиду, добре перемішують;

в) 0,1 г препарату розчиняють у 1 мл води, додають 3 краплі 2 н. розчину хлороводневої кислоти, 3 краплі розчину натрій нітриту і перемішують. Кілька крапель отриманого розчину додають до 1 мл лужного розчину β-нафтолу;

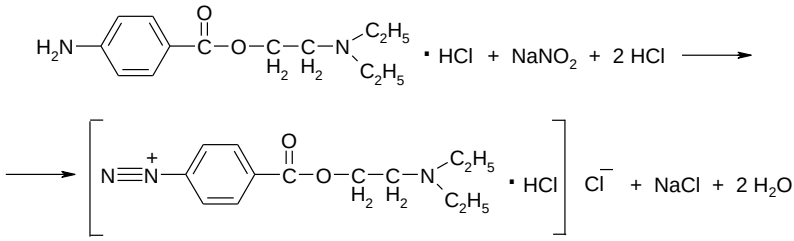
г) 0,05 г препарату розчиняють у 2 мл води, додають 3 краплі 2 н. розчину сульфатної кислоти і 3 краплі розчину калій перманганату.

Напишіть рівняння хімічних реакцій і спостереження.

2. *Проведіть кількісне визначення вмісту новокаїну:*

А. За допомогою нітритометричного методу.

В основі визначення лежить реакція:



Методика. Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) розчиняють у суміші 10 мл води та 10 мл розведеної хлороводневої кислоти і додають воду до загального об'єму 80 мл. До одержаного розчину додають 1 г калій броміду, 8 крапель тропеоліну-00, 1 краплю розчину метиленового синього і за постійного перемішування титрують 0,1 моль/л розчином натрій нітриту, добавляючи його спочатку зі швидкістю 2 мл за 1 хв, а в кінці титрування (за 0,5 мл до еквівалентної кількості) – по 0,05 мл щохвилини. Точку еквівалентності визначають за допомогою внутрішнього індикатору тропеоліну-00 в суміші з метиленовим синім. Титрування проводять за температури не вище 18-20°С. Перехід забарвлення від червоно-фіолетового до блакитного.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Е = М.м.; 1 мл розчину натрій нітриту 0,1 моль/л відповідає 0,02728 г новокаїну, якого в субстанції повинно бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту новокаїну (%) проводять за формулою:

$$X = \frac{(V_Д - V_К) \cdot K \cdot T \cdot 100}{0{,}3},$$

де $V_д$ –об'єм натрій нітриту витрачений на досліджуваний розчин, мл;

$V_к$ – об'єм натрій нітриту витрачений на контрольний дослід, мл;

К – коефіцієнт поправки розчину натрій нітриту 0,1 моль/л,

Т – титр розчину натрій нітриту 0.1 моль/л за новокаїном, г/мл.

Б. Методика. 0,1 г препарату переносять у конічну колбу через лійку, зливши в колбу 5 мл спирту, і перемішують до повного розчинення новокаїну, додають 5 крапель індикатору фенолфталеїну і титрують до рожевого забарвлення 0,1 н. розчином натрій гідроксиду.

Назвіть метод кількісного визначення. Напишіть рівняння хімічної реакції, зробіть розрахунок.

Порівняйте отримані результати і зробіть висновок про недоліки і переваги обох методів. Який метод ви рекомендуєте для кількісного визначення новокаїну?

Контрольні питання

1. Суть титриметричних методів. Методи прямого, зворотного і непрямого титрування. Визначення титру титранту за речовиною, що визначається.
2. Нітритометрія. Кислотно-основне титрування у водних і неводних середовищах.
3. Амінокислоти ароматичного ряду та їх похідні. Загальна характеристика.
4. Препарати, похідні *n*-амінобензойної кислоти. Анестезин, дикаїн, новокаїн. Фармакологічні властивості новокаїну.
5. Методи синтезу новокаїну. Доведення тотожності новокаїну.
6. Методи кількісного аналізу новокаїну. Зберігання та застосування новокаїну.

Лабораторна робота № 5

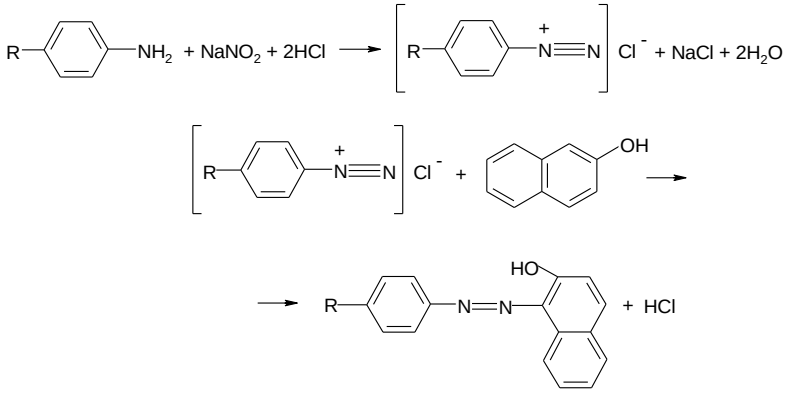
Тема: АНАЛІЗ СТРЕПТОЦИДУ

Мета: Закріпити практичні навички ідентифікації та кількісного визначення препаратів нітритометричним методом.

Завдання:

1. *Проробіть реакції ідентифікації.*

а) 0,05 г стрептоциду розчиняють у 1 мл розведеної хлоридної кислоти охолодженої у льоді, додають 2 мл 1%-вого розчину натрій нітриту і збовтують. Одержаний розчин приливають до 1 мл лужного розчину β-нафтолу, що містить 0,5г натрій ацетату. З'являється вишнево-червоне забарвлення або утворюється оранжево-червоний осад:

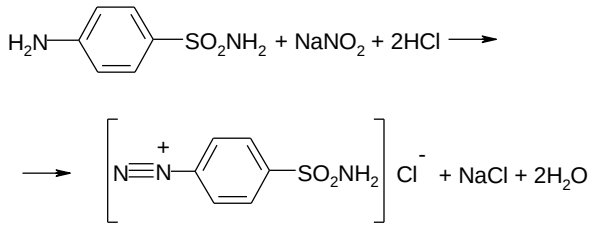


б) Нагрівають 0,1 г стрептоциду в сухій пробірці на полум'ї пальника. Утворюється плав синьо-фіолетового кольору і відчувається запах амоніаку (відмінність від інших сульфаніламідних препаратів).

2. *Проведіть кількісне визначення стрептоциду.*

Методика. 0,25 г препарату (точна маса) розчиняють у 10 мл води і 10 мл розведеної хлоридної кислоти. Прили-

вають води до загального об'єму 80 мл, додають 1 г калій броміду, як індикатор використовують тропеолін-00 (5 крапель) у суміші з метиленовим синім (2 краплі), і при постійному перемішуванні титрують 0,1 н. розчином натрій нітриту, додаючи його спочатку зі швидкістю 2 мл у 1 хв, а в точці титрування (за 0,5 мл до еквівалентної кількості) по 0,05 мл через 1 хв. Визначення проводять за температури не вище 18-20˚С. Титрують до переходу забарвлення від червоно-фіолетового до блакитного:



Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 н. розчину нітриту натрію відповідає 0,01722 г $C_6H_8N_2O_2S$, якого у препараті повинно бути не менше 99,0%.

Кількість стрептоциду (%) у препараті визначають за формулою:

$$X = \frac{(V_д - V_к) \cdot K \cdot T \cdot 100}{0{,}25},$$

де $V_д$ – об'єм розчину натрій нітриту, витрачений на досліджуваний розчин, мл;

$V_к$ – об'єм розчину натрій нітриту, витрачений на контрольний дослід, мл;

Т – титр 0,1 моль/л розчину натрій нітриту за стрептоцидом (0,01722 г/мл);

К – коефіцієнт поправки 0,1 моль/л розчину натрій нітриту;

m – маса наважки, г.

Контрольні питання

1. Суть титриметричних методів. Методи прямого, зворотного і непрямого титрування. Визначення титру титранту за речовиною, що визначається.
2. Нітритометрія. Кислотно-основне титрування у водних і неводних середовищах.
3. Зв'язок між будовою та дією сульфаніламідних лікарських засобів.
4. Фізичні властивості сульфаніламідних препаратів.
5. Загальні реакції ідентифікації сульфаніламідних лікарських засобів.
6. Специфічні реакції ідентифікації сульфаніламідних лікарських засобів.

Лабораторна робота № 6

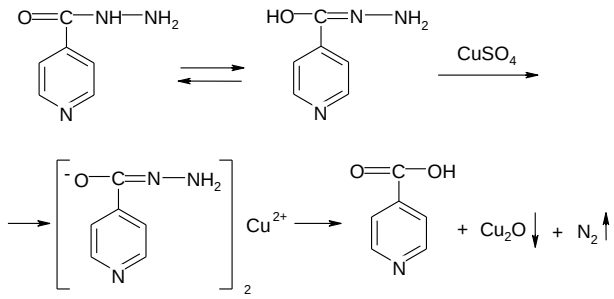
Тема: АНАЛІЗ ІЗОНІАЗИДУ

Мета: Закріпити практичні навички ідентифікації та кількісного визначення препаратів йодометричним методом.

Завдання:

1. *Проробіть реакції ідентифікації.*

а) Розчиняють 0,1 г препарату в 5 мл води і додають 4 – 5 крапель розчину купрум сульфату, утворюється блакитний осад, при струшуванні розчин забарвлюється в блакитний колір. При нагріванні розчин і осад стають світло-зеленого, а потім жовто-зеленого кольору і виділяються бульбашки газу:



б) До 0,01 г препарату додають 0,05 г 2,4-динітрохлоробензену, 3 мл етанолу і кип'ятять 1-1,5 хв. Після охолодження додають 2 краплі розчину натрій гідроксиду. З'являється буро-червоне забарвлення, яке швидко переходить у червонувато-коричневе.

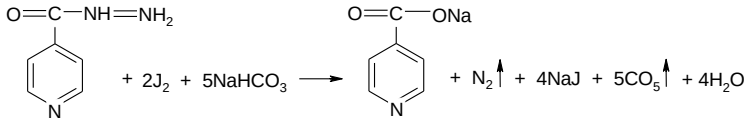
Напишіть рівняння хімічної реакції.

в) Розчиняють 0,01 г препарату в 2 мл води і додають 1 мл амоніачного розчину аргентум нітрату. З'являється жовтуватий осад, який при нагріванні на водяній бані темніє і на стінках утворюється "срібне дзеркало".

Напишіть рівняння хімічної реакції.

2. *Проведіть кількісне визначення ізоніазиду.*

0,1 г препарату (точна маса) поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл з притертою пробкою, розчиняють у 100 мл води, добавляють 2 г натрій гідрокарбонату, 50 мл 0,1 н. розчину йоду і залишають на 30 хв за 38 – 40ºС у темному місці. Після цього ставлять на 10 хв у баню з льодом і потім додають невеликими порціями 20 мл суміші одного об'єму концентрованої хлоридної кислоти із двома об'ємами води (за охолодження розчину). Титрують 0,1 н. розчином натрій тіосульфату (індикатор крохмаль):



Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 н. розчину йоду відповідає 0,003428 г ізоніазиду, якого у препараті повинно бути не менше 98,0%.

Кількість ізоніазиду (%) в препараті розраховують за формулою:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m},$$

де V_1 – об'єм 0,1 н. розчину йоду, мл;

V_2 – об'єм натрій тіосульфату витрачений на титрування в досліді з наважкою, мл;

Т – титр розчину натрій тіосульфату 0,1 моль/л за ізоніазидом (0,003428 г/мл);

К – коефіцієнт поправки розчину натрій тіосульфату 0,1 моль/л;

m – маса наважки, г.

Контрольні питання

1. Методи окиснення-відновлення у фармацевтичному аналізі.
2. Особливості йодометричного методу аналізу. Пряма та зворотна йодометрія.
3. Препарати, похідні ізонікотинової кислоти. Ізоніазид, фтивазид, метазид. Фізичні властивості.
4. Методи синтезу ізоніазиду, фтивазиду, метазиду. Доведення тотожності.
5. Кількісне визначення похідних ізонікотинової кислоти.
6. Зберігання та застосування ізоніазиду, фтивазиду, метазиду.

ЗМІСТ

Програма з курсу „Фармацевтична хімія……. 3
Рекомендована література…….. 9
Тематичний план лекцій……..……... 10
План лабораторних занять…….. 12
Контрольні запитання та завдання до модулів..... 13
Зразки тестових завдань..... 27
Завдання для самостійної роботи..... 37
Критерії оцінювання……..... 38
Титриметричні методи аналізу…….…….. 41
Рефрактометрія……..…….. 68
Спектрофотометрія…….……. 72
Методики аналізу лікарських препаратів…….. 82

Навчально-методичне видання

Основи фармацевтичної хімії

Методичний посібник

Укладачі: Лявинець Олександр Семенович,
Скрипська Ольга Василівна,
Андрійчук Юлія Мирославівна

Літературний редактор Крамар В.В.