

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**А.М. ИВАНОВСКАЯ,
А.В. ВОРОНИН, А.Н. СЕРЯКОВА**

Количественный анализ лекарственных средств органической природы

**Учебно-методическое пособие для студентов
фармацевтического факультета**

Самара 2018

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА ХИМИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

**А.М. ИВАНОВСКАЯ,
А.В. ВОРОНИН, А.Н. СЕРЯКОВА**

Количественный анализ лекарственных средств органической природы

Учебно-методическое пособие для студентов
фармацевтического факультета

Утверждено

*Центральным
координационным
методическим советом
Самарского государственного
медицинского университета
(протокол №1 от 03.10.2018 г.)*

Самара 2018

УДК 615.3+547.2/.9+615.07(075.8)

ББК 52.821.73

И 22

Количественный анализ лекарственных средств органической природы: Учебно-методическое пособие для студентов фармацевтического факультета // *А.М. Ивановская, А.В. Воронин, А.Н. Серякова*; Самара: Издательство «ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ», 2018. – 88 с.

В учебно-методическом пособии рассматриваются основные функциональные группы и реакционноспособные структурные фрагменты, на аналитических возможностях которых основываются методы количественного определения лекарственных веществ.

Цель методического пособия – систематизировать накопленные студентами знания по функциональному анализу органических соединений и раскрыть возможность прогнозирования количественного анализа лекарственных веществ органической природы.

Учебно-методическое пособие предназначено для самостоятельной работы студентов 3-5 курсов фармацевтических институтов и факультетов медицинских вузов, изучающих методы фармацевтического анализа. Она также будет полезна для провизоров-ординаторов и практических работников, занимающихся контролем качества лекарственных средств.

Рецензенты: Аввакумова Н.П. – зав. кафедрой общей бионеорганической и биоорганической химии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, профессор, доктор биологических наук.

Первушкин С.В. – зав. кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, профессор, доктор фармацевтических наук.

© ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 2018

© А.М. Ивановская, А.В. Воронин, А.Н. Серякова, 2018

Содержание

Введение.....	6
Часть I. Количественное определение по функциональным группам	Ошибка! Закладка не определена.
1. Гидроксильная группа	Ошибка! Закладка не определена.
2. Енольный гидроксил.....	Ошибка! Закладка не определена.
3. Альдегидная группа	Ошибка! Закладка не определена.
4. Кетонная группа.....	Ошибка! Закладка не определена.
5. Карбоксильная группа	Ошибка! Закладка не определена.
6. Соли карбоновых кислот	Ошибка! Закладка не определена.
7. Сложноэфирная группа	Ошибка! Закладка не определена.
8. α -Аминокислотная кислота ..	Ошибка! Закладка не определена.
9. Лактонная группа	Ошибка! Закладка не определена.
10. Аминогруппа алифатическая первичная ...	Ошибка! Закладка не определена.
11. Аминогруппа ароматическая первичная ...	Ошибка! Закладка не определена.
12. Аминогруппа вторичная	Ошибка! Закладка не определена.
13. Третичный атом азота.....	Ошибка! Закладка не определена.
14. Соли органических оснований.....	Ошибка! Закладка не определена.
15. Нитрогруппа ароматическая	Ошибка! Закладка не определена.
16. Амидная группа и замещенная амидная (имидная) группа	Ошибка! Закладка не определена.
17. Лактамная группа.....	Ошибка! Закладка не определена.
18. Циклические уреиды.....	Ошибка! Закладка не определена.
19. Уретановая группа	Ошибка! Закладка не определена.
20. Гидразинная и гидразидная группы	Ошибка! Закладка не определена.

21. Сульфгидрильная группа.....**Ошибка! Закладка не определена.**

22. Сульфамидная группа замещенная.....**Ошибка! Закладка не определена.**

23. Аминометилен-сульфонатная группа.....**Ошибка! Закладка не определена.**

24. Галоген-углеродная функция**Ошибка! Закладка не определена.**

25. Ковалентно связанная сера...**Ошибка! Закладка не определена.**

Часть II. Количественное определение по структурным
реакционноспособным фрагментам**Ошибка! Закладка не определена.**

26. Ненасыщенные углерод–углеродные связи ...**Ошибка! Закладка не определена.**

27. Ароматический радикал**Ошибка! Закладка не определена.**

Рекомендуемая литература**Ошибка! Закладка не определена.**

Введение

Учебно-методическое пособие «Количественный анализ лекарственных средств органической природы» для студентов III-V курсов фармацевтического факультета составлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 219 от 27 марта 2018 г., по специальности 33.05.01 – «Фармация». Изучение материалов пособия направлено на формирование у студентов общепрофессиональной компетенции ОПК-1: способность использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов.

Актуальность темы

Учебно-методическое пособие предназначено для самостоятельной работы студентов фармацевтических институтов и факультетов медицинских вузов, изучающих методы фармацевтического анализа. Она также будет полезна для провизоров-ординаторов и практических работников, занимающихся контролем качества лекарственных средств.

Цель данного пособия – систематизировать накопленные студентами знания по функциональному анализу органических соединений и раскрыть возможность прогнозирования количественного анализа лекарственных веществ органической природы.

Фармацевтический анализ лекарственных средств (ЛС) включает в себя оценку качества по множеству показателей, в т. ч. по важнейшему из них - количественному содержанию действующих веществ.

Методики количественного анализа лекарственных средств, основанные на использовании химических методов анализа, включены в фармакопейные статьи на ЛС. Наиболее широко

применяют титриметрические методы: осадительные, кислотно-основные, окислительно-восстановительные и т. д. Применение этих методов основано на особенностях химических свойств лекарственных веществ.

Лекарственные средства органического происхождения составляют большую часть фармацевтических препаратов. В отличие от неорганических, большинство органических соединений не являются электролитами, поэтому для их анализа обычно не могут быть применены реакции ионного типа, протекающие мгновенно. Реакции же органических веществ, как правило, идут медленно, что заставляет зачастую использовать вариант обратного титрования. Характерной особенностью органических соединений является наличие в их молекуле определенных функциональных групп и реакционноспособных структурных фрагментов, химическим «поведением» которых и определяется выбор метода количественного определения.

Функциональная группа – это комбинация атомов, имеющая характерные химические свойства и являющаяся критерием его отнесения к тому или иному классу органических соединений.

Структурный реакционноспособный фрагмент – это часть молекулы лекарственного вещества, которая взаимодействует с реагентом с заметным аналитическим эффектом или количественно (например, анионы органических кислот, фенильный радикал, кратные связи и т.д.).

Изучив материал учебно-методического пособия студент должен

Знать:

- номенклатуру функциональных групп;
- теоретические основы методов химического анализа;
- особенности анализа веществ органической природы;

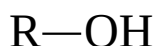
- методологические подходы к количественному анализу ЛС с позиции наличия в молекуле функциональных групп и реакционноспособных структурных фрагментов;
- варианты реализации методов количественного анализа, возможности использования их в различных химических ситуациях, границы применимости каждого из них, особенности, достоинства, недостатки;
- принципы составления схемы количественного определения ЛС.

Уметь:

- идентифицировать функциональные группы в структуре веществ органического строения;
- использовать аналитические возможности функциональных групп и реакционноспособных структурных фрагментов молекулы ЛС для прогнозирования методов количественного анализа;
- составлять схему количественного анализа с использованием различных химических методов;
- рассчитывать границы основных параметров методики: величину навески, расход титрованного раствора, выбор индикатора, экстрагента и т. д.

Часть I. Количественное определение по функциональным группам

1. Гидроксильная группа



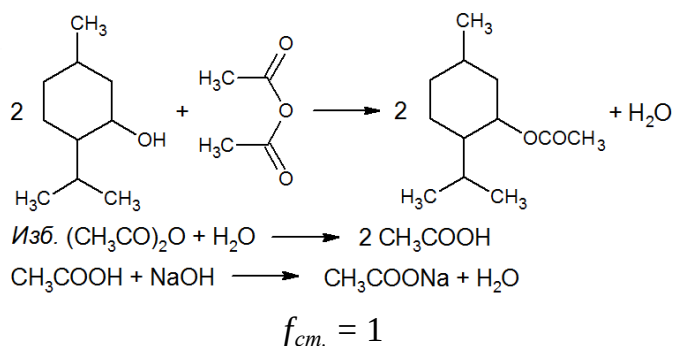
1.1. Алкалиметрия (после предварительной этерификации)

1.1.1. Спиртовая группа

Способность гидроксильных групп образовывать сложные эфиры дает возможность использовать метод алкалиметрии.

На примере ментола.

Уксусный ангидрид реагирует с ментолом с образованием сложного эфира – ментола ацетата. Избыток уксусного ангидрида после ацетилирования разлагается водой с образованием уксусной кислоты, которую определяют алкалиметрически.



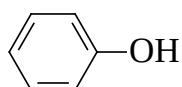
Для метода: $f_{cm.} \text{ вещества} = 1/n$ (где n – количество гидроксильных групп в молекуле вещества).

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с обратным холодильником, прибавляют 10,0 мл 12% раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине. Нагревают в течение 2 час на песчаной бане с обратным холодильником при слабом кипении жидкости. Затем прибавляют через холодильник 25 мл воды и после охлаждения титруют образовавшуюся уксусную кислоту

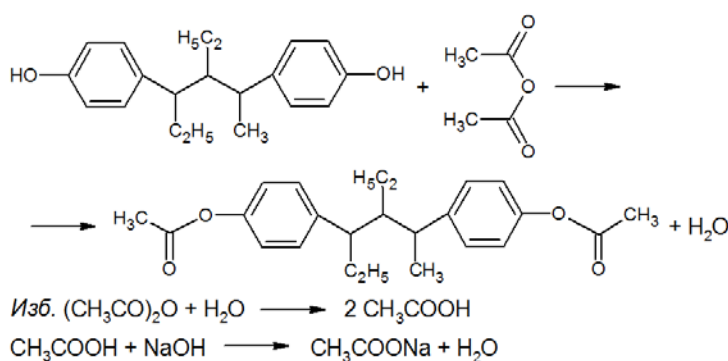
0,5 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,05 мл 1% раствора фенолфталеина). Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 78,14 мг препарата.

1.1.2. Фенольный гидроксил



На примере октэстрола.



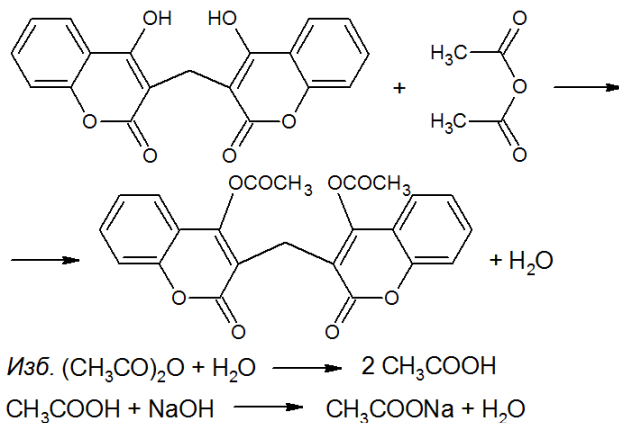
$$f_{\text{см.}} = 1/2$$

Для метода: $f_{\text{см. вещества}} = 1/n$ (где n – количество гидроксильных групп в молекуле вещества).

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу, прибавляют 5,0 мл 12% раствора уксусного ангидрида в пиридине, присоединяют колбу к обратному холодильнику и нагревают в течение 2 часов на кипящей водяной бане. Раствор охлаждают, прибавляют через холодильник 25 мл воды и через 10-15 мин титруют при энергичном перемешивании 0,5 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,05 мл 1% раствора фенолфталеина). Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 74,61 мг препарата.

На примере дикумарола (дикумарина).



$$f_{\text{см.}} = 1/2$$

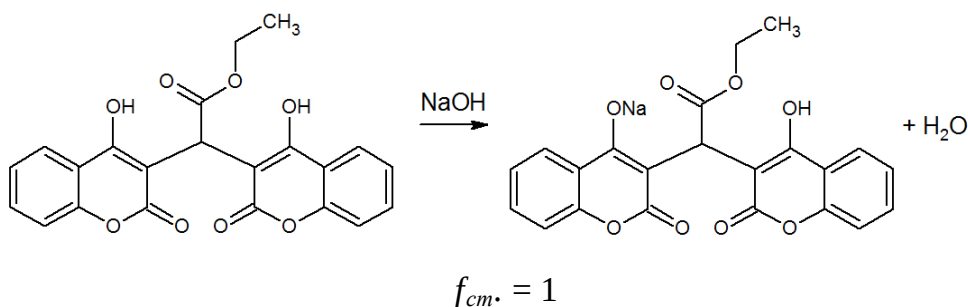
Методику анализа см. на примере октэстрола (1.1.2.).

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 84,08 мг препарата.

1.2. Алкалиметрия (вариант прямого титрования)

Фенольный гидроксил проявляет большую кислотность, чем спиртовый, что дает возможность использовать непосредственное титрование щелочью.

На примере этилбискумацетата (неодикумарина).



Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по индикаторной смеси (0,3 мл смеси 0,1% раствора метилового оранжевого и 0,15% раствора

метиленового синего (2:1)), прибавляют 20 мл воды, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Параллельно проводят контрольный опыт.

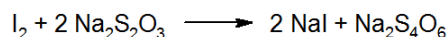
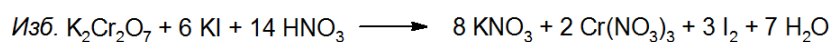
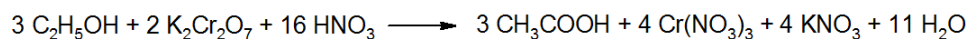
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,84 мг препарата.

1.3. Методы редоксиметрии: дихроматоометрия, цериметрия (в основе методов реакция окисления гидроксильной группы)

1.3.1. Дихроматоометрия (вариант обратного титрования) для спиртового гидроксила

Спирты в зависимости от выбора реагента окисляются до альдегидов или карбоновых кислот.

На примере этанола (спирта этилового).



$$f_{\text{см. (по K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7)} = 3/2$$

$$f_{\text{см. (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/4$$

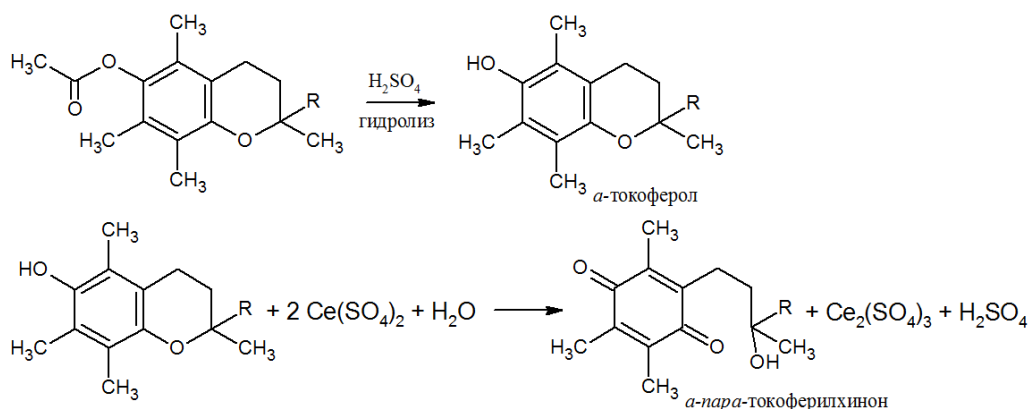
В колбу с притертой пробкой вместимостью 300-500 мл помещают 25,0 мл 0,0167 М раствора калия дихромата, 25 мл азотной кислоты концентрированной и охлаждают в ледяной воде. К охлажденной смеси прибавляют 1,0 мл препарата и оставляют на 5 минут, периодически перемешивая. Затем добавляют 100 мл воды, 5 мл 10% раствора калия йодида, оставляют на 5 минут в темном месте и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия дихромата соответствует 1,151 мг спирта этилового.

1.3.2. Цериметрия (вариант прямого титрования) для фенольного гидроксила

Фенол и его гомологи (в особенности – содержащие электронодонорные группировки) легко окисляются до хинонов.

На примере токоферола ацетата (витамина Е).



$$f_{cm.} = 1/2$$

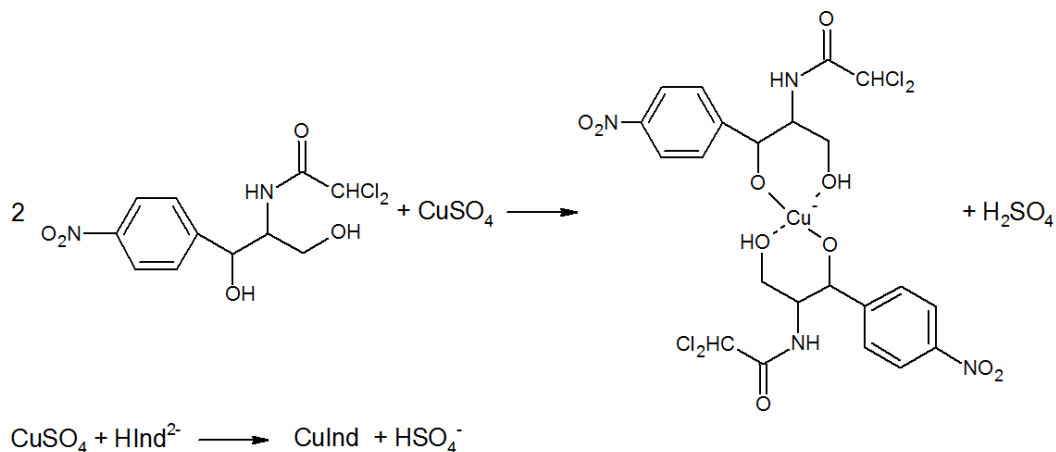
Около 0,07 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл спирта 96%, добавляют 15 мл раствора серной кислоты в абсолютном спирте, кипятят 2 часа на водяной бане в колбе с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 10 мл воды и титруют 0,01 М раствором церия (IV) сульфата до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 1 мл 0,4% раствора дифениламина). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора церия (IV) сульфата соответствует 2,364 мг препарата.

1.4. Куприметрия (вариант прямого титрования)

Метод основан на свойстве спиртов образовывать устойчивые комплексные соединения с меди сульфатом в щелочной среде.

На примере хлорамфеникола (левомицетина).

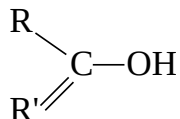


$$f_{cm.} = 2$$

Около 0,6 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 2-3 капли 10% раствора натрия гидроксида, несколько крупинок сухой мурексидной смеси (мурексид – натрия хлорид 1:100) и титруют 0,1 М раствором меди (II) сульфата до перехода окраски от фиолетовой до кирпично-красной.

1 мл 0,1 М раствора меди (II) сульфата соответствует 64,63 мг препарата.

2. Енольный гидроксил

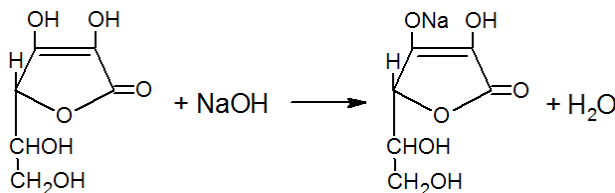


2.1. Алкалиметрия (в основе метода реакция нейтрализации)

Енольный гидроксил проявляет большую кислотность, чем спиртовый, что дает возможность использовать непосредственное титрование щелочью.

На примере аскорбиновой кислоты.

Реакция основана на наличии в молекуле аскорбиновой кислоты двух енольных гидроксильных групп. В разбавленных растворах щелочей она ведет себя как одноосновная кислота. Разрыва лактонного цикла в этих условиях не происходит, а образуется нейтральная растворимая монозамещенная соль.



$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15-20 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розовой окраски (индикатор – 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина).

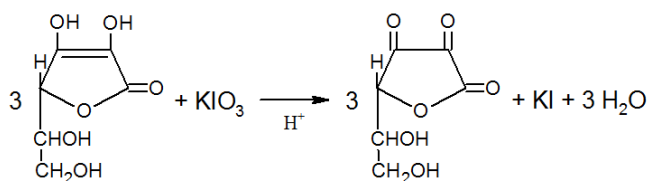
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 17,61 мг аскорбиновой кислоты.

2.2. Методы редоксиметрии: йодометрия, йодатометрия, цериметрия, йодхлорметрия, броматометрия (в основе методов реакция окисления енольного гидроксила (до хинонов))

На примере аскорбиновой кислоты.

Аскорбиновая кислота окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты.

2.2.1. Йодатометрия (вариант прямого титрования)

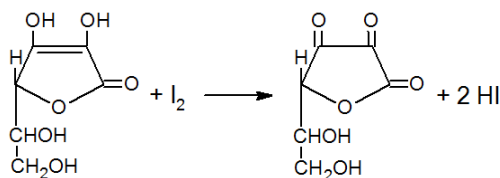


$$f_{\text{см.}} = 3$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл приготовленного раствора прибавляют 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл 1% раствора крахмала и 1 мл 2% раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления стойкого слабо синего окрашивания.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 88,06 мг аскорбиновой кислоты.

2.2.2. Йодометрия (вариант прямого титрования)

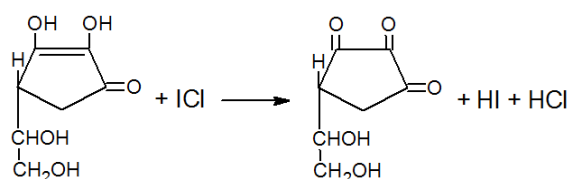


$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20-30 мл воды и титруют 0,05 М раствором йода до появления синей окраски (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 88,06 мг аскорбиновой кислоты.

2.2.3. Йодхлорметрия (вариант прямого титрования)



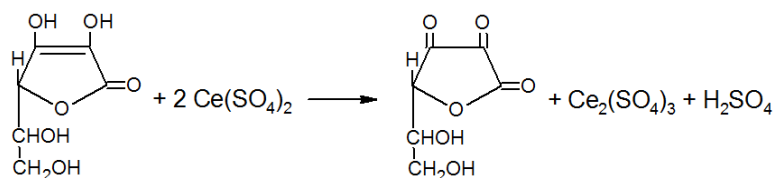
$$f_{\text{см.}} = 1$$

В точке эквивалентности избыточная капля титранта взаимодействует с йодоводородной кислотой: $\text{ICl} + \text{HI} \rightarrow \text{I}_2 + \text{HCl}$. Образующейся в процессе реакции йод дает синее окрашивание с крахмалом.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20-30 мл воды, прибавляют 2 мл 1% раствора крахмала и титруют 0,05 М раствором йодмоноклорида до появления стойкой синей окраски.

1 мл 0,05 М раствора йодмоноклорида соответствует 88,06 мг кислоты аскорбиновой.

2.2.4. Цериметрия (вариант прямого титрования)



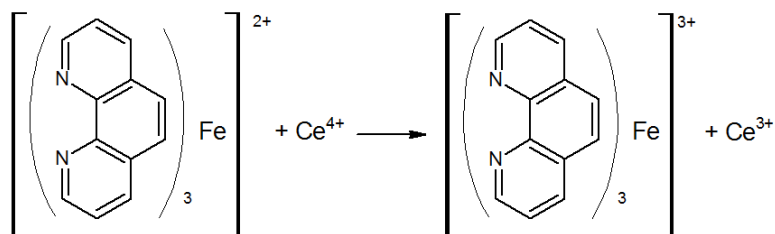
$$f_{\text{см.}} = 1/2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл серной кислоты разведенной 16%, прибавляют 0,05 мл 0,15%

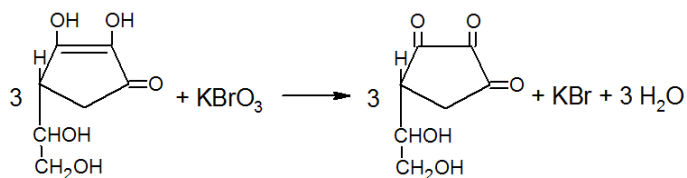
раствора о-фенантролина (ферроина) и титруют 0,1 М раствором церия (IV) сульфата до появления зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора церия (IV) сульфата соответствует 88,06 мг аскорбиновой кислоты.

Индикатор - комплексное соединение железа (II) с о-фенантролином. В точке эквивалентности избыточная капля титранта взаимодействует с индикатором, при этом красная окраска комплекса переходит в голубую, но т.к. титрант имеет желтое окрашивание, происходит наложение цветов и образуется зеленое окрашивание.



2.2.5. Броматометрия (вариант прямого титрования)

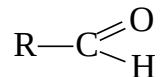


$$f_{\text{cm.}} = 3$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, 5 мл 10% раствора калия бромиды, 0,5 мл 0,1% раствора метилового оранжевого и титруют 0,0167 М раствором калия бромата до обесцвечивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 88,06 мг аскорбиновой кислоты.

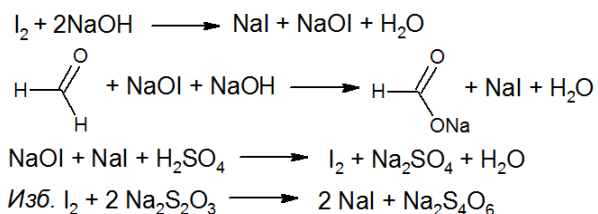
3. Альдегидная группа



Методы редоксиметрии: йодометрия, цериметрия и др. (в основе методов окисление альдегидной группы до карбоксильной).

На примере раствора формальдегида.

3.1 Йодометрия (вариант обратного титрования, сильнощелочная среда)



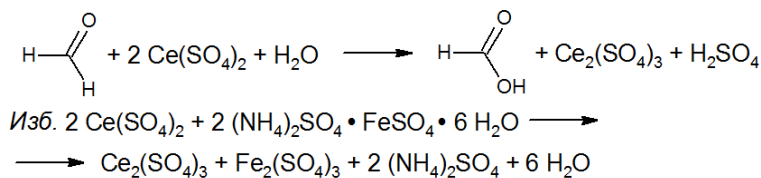
$$f_{\text{см. (по I}_2)} = 1$$

$$f_{\text{см. (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/2$$

Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки и перемешивают. К 5,0 мл полученного раствора в колбе с притертой пробкой прибавляют 20,0 мл 0,05 М раствора йода и 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 минут. Затем прибавляют 11 мл 0,5 М раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до полного обесцвечивания (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 15,01 мг препарата.

3.2. Цериметрия (вариант обратного титрования)



$$f_{\text{см.}} (\text{по } \text{Ce}(\text{SO}_4)_2) = 1/2$$

$$f_{\text{см.}} (\text{по } (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{FeSO}_4 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}) = 1/2$$

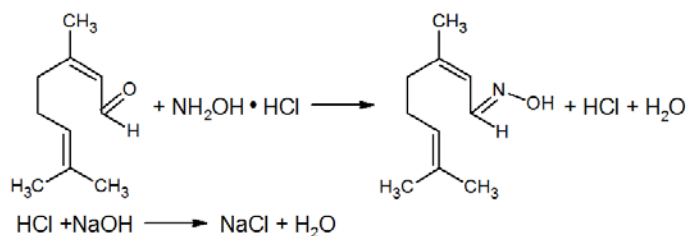
Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки и перемешивают. К 5,0 мл полученного раствора в колбе с притертой пробкой прибавляют 30 мл кислоты серной разведенной 16%, 20,0 мл 0,1 М раствора церия (IV) сульфата, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 минут. Затем прибавляют 1 мл 0,4% раствора дифениламина и титруют свежеприготовленным 0,1 М раствором соли Мора до перехода окраски из темно-синей в зеленую.

1 мл 0,1 М раствора церия (IV) сульфата соответствует 15,01 мг препарата.

3.3. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования)

На свойстве альдегидов образовывать с гидроксиламина гидрохлорид оксимы с выделением эквивалентного количества кислоты хлористоводородной основан «**оксимный**» метод.

На примере цитраля.

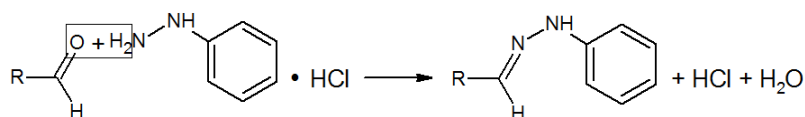


$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл спирта 96%, прибавляют 10 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида, предварительно нейтрализованного по бромтиоловому синему (0,1 мл 0,1% раствора) и нагревают на водяной бане при температуре 70 -75 °С в течение 20 минут. После охлаждения титруют выделившуюся хлористоводородную кислоту 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски от жёлтой к синей с тем же индикатором. Параллельно проводят контрольный опыт.

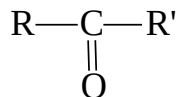
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,22 мг препарата.

Аналогично можно использовать реакции альдегидов с фенилгидразина гидрохлоридом:



Образуются фенилгидразоны и выделяется эквивалентное количество хлористоводородной кислоты, которая титруется щелочью в тех же условиях.

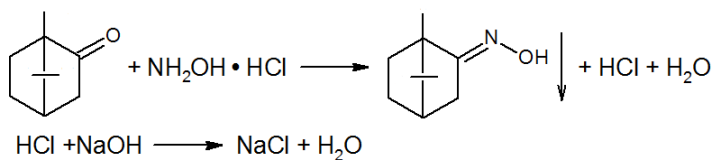
4. Кетонная группа



4.1. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования)

На свойстве кетонов образовывать с гидроксиламина гидрохлорид оксим с выделением эквивалентного количества хлористоводородной кислоты основан «**оксимный**» метод.

На примере камфоры.

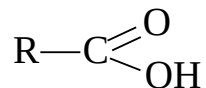


$$f_{cm.} = 1$$

Методика анализа аналогична примеру 3.3.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,22 мг препарата.

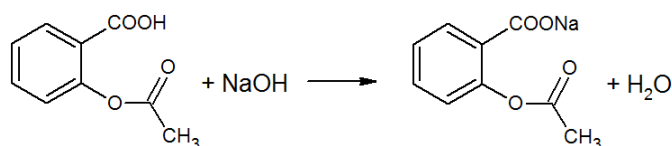
5. Карбоксильная группа



5.1. Алкалиметрия

Карбоксильные группы проявляют сильные кислотные свойства, что дает возможность использовать непосредственное титрование щелочью.

На примере ацетилсалициловой кислоты.



$$f_{\text{см.}} = 1$$

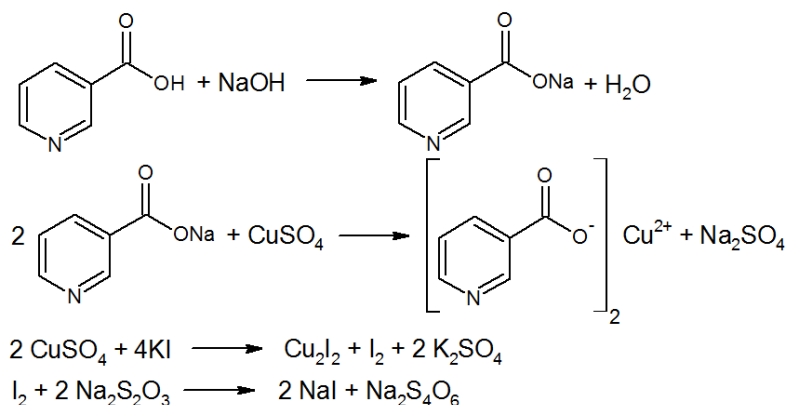
Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (0,3 мл 1% раствора) и охлажденного до 8-10 °С спирта 96%. Раствор титруют с тем же индикатором 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг препарата.

5.2. Методы осаждения: куприметрия, аргентометрия (в основе методов способность карбоксильной группы вступать в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов)

5.2.1. Куприметрия с йодометрическим окончанием (вариант обратного титрования)

На примере никотиновой кислоты.



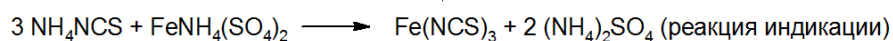
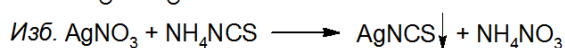
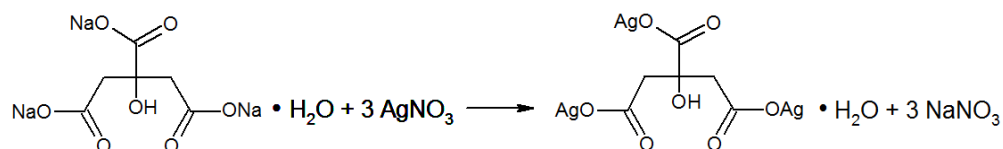
$$f_{\text{см. (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 2$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина и 0,1 М раствор натрия гидроксида до появления розового окрашивания, 10,0 мл 5% раствора меди сульфата и оставляют на 10 минут. После чего доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор фильтруют, отбрасывают первые 25 мл фильтрата. 50,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, 2 г калия йодида и оставляют в темном месте на 10 минут. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,62 мг препарата.

5.2.2. Аргентометрия (вариант обратного титрования)

На примере натрия цитрата.



$$f_{\text{cm.}} = 1/3$$

К 0,2 г испытуемого раствора в мерной колбе емкостью 100 мл прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и 4 мл спирта 96%. Осадку дают отстояться и приливают спирт 96% до метки. Содержимое мерной колбы тщательно смешивают и фильтруют. Первые 20 мл отбрасывают, а в последующие 50 мл фильтрата титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата (индикатор – 2 мл 3% раствора железоаммониевых квасцов).

1 мл 0,1 М серебра нитрата соответствует 8,602 мг препарата, в пересчете на сухое вещество.

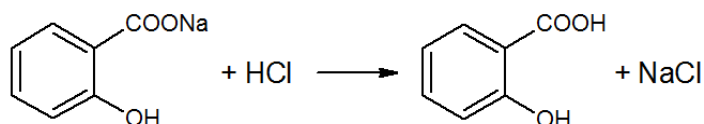
6. Соли карбоновых кислот

Соли, образованные сильными минеральными основаниями и слабыми органическими кислотами, титруют сильной минеральной кислотой, вытесняя слабые кислоты из их солей.

6.1. Ацидиметрия

Определение проводят в присутствии эфира для извлечения образующейся кислоты и предотвращения ее диссоциации.

На примере натрия салицилата.



$$f_{cm.} = 1$$

Около 1,5 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 200-250 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 45 мл эфира, 0,2 мл смеси 0,1% раствора метилового оранжевого и 0,15% раствора метиленового синего (2:1) и титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты до появления сиреневой окраски в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

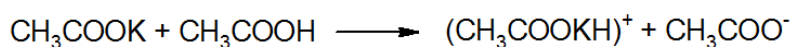
1 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 80,05 мг препарата.

6.2. Ацидиметрия в неводных средах (среда – протогенный растворитель)

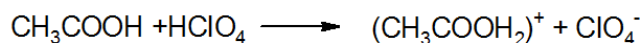
На примере калия ацетата

В основе определения лежат следующие процессы (стадии):

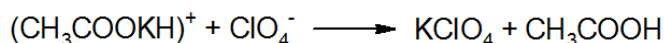
I. Растворение определяемого вещества и его ионизация (протонирование)



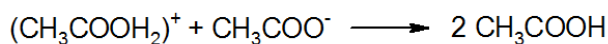
II. Растворение титранта и его ионизация



III. Солеобразование (реакция титрования)



IV. Регенерация растворителя

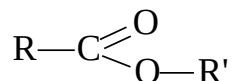


$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной, при необходимости подогревают, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски на зеленовато-желтую, используя в качестве индикатора 0,1 мл 1% раствора кристаллического фиолетового.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 9,815 мг препарата.

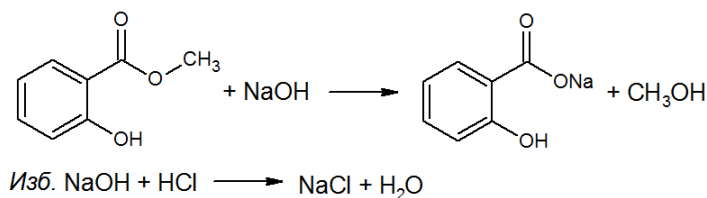
7. Сложноэфирная группа



7.1. Алкалиметрия (вариант обратного титрования)

Метод основан на щелочном гидролизе с избытком титрованного раствора натрия гидроксида, который далее оттитровывают кислотой.

На примере метилсалицилата.

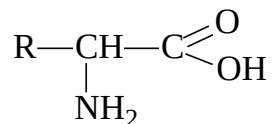


$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25,0 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида и взбалтывают до полного растворения. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10-15 минут. Раствор охлаждают и избыток щелочи оттитровывают 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 76,07 мг препарата.

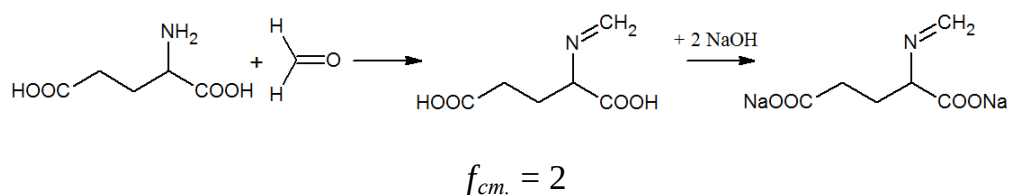
8. α -Аминокарбоновая кислота



8.1. «Формольное» титрование (метод Серенсена)

Аминокислоты являются амфотерными соединениями и в водных растворах образуют внутренние соли. Для связывания аминогруппы добавляют формальдегид, образуется устойчивое метиленовое производное (азометин), усиливаются кислотные свойства аминокислоты.

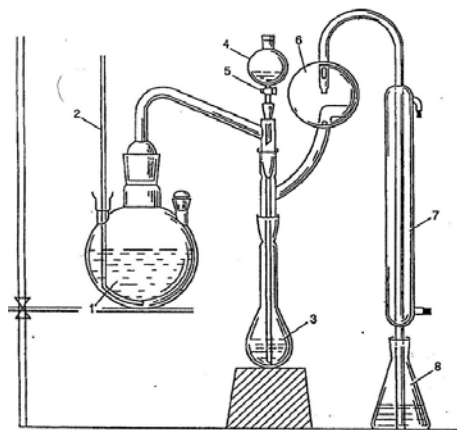
На примере глутаминовой кислоты (титруют как двухосновную кислоту).



Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (0,1 мл 1% раствора) раствора формальдегида, перемешивают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида от бесцветной к розовой окраске (индикатор тот же) Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 7,356 мг препарата.

8.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота



Прибор для определения азота в органических соединениях.

1 – парообразователь;

2 – предохранительная трубка;

3 – реакционная колба из термостойкого стекла с длинным горлом (колба Кьельдаля). При проведении анализа ее устанавливают наклонно, под углом 45°;

4 – воронка для ввода щелочи с зажимом или краном – 5;

6 – брызгоуловитель;

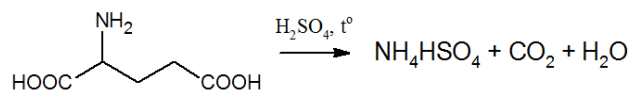
7 – холодильник;

8 – приемник.

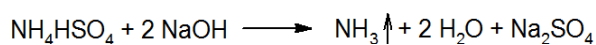
На примере глутаминовой кислоты.

В основе определения лежат следующие процессы (стадии):

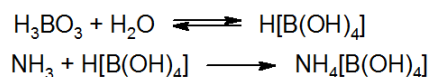
1. Минерализация серной кислотой концентрированной:



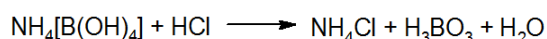
2. Разложение аммония гидросульфата щёлочью до аммиака и отгонка его в приёмник:



3. Взаимодействие аммиака в приёмнике с борной кислотой с образование аммония тетрагидробората:



4. Титрование аммония тетрагидробората 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты:



$$f_{\text{см.}} = 1$$

Для метода: $f_{\text{см. вещества}} = 1/n$ (где n – количество атомов азота в молекуле вещества).

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу Кьельдаля, добавляют 7 мл серной кислоты концентрированной и (для увеличения температуры кипения) 1 г смеси калия сульфата и меди сульфата (10:1). Смесь кипятят до тех пор, пока раствор не станет светло-зеленым. После этого продолжают сжигание (минерализацию) в течение 30 минут. Образуются неорганические соединения: вода, углерода диоксид и аммония гидросульфат.

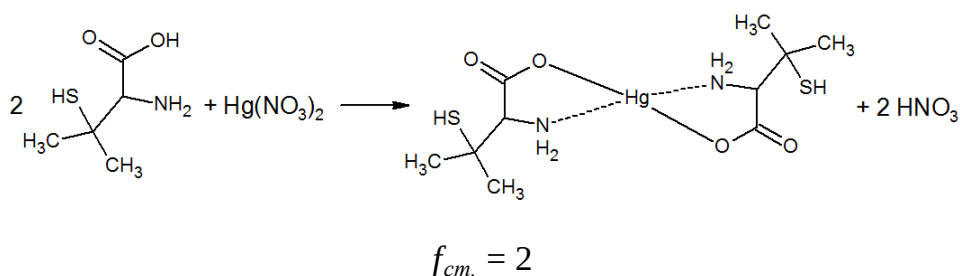
После этого к охлажденной смеси добавляют 20 мл воды, подсоединяют колбу к парообразователю, добавляют избыток 30% раствора натрия гидроксида (для нейтрализации серной кислоты) и пропускают пар. Азот органического соединения после минерализации его серной кислотой переходит в аммония гидросульфат, а после реакции со щелочью в аммиак, который отгоняют с водяным паром в приемник с раствором борной кислоты. Смесь после полного окончания перегонки титруется 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Индикатор – 0,3 мл смеси 0,1% раствора метилового оранжевого и 0,15% раствора метиленового синего 2:1. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 14,71 мг препарата.

8.3. Методы осаждения: меркуриметрия куприметрия (в основе методов реакция образования хелатных комплексов с солями тяжелых металлов)

8.3.1. Меркуриметрия (вариант прямого титрования)

На примере пенициллина (купренила).



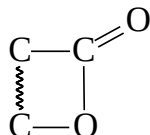
Растворяют около 0,1 г (точная навеска) субстанции в 30 мл воды, добавляют 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 0,2 мл 0,02% раствора дитизона и титруют 0,02 М раствором ртути (II) нитрата.

1 мл раствора 0,02 М раствором ртути (II) нитрата соответствует 5,968 мг препарата.

8.3.2. Куприметрия

Используется реакция с ионами меди (II), сопровождающаяся образованием хелатных комплексов (аналогично п. 8.3.1.). Выделяющиеся при этом ионы водорода нейтрализуют фосфатным или боратным буфером, избыток ионов меди удаляют в виде осадка малорастворимой соли или гидроксида. Затем устанавливают количество меди в образовавшемся комплексе с аминокислотой.

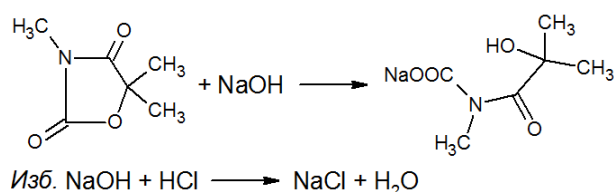
9. Лактонная группа



9.1. Алкалиметрия (вариант обратного титрования)

Метод основан на щелочном гидролизе в присутствии избытка титрованного раствора натрия гидроксида, остаток которого далее оттитровывают кислотой.

На примере триметадиона (триметина).

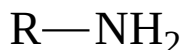


$$f_{cm.} = 1$$

Около 1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (0,05 мл 1% раствора) спирта 96%, прибавляют 25,0 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, перемешивают и через 15 минут титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,2 мл 0,05% раствора тимолового синего). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 71,57 мг препарата.

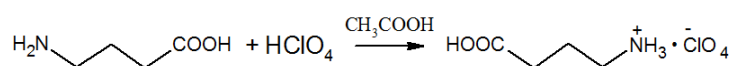
10. Аминогруппа алифатическая первичная



10.1. Ацидиметрия в неводных средах (среда – протогенный растворитель)

Метод основан на способности аминогруппы алифатической первичной проявлять слабые основные свойства. В ходе титрования происходит солеобразование с кислотой (титрантом) в среде протогенного растворителя, усиливающего основные свойства анализируемого вещества. (Роль растворителя см. на примере калия ацетата 6.2.)

На примере гамма-аминомасляной кислоты (аминалаона).



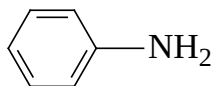
$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют 20 мл уксусной кислоты ледяной, при необходимости подогревают, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски на зеленовато-синюю, используя в качестве индикатора 0,3 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 10,31 мг препарата.

10.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота (см. 8.2.)

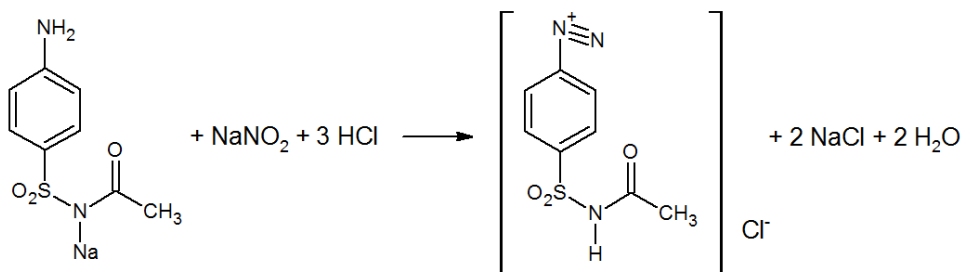
11. Аминогруппа ароматическая первичная



11.1. Нитритометрия

В основе метода реакция диазотирования.

На примере сульфацетамида (сульфацил-натрия)



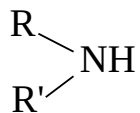
$$f_{cm.} = 1.$$

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%. Прибавляют воду до общего объема 80 мл, 1 г калия бромид и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. В начале титрования прибавляют раствор титранта со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) – 0,05 мл/мин. В случае использования внутренних индикаторов применяют 0,2 мл 0,1 % раствор нейтрального красного.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 25,42 мг препарата.

11.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота (см. 8.2.)

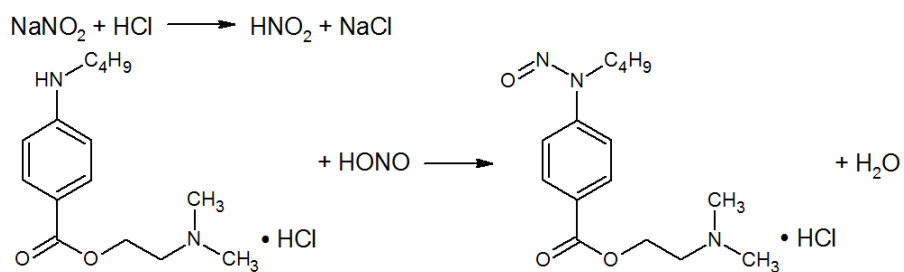
12. Аминогруппа вторичная



12.1 Нитритометрия

В основе метода реакция нитрозирования.

На примере тетракаина гидрохлорида (дикаина).



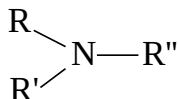
$$f_{\text{см.}} = 1$$

Методику анализа см. на примере сульфацил-натрия (11.1.).

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 30,08 мг препарата.

12.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота (см. 8.2.)

13. Третичный атом азота

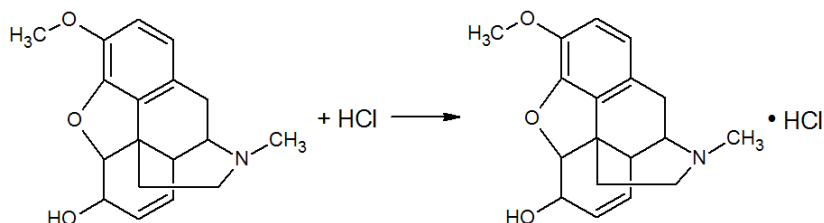


Присутствие третичного атома азота в молекуле обеспечивает наличие основных свойств.

13.1. Ацидиметрия.

На примере кодеина.

В основе метода реакция нейтрализации. Основание кодеина титруют непосредственно раствором кислоты.



$$f_{cm.} = 1$$

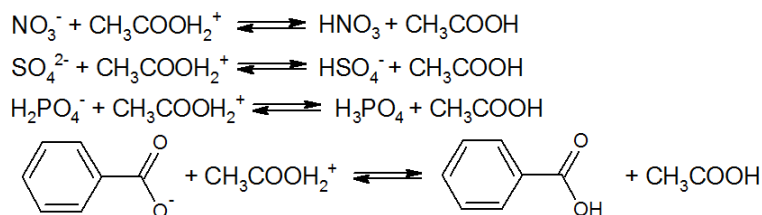
Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют при слабом нагревании в 2 мл спирта 96%, предварительно нейтрализованного по метиловому красному (0,1 мл 0,1% раствора), прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания (индикатор – тот же).

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 29,94 мг препарата, в пересчете на сухое вещество.

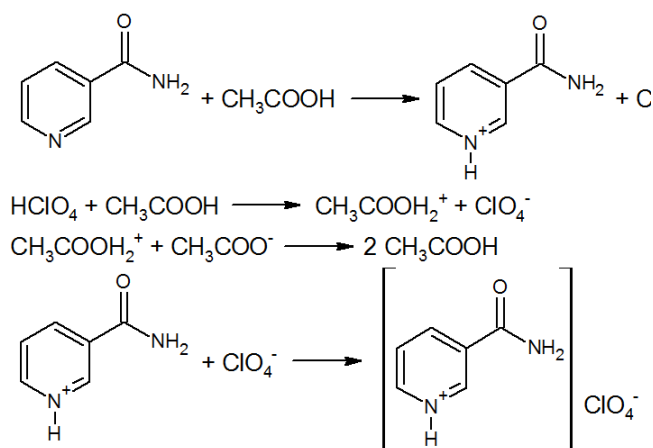
13.2. Ацидиметрия в неводных средах (среда – протогенный растворитель)

Метод основан на солеобразовании слабого основания с титрантом (кислотой) в среде протогенного растворителя, усиливающего основные свойства анализируемого вещества.

Соли слабых оснований (**нитраты, сульфаты, фосфаты, бензоаты**) титруют в уксусной кислоте ледяной раствором хлорной кислоты, поскольку нитрат-, сульфат-, дигидрофосфат-, бензоат-ионы ведут себя как основания по отношению к иону ацетония и могут принимать протоны.



13.2.1. На примере никотинамида.



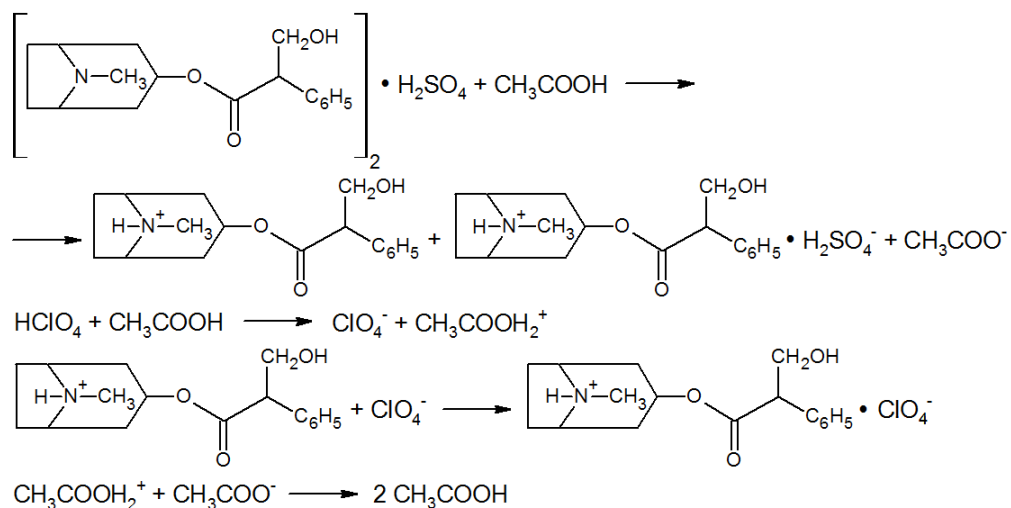
$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, при необходимости подогревают, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски на зеленовато-синюю, используя в качестве индикатора 0,3 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового.

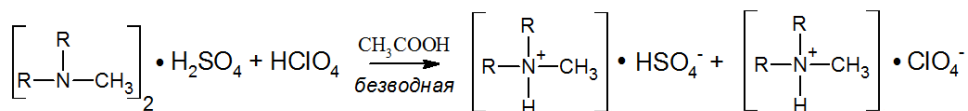
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 12,21 мг препарата.

13.2.2. На примере атропина сульфата.

Особенностью определения солей серной кислоты является образование в процессе титрования двух солей – перхлората и гидросульфата.



Суммарно:



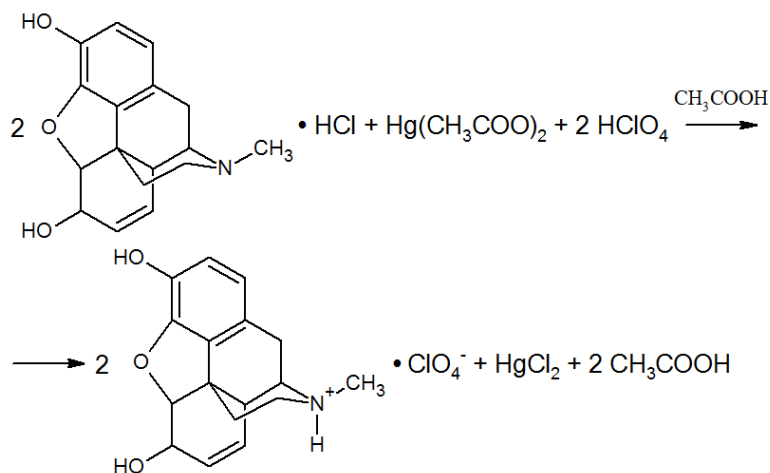
$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции растворяют 10 мл уксусной кислоты ледяной при слабом нагревании на водяной бане. К охлажденному раствору прибавляют 0,2 мл 0,1% раствора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до ясно-зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 67,68 мг препарата (в пересчете на сухое вещество).

13.2.3. На примере морфина гидрохлорида.

Соли галогеноводородных кислот аминов определяют в присутствии уксусного ангидрида или ртути (II) ацетата для связывания галогенид-ионов в труднодиссоциируемое соединение.

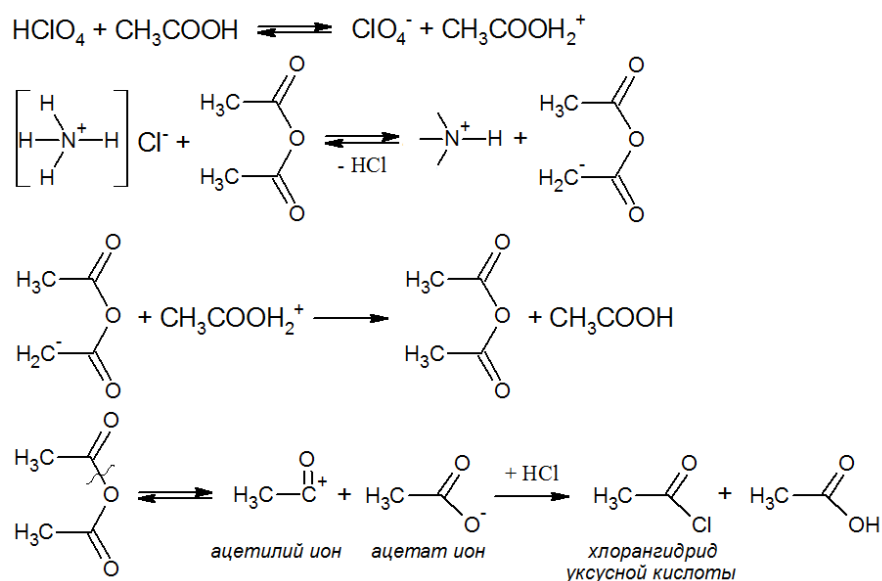


$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл 5% раствора ртути (II) ацетата, предварительно нейтрализованного 0,1 М раствором хлорной кислоты по кристаллическому фиолетовому (0,2 мл 0,1% раствора), прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной и титруют с тем же индикатором 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода фиолетовой окраски в зеленую.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,18 мг препарата (в пересчете на сухое вещество).

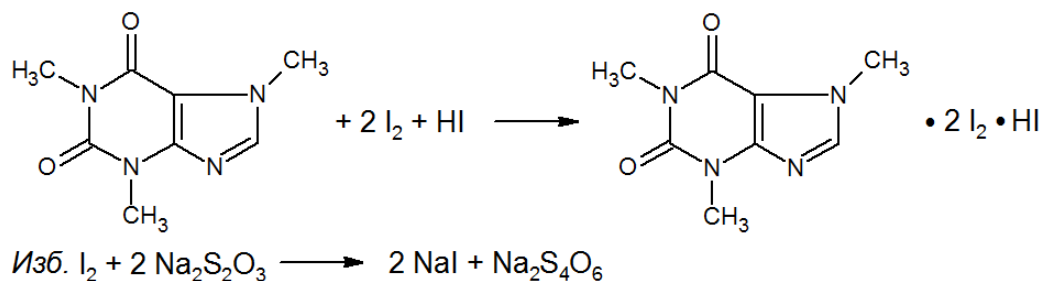
При титровании в среде уксусного ангидрида гидрогалогенидов не требуется прибавления ртути (II) ацетата. Азотсодержащие слабые основания протонируются растворителем, в то время как уксусный ангидрид превращается в анион, который взаимодействует с ионом ацетония.



13.3. Йодометрия (вариант обратного титрования)

В основе метода лежит реакция комплексообразования (образование периодидов аминов с раствором йода в кислой среде).

На примере кофеина.



$$f_{\text{см.}} (\text{по } \text{I}_2) = 1/2$$

$$f_{\text{см.}} (\text{по } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/4$$

Для метода: $f_{\text{см.}} \text{ вещества (по } \text{I}_2) = 1/n$, $f_{\text{см.}} \text{ вещества (по } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/2n$ (где n – количество молекул йода, расходуемое на реакцию комплексообразования).

Примечание [A1]:

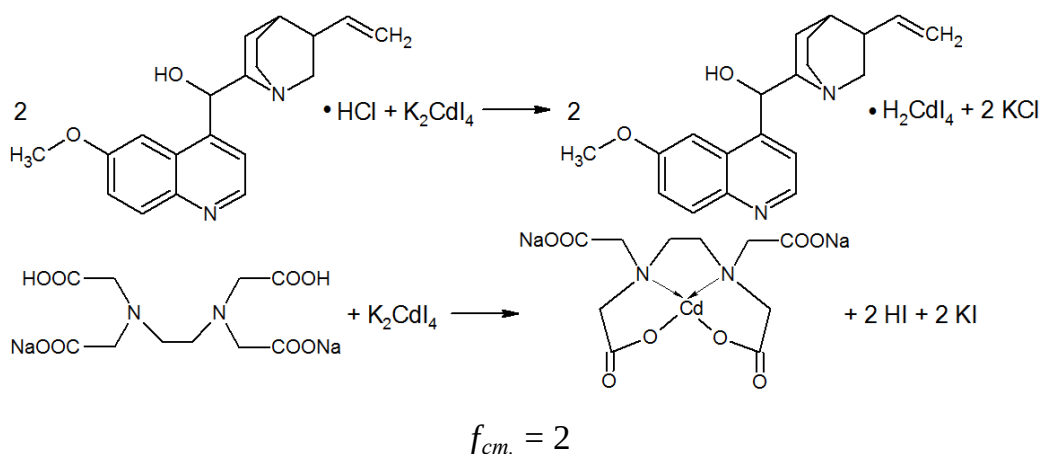
Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16% и 50,0 мл 0,05 М раствора йода, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. После отстаивания в течение 15 минут раствор фильтруют. Первые 10-15 мл фильтрата отбрасывают. В 50,0 мл фильтрата избыток йода оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата, в конце титрования прибавляют 2 мл 1% раствора крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 4,855 мг препарата в пересчете на сухое вещество.

13.4. Комплексометрия (после реакции с реактивом Марме)

В основе метода лежит реакция комплексообразования с реактивом Марме, избыток которого титруют натрия эдетатом.

На примере хинина гидрохлорида.



Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды в мерной колбе вместимостью 50 мл, прибавляют 10,0 мл реактива Марме и доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. После отстаивания в течение 15 минут раствор фильтруют, Первые 10-15 мл фильтрата отбрасывают. К последующим 25,0 мл фильтрата прибавляют 30 мл воды, раствор

нагревают до кипения, добавляют 15 мл аммиачного буферного раствора и избыток соли кадмия оттитровывают 0,01 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,3 мл 0,5% раствора кислотного хром темно-синего). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора натрия эдетата соответствует 7,218 мг препарата (в пересчете на безводный препарат).

13.5. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота (см. 8.2.)

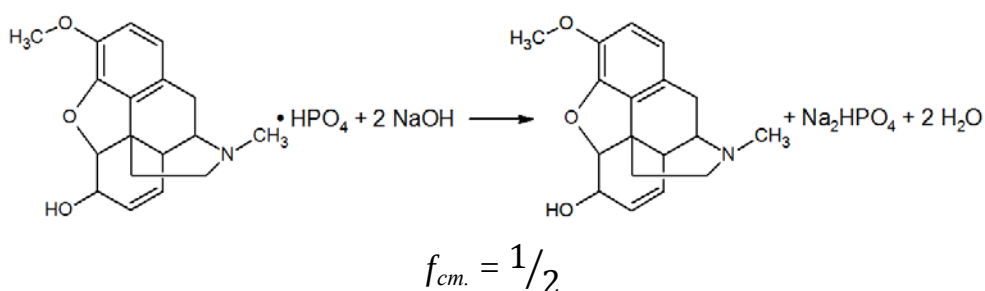
14. Соли органических оснований

Кроме вышеперечисленных методов для третичного атома азота (см. 13.2, 13.3, 13.4) применяют методы, основанные на определении кислот, связанных с основаниями.

14.1. Алкалиметрия

Метод основан на вытеснении слабого основания из его соли. Титруют в присутствии органического растворителя, который добавляют для извлечения выделяющегося основания.

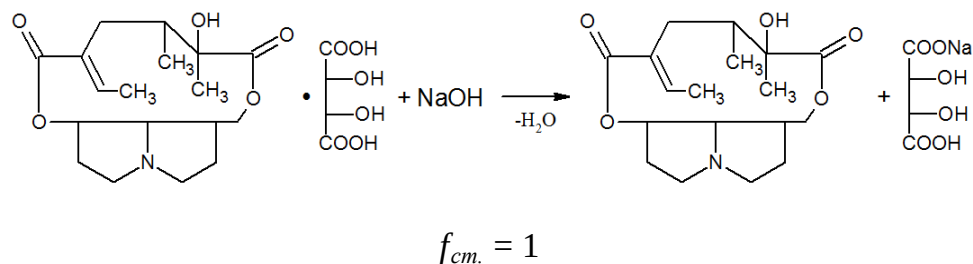
14.1.1. На примере кодеина фосфата.



Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5 мл спирто-хлороформной смеси (1:2) и титруют при сильном перемешивании до появления розовой окраски водного слоя (индикатор – 0,05 мл 1% раствора фенолфталеина).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 21,21 мг препарата.

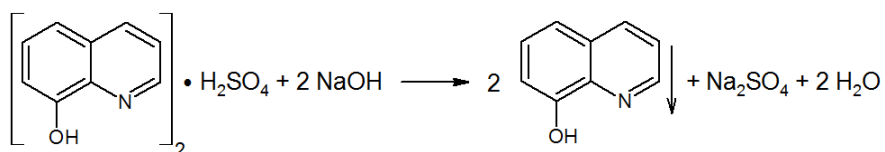
14.1.2. На примере платифиллина гидротартрата.



Методику анализа см. на примере **кодеина фосфата (14.1.1.)**.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 48,75 мг препарата.

14.1.3. На примере хинозола.

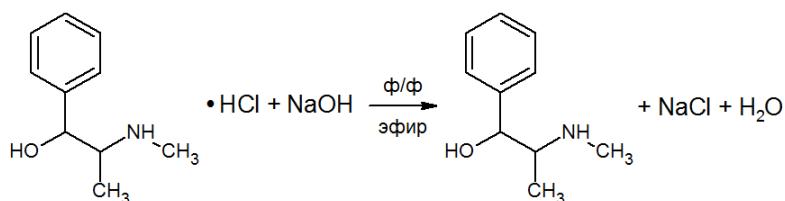


$$f_{cm.} = 1/2$$

Методику анализа см. на примере **кодеина фосфата (14.1.1.)**.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 19,42 мг препарата.

14.1.4. На примере эфедрина гидрохлорида.



$$f_{cm.} = 1$$

Методику анализа см. на примере **кодеина фосфата (14.1.1.)**.

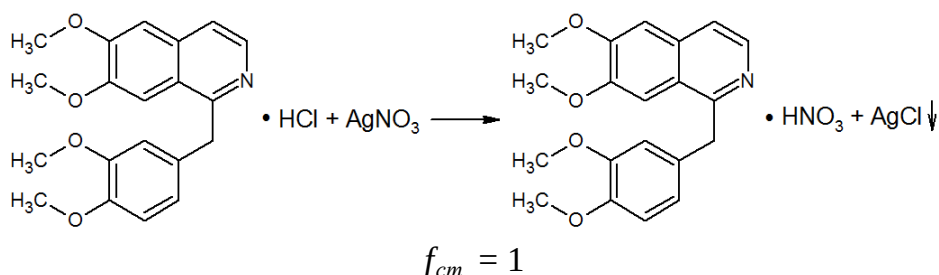
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,17 мг препарата.

14.2. Определение по хлорид-иону

Связанную с основаниями хлористоводородную кислоту можно определить по хлорид-иону.

На примере папаверина гидрохлорида.

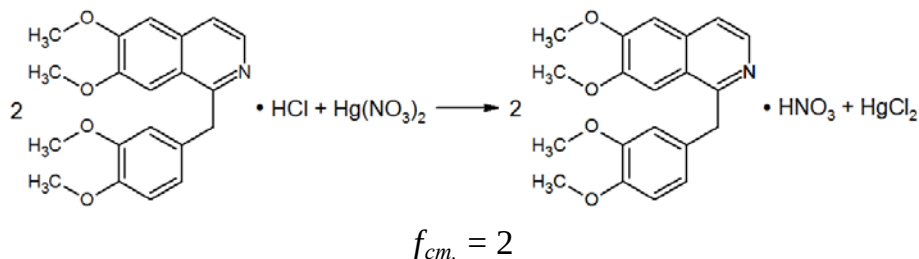
14.2.1. Аргентометрия (метод Фаянса)



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10-15 мл воды, прибавляют 0,1 - 0,2 мл 0,1% раствора бромфенолового синего и по каплям уксусную кислоту разведенную 30% до появления зеленовато-желтого окрашивания. После чего титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до появления сине-фиолетовой окраски осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 37,59 мг препарата.

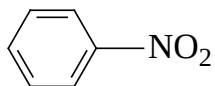
14.2.2. Меркуриметрия



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10-15 мл воды, прибавляют 0,1-0,2 мл 1% раствора дифенилкарбазона, 1-2 капли азотной кислоты разведенной 16% и титруют 0,05 М раствором ртути (II) нитрата до появления фиолетовой окраски.

1 мл 0,05 М раствора ртути (II) нитрата соответствует 37,59 мг препарата.

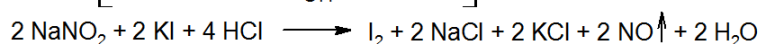
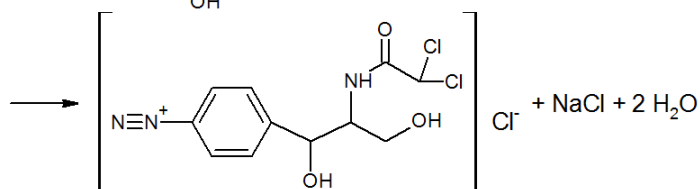
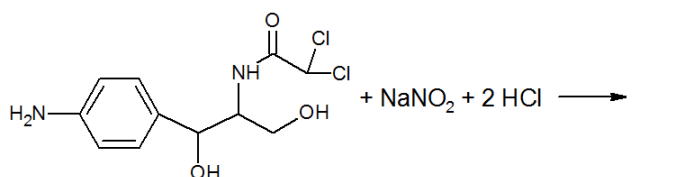
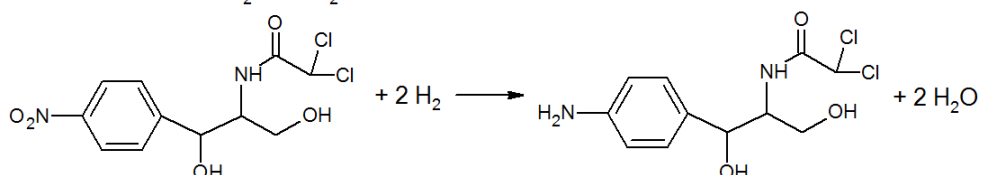
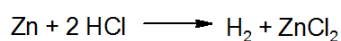
15. Нитрогруппа ароматическая



15.1. Нитритометрия (после предварительного восстановления)

В основе метода реакция диазотирования.

На примере хлорамфеникола (левомицетина).



$$f_{\text{cm.}} = 1$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 200-250 мл, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и осторожно (небольшими порциями) 5 г цинковой пыли. Затем прибавляют еще 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, обмывая стенки колбы, и после полного растворения цинковой пыли (можно подогреть), раствор количественно переносят в стакан для диазотирования, охлаждаемый льдом; прибавляют 3 г калия бромиды и медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. Титрование

считают законченным, когда капля жидкости, взятая через 3 минуты после прибавления раствора натрия нитрита, будет вызывать немедленное посинение йодкрахмальной бумаги.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 32,31 мг препарата.

15.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота после предварительного восстановления (см. 8.2.)

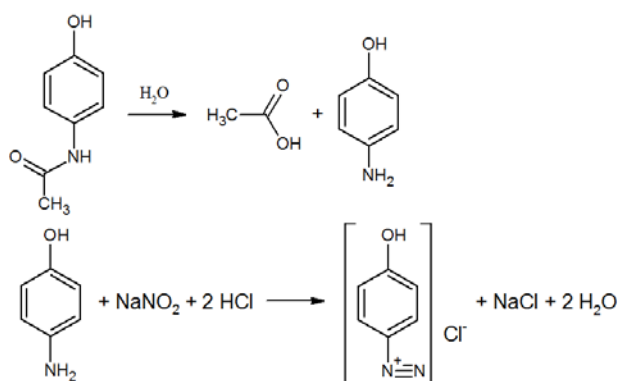
16. Амидная группа и замещенная амидная (имидная) группа



16.1 Нитритометрия (после предварительного гидролиза)

В основе метода реакция диазотирования.

На примере парацетамола.



$$f_{\text{cm.}} = 1$$

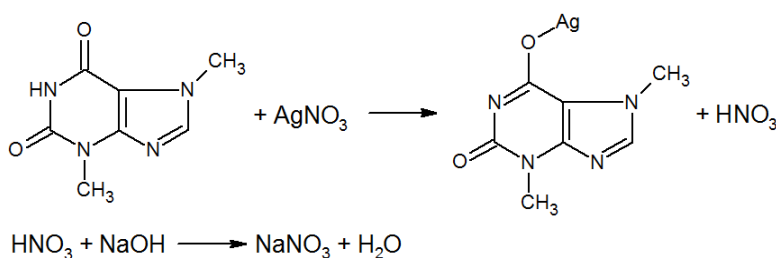
Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, приливают 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и кипятят с обратным холодильником в течение одного часа. Затем холодильник промывают 30 мл воды, содержимое колбы количественно переносят в стакан для диазотирования, промывают колбу 30 мл воды, добавляют 1 г калия бромид и медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. Конец титрования устанавливают потенциметрически или по йодкрахмальной бумаге. Выдержка 3 минуты.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 15,12 мг препарата.

16.2. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования)

Метод основан на свойстве имидной группы образовывать трудно растворимые соли с солями тяжелых металлов, что сопровождается выделением эквивалентного количества кислоты, которую определяют алкалиметрически.

На примере теобромина.



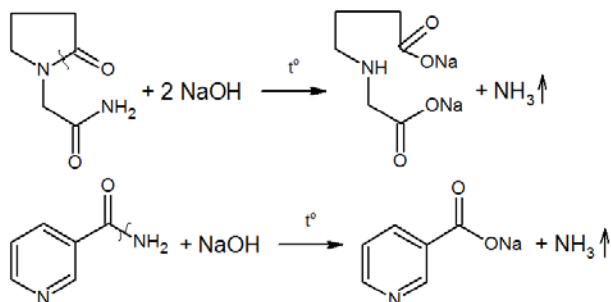
$$f_{\text{ст.}} = 1$$

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, приливают 100 мл кипящей воды и кипятят до полного растворения препарата. К горячему раствору прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, перемешивают, охлаждают, прибавляют 1 мл 0,04% раствора фенолового красного и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг препарата.

16.3. Метод Кьельдаля (видоизмененный) – определение органически связанного азота

В видоизмененном методе Кьельдаля не проводят полной минерализации исследуемого вещества, его гидролизуют раствором щелочи при нагревании. Летучий амин (в т. ч. аммиак) улавливают в раствор борной кислоты и далее поступают как в классическом методе Кьельдаля. Так проводят количественное определение пирацетама (I), никотинамида (II):



Расход времени в этом случае значительно сокращается, но по этому варианту возможно количественное определение ограниченного количества лекарственных веществ, тогда как классический вариант является универсальным для всех органических соединений.

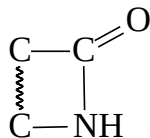
На примере никотинамида.

$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 75 мл воды в колбе Кьельдаля вместимостью 250 мл. Колбу присоединяют к прибору для отгонки аммиака, добавляют 15 мл 30% раствора натрия гидроксида, пропускают пар из парообразователя и отгоняют аммиак в приемник, куда предварительно наливают 15 мл 4% раствора борной кислоты и 0,3 мл смеси 0,1% раствора метилового оранжевого и 0,15% раствора метиленового синего (2:1). Собирают 200 мл отгона и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Параллельно проводят контрольный опыт.

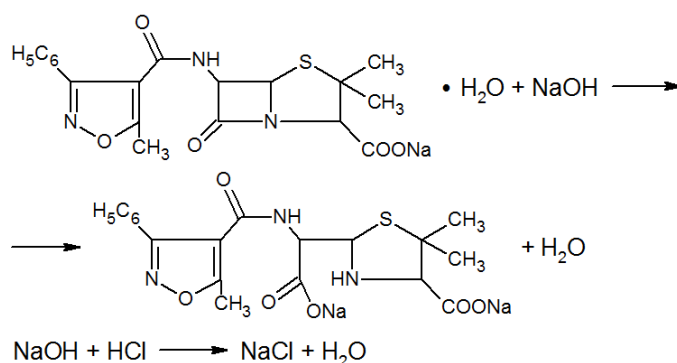
1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 12,21 мг препарата.

17. Лактамная группа



17.1. Ацидиметрия (вариант обратного титрования - после предварительного щелочного гидролиза)

На примере оксациллина натриевой соли.



$$f_{cm.} = 1$$

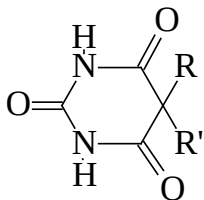
Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. После растворения навески раствор нейтрализуют 0,01 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина) до розового окрашивания. Добавляют 50,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и нагревают раствор на кипящей водяной бане в течение 20 минут. Затем раствор охлаждают, предохраняя его от поглощения углерода диоксида из воздуха (натронной известью) и избыток натрия гидроксида оттитровывают 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 44,14 мг препарата.

17.2. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования, см. 16.2)

17.3. Метод Кьельдаля (видоизмененный) – определение органически связанного азота (см. 16.3)

18. Циклические уриды



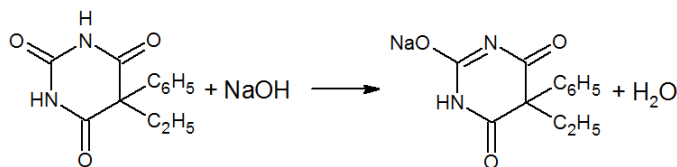
18.1. Алкалиметрия

Методы основаны на способности имидной группы проявлять слабовыраженные кислотные свойства.

18.1.1. Алкалиметрия

В ходе титрования происходит солеобразование со щелочью (титрантом) в среде спирта или ацетона, препятствующих гидролизу образующейся соли.

На примере фенобарбитала.



$$f_{cm.} = 1$$

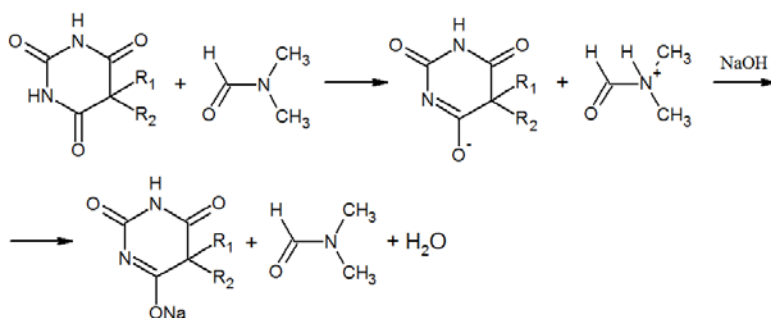
Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл спирта 96%, предварительно нейтрализованного по тимолфталейну (0,4 мл 0,1% раствора) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления голубого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,22 мг препарата.

18.1.2. Алкалиметрия в неводных средах

В ходе титрования происходит солеобразование со щелочью (титрантом) в среде протофильного растворителя (диметилформамида), усиливающего кислотность препаратов.

На примере фенобарбитала.



$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему (0,3 мл 0,05% раствора) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метилового спирта и бензола (1:4) до появления синего окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

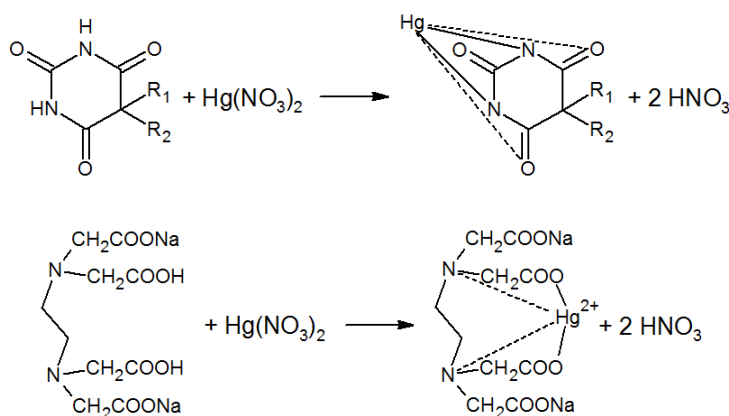
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,22 мг препарата.

18.2. Методы осаждения: куприметрии (с йодометрическим окончанием), меркуриметрии (с трилонометрическим окончанием), аргенометрии (в основе методов реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов)

В присутствии щелочных агентов (натрия ацетата, натрия карбоната) образуются двузамещенные соли.

18.2.1. Меркуриметрия (вариант обратного титрования - с трилонометрическим окончанием)

На примере **фенобарбитала**.



$$f_{cm.} = 1$$

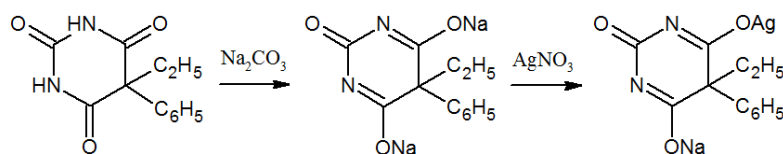
Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл спирта 96%, добавляют 10 мл 10% раствора натрия ацетата и 25,0 мл 0,05 М раствора ртути (II) нитрата. Выделившийся осадок отфильтровывают, медленно промывая фильтр водой по 10 мл не менее 3 раз. К полученному фильтрату прибавляют 1,0 г гексаметилентетрамина и оттитровывают 0,05 М раствором натрия эдетата (индикатор – 0,3 мл 0,1% раствора ксиленолового оранжевого).

1 мл 0,05 М раствора ртути (II) нитрата соответствует 11,16 мг препарата.

18.2.2. Аргентометрия (вариант прямого титрования)

Метод основан на количественном взаимодействии имидной группы препаратов с серебра нитратом в присутствии натрия карбоната с образованием однозамещенных серебряных солей. Индикация осуществляется по появлению устойчивой мути – осадка двузамещенной серебряной соли.

На примере фенобарбитала.



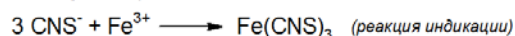
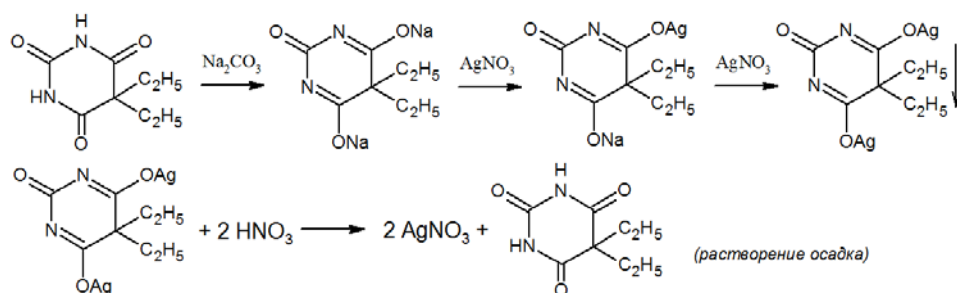
$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 12 мл 10% раствора натрия карбоната и 18 мл воды, прозрачный раствор титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до устойчивого помутнения.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 23,22 мг препарата.

18.2.3. Аргентометрия (вариант косвенного титрования)

На примере барбитала.



$$f_{cm.} = 1/2$$

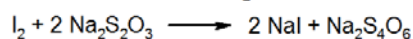
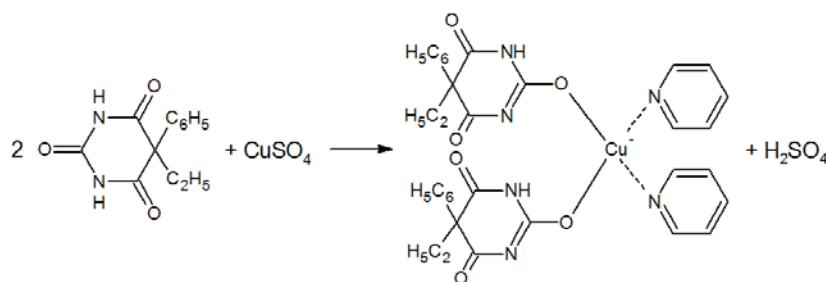
Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл 2 М раствора натрия карбоната, прибавляют 20 мл 20% раствора пиридина и по каплям 10 мл 2% раствора серебра нитрата. Выпавший осадок через 5 минут промывают 2% раствором пиридина. Далее осадок растворяют в 10-20 мл подогретого 25% раствора кислоты азотной. Добавляют 2 мл 3% раствора железоаммонийных квасцов и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления красного окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата соответствует 9,210 мг препарата.

18.2.4. Куприметрия (с йодометрическим окончанием)

При взаимодействии барбитуратов с солями меди в присутствии пиридина (отсутствие щелочных агентов – натрия ацетата, натрия карбоната) образуются однозамещенные соли.

На примере фенобарбитала.



$$f_{\text{cm.}} = 2$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл пиридина, прибавляют 10,0 мл 10% раствора меди сульфата и 20 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, медленно промывая фильтр водой по 10 мл не менее 3 раз. К полученному раствору прибавляют 1 г калия йодида и выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).

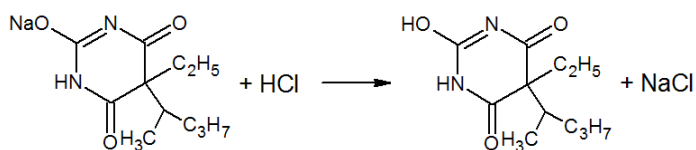
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 46,44 мг препарата.

18А. Соли циклических уреидов

18А.1. Ацидиметрия

Основан на вытеснении слабых органических кислот из их солей сильной минеральной кислотой (титрантом).

На примере пентобарбитала (этаминал-натрия).

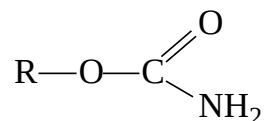


$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до появления розовой окраски (индикатор – 0,3 мл смеси 0,1% раствора метилового оранжевого и 0,15% раствора метиленового синего (2:1)).

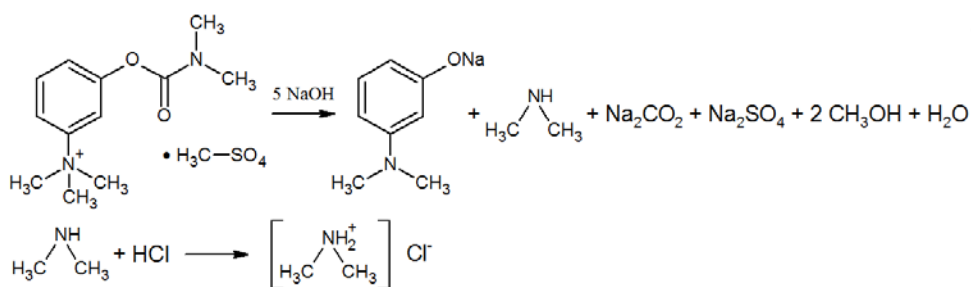
1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 24,83 мг препарата.

19. Уретановая группа



19.1. Метод Кьельдаля (видоизмененный) (см. 16.3)

На примере неостигмина метилсульфата (прозерина).

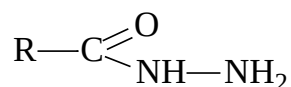


$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 75 мл воды в колбе Кьельдаля вместимостью 250 мл. Колбу присоединяют к прибору для отгонки аммиака, добавляют 15 мл 30% раствора натрия гидроксида и отгоняют диметиламин в приемник, куда предварительно налито 15 мл 4% раствора борной кислоты и 0,4 мл индикатора (смеси 0,1% раствора метилового оранжевого и 0,15% раствора метиленового синего 2:1). Собирают 200 мл отгона и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 33,44 мг препарата.

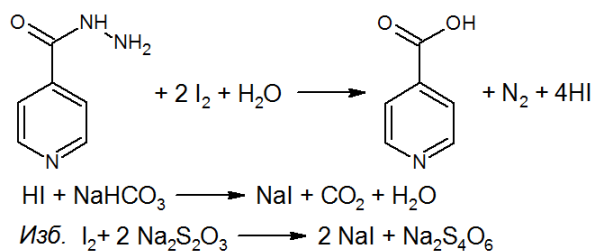
20. Гидразинная и гидразидная группы



Методы редоксиметрии: йодометрия, цериметрия, броматометрия, перманганатометрия, йодатометрия (в основе реакция окисления гидразина до азота (для гидразидов – после предварительного гидролиза))

На примере изониазида.

20.1. Йодометрия (вариант обратного титрования)



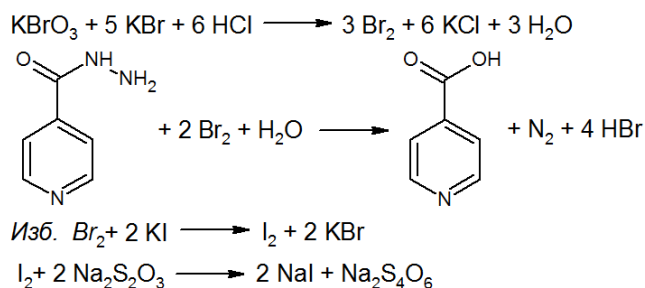
$$f_{\text{см. (по I}_2)} = 1/2$$

$$f_{\text{см. (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/4$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл с притертой пробкой, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 2 г натрия гидрокарбоната, 50,0 мл 0,05 М раствора йода и оставляют на 30 минут при 38-40 °С в темном месте. После этого ставят на 10 минут в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 мл смеси 1 объема кислоты хлористоводородной концентрированной с 2 объемами воды (при охлаждении раствора). Избыток йода оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 3,428 мг препарата.

20.2. Броматометрия (вариант обратного титрования)



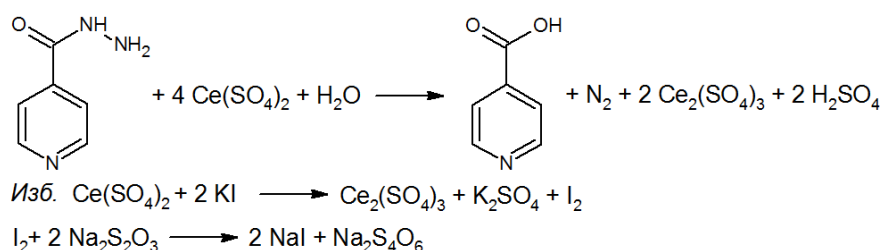
$$f_{\text{см.}} (\text{по KBrO}_3) = 3/2$$

$$f_{\text{см.}} (\text{по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/4$$

Растворяют около 0,05 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды в колбе с притертой пробкой и прибавляют 25,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата, 3 г калия бромида и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной 8,3%. Через 15 минут осторожно прибавляют 1 г калия йодида, растворенного в 5 мл воды, и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 3,428 мг препарата.

20.2. Цериметрия (вариант обратного титрования)



$$f_{\text{см.}} (\text{по Ce}(\text{SO}_4)_2) = 1/4$$

$$f_{\text{см.}} (\text{по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/4$$

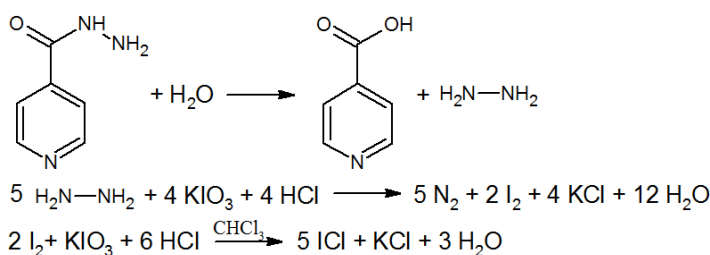
Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой,

растворяют в 30 мл воды, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16%, 50,0 мл 0,1 М раствора церия (IV) сульфата, быстро закрывают склянку пробкой, перемешивают и оставляют стоять 10 минут. Затем прибавляют 10 мл 10% раствора калия йодида и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата до соломенно-жёлтой окраски раствора, добавляют 2 мл 1% раствора крахмала и продолжают медленно титровать при тщательном перемешивании до обесцвечивания раствора. Параллельно проводят контрольный опыт.

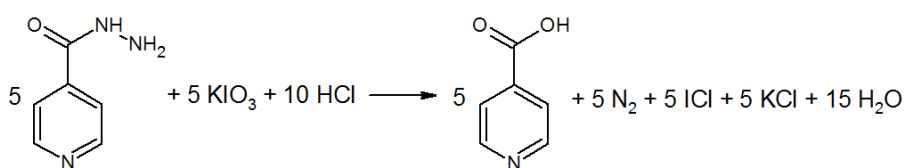
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,428 мг препарата.

20.3. Йодатометрия (вариант прямого титрования)

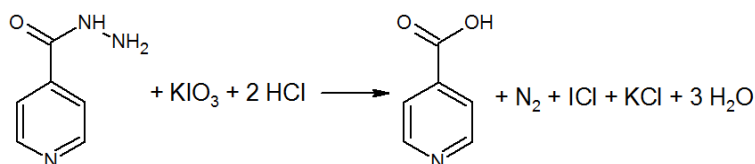
На примере изониазида.



Суммарно:



Сокращенно:



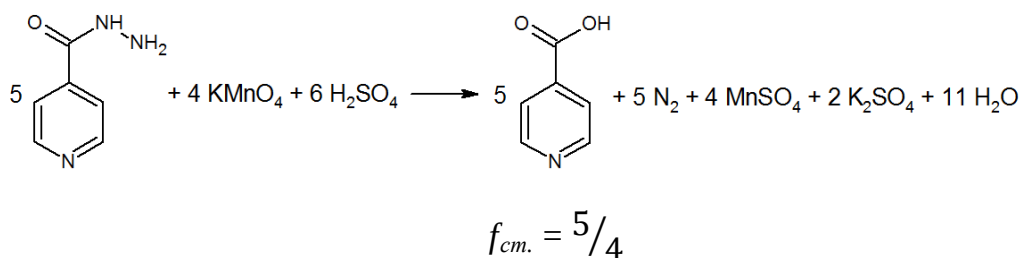
$$f_{\text{см. (по KIO}_3)} = 1$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 10 мл раствора кислоты хлористоводородной разведенной 8,3% и кипятят в течение 20 минут. После охлаждения раствора до 50-60 °С прибавляют дополнительно 2 мл раствора кислоты хлористоводородной разведенной 8,3% и титруют 0,0167 М раствором калия йодата. В конце титрования к охлажденному до комнатной температуры раствору добавляют 5 мл хлороформа, интенсивно встряхивают. Титрование ведут при перемешивании до исчезновения розового окрашивания хлороформного слоя.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 2,286 мг препарата.

20.4. Перманганатометрия

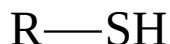
На примере изониазида.



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят раствор водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16% и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до устойчивого розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 3,428 мг препарата.

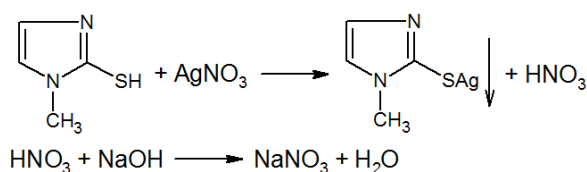
21. Сульфгидрильная группа



21.1. Аргентометрические методы (в основе образование меркаптидов по реакции с солями тяжелых металлов)

21.1.1. Аргентометрия (вариант косвенного титрования)

На примере **тиамазола (мерказолила)**.



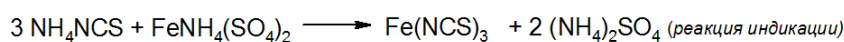
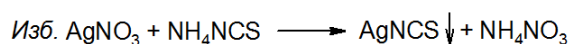
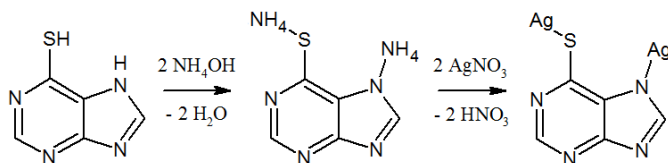
$$f_{\text{см.}} = 1$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 75 мл воды, добавляют 15,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и взбалтывают. Затем при перемешивании прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 1 мл 0,1% раствора бромтимолового синего и продолжают титрование 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления не исчезающего зеленого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 11,42 мг препарата.

21.1.2. Аргентометрия (вариант обратного титрования)

На примере **меркаптопурина**.



$$f_{\text{см.}} = 1/2$$

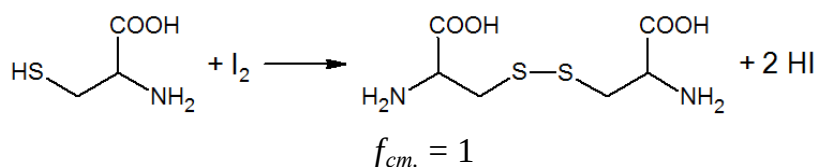
Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды, 12 мл 10% раствора аммиака. После растворения препарата прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, доводят объем водой до метки, хорошо перемешивают. Раствор фильтруют. Отбрасывают первые 20 мл фильтрата. К 50,0 мл прозрачного фильтрата прибавляют 10 мл азотной кислоты разведенной 16% и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 М раствором аммония тиоцианата (индикатор – 2 мл 3% раствора железоаммонийных квасцов). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 7,609 мг препарата (в пересчете на сухое вещество).

21.2. Методы редоксиметрии: йодометрия, йодхлорметрия (в основе реакция окисления серы сульфгидрильной группы)

21.2.1.Йодометрия (вариант прямого титрования)

На примере цистеина.

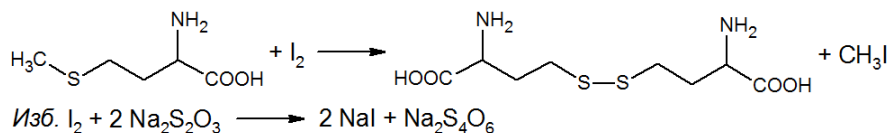


Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, прибавляют 0,5 г калия йодида, охлаждают до 2-4 °С и медленно титруют 0,05 М раствором йода до бледно-желтого окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 12,12 мг препарата.

21.2.2.Йодометрия (вариант обратного титрования)

На примере метионина.



$$f_{cm.} \text{ (по } I_2) = 1$$

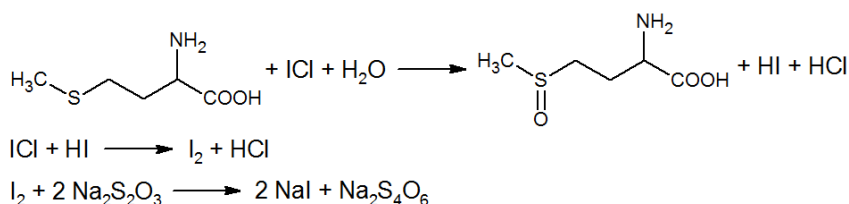
$$f_{cm.} \text{ (по } Na_2S_2O_3) = 1/2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, добавляют 5 г калия фосфата двузамещенного, 2 г калия фосфата монозамещенного, 2 г калия йодида и взбалтывают до полного растворения. Затем прибавляют 50,0 мл 0,05 М раствора йода, перемешивают и оставляют на 30 минут. Избыток йода оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 7,461 мг препарата (в пересчете на сухое вещество).

21.2.3. Йодохлорметрия (вариант обратного титрования)

На примере метионина (окисление до сульфоксида).



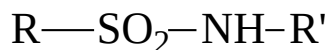
$$f_{cm.} \text{ (по ICl)} = 1$$

$$f_{cm.} \text{ (по } Na_2S_2O_3) = 1/2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, добавляют 50,0 мл 0,05 М раствора йодмоноклорида, перемешивают и оставляют на 20 минут. Затем прибавляют 10 мл 10% раствора калия йодида. Выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствор крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 7,461 мг препарата (в пересчете на сухое вещество).

22. Сульфамидная группа замещенная

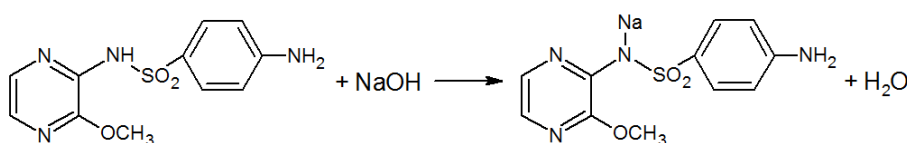


22.1. Методы кислотно-основного титрования (в основе способность сульфамидной группы замещенной проявлять кислые свойства)

22.1.1. Алкалиметрия (вариант прямого титрования)

Сульфаниламиды с Константой диссоциации 10^{-7} - 10^{-8} титруют щелочью в водной среде с добавлением ацетона (или спирта) для подавления гидролиза образующейся соли.

На примере сульфалена.



$$f_{cm.} = 1$$

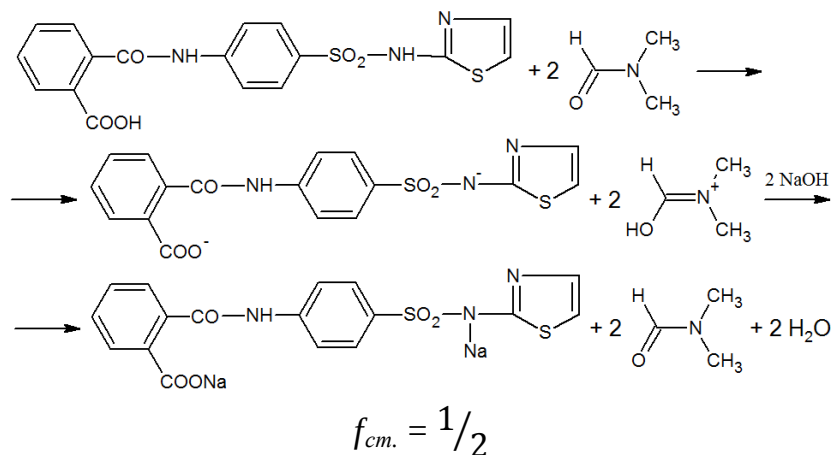
Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу для титрования, растворяют в 10 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по тимолфталейну (0,3 мл 0,1% раствора тимолфталейна), перемешивают до растворения. Титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор тот же).

1 мл 0,1 М раствор натрия гидроксида соответствует 28,03 мг препарата.

22.1.2. Неводная алкалиметрия (среда – протофильный растворитель)

Сульфаниламиды с Константой диссоциации 10^{-9} титруют щелочью только в неводных средах. Растворитель – диметилформамид.

На примере фталилсульфатиазола (фталазола).



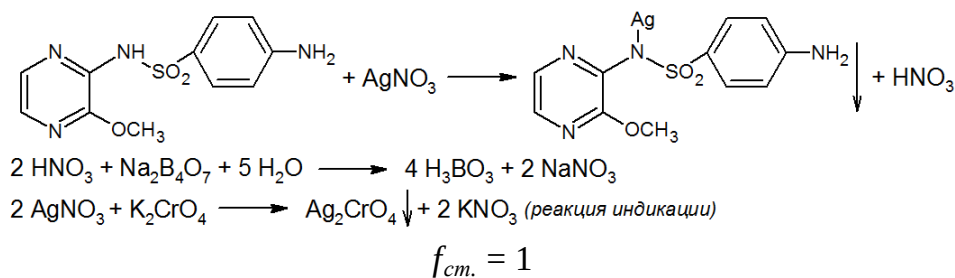
Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10-20 мл диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по тимоловому синему (0,3 мл 0,05% раствора) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метилового спирта и бензола (1:4) до появления синего окрашивания (индикатор тот же).

1 мл 0,1 М раствор натрия гидроксида соответствует 20,17 мг препарата.

22.2. Методы осаждения: аргентометрия, куприметрия (в основе методов реакция с солями тяжелых металлов)

На примере сульфалена.

22.2.1. Аргенометрия (вариант прямого титрования)



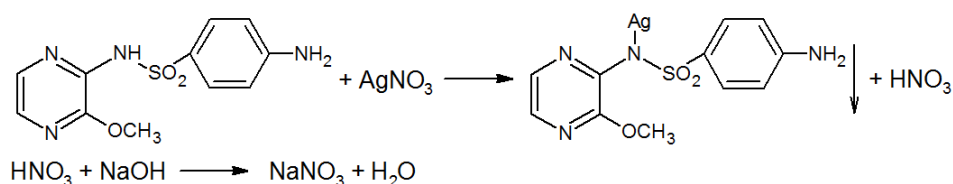
Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют по 10 мл воды и 5% раствора натрия тетрабората, перемешивают до растворения и титруют 0,1 М

раствором серебра нитрата до появления оранжево-желтого осадка (индикатор – 0,5 мл 5% раствора калия хромата).

1 мл 0,1 М раствор серебра нитрата соответствует 28,03 мг препарата.

22.2.2. Аргентометрия (вариант косвенного титрования)

Образование трудно растворимых солей серебра (реагент – серебра нитрат) сопровождается выделением эквивалентного количества азотной кислоты, которую определяют алкалиметрически.

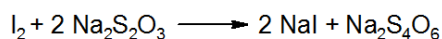
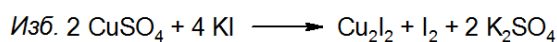
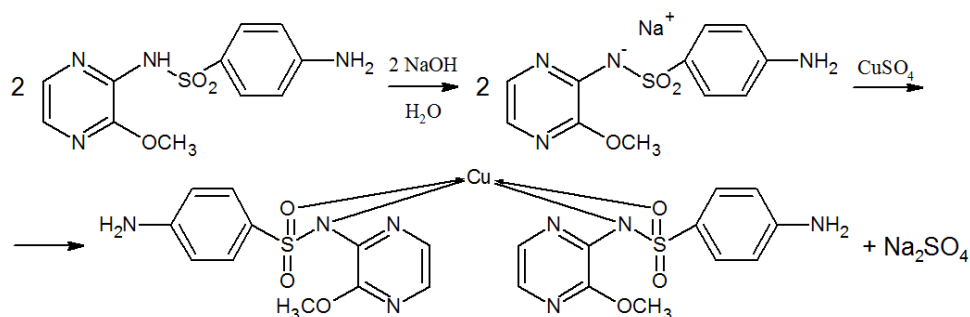


$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют 50 мл кипящей воды и кипятят до полного растворения препарата. К горячему раствору прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, перемешивают, охлаждают, прибавляют 1 мл 0,04% раствора фенолового красного и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 М раствор натрия гидроксида соответствует 28,03 мг препарата.

22.2.3. Куприметрия (вариант обратного титрования)



$$f_{\text{cm.}} = 2$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина, 0,1 М раствор натрия гидроксида до розового окрашивания, 5 мл фосфатного буфера, 10,0 мл 5% раствора меди сульфата и оставляют на 10 минут. После чего доводят объем раствора до метки. Раствор фильтруют, отбрасывают первые 25 мл фильтрата. 50,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, 2 г калия йодида и оставляют в темном месте на 10 минут. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствор крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

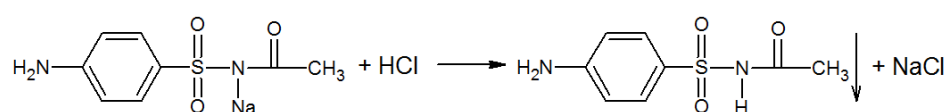
1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 56,06 мг препарата.

22А. Соли сульфаниламидов

22А. Ацидиметрия

Метод вытеснения (для натриевых солей) основан на свойстве сильной минеральной кислоты (титранта) вытеснять слабую кислоту из её соли.

На примере сульфацетамида (сульфацил-натрия).



$$f_{cm.} = 1$$

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу для титрования, прибавляют 10 мл воды, перемешивают и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор – 0,15 мл 0,1% раствора метилового оранжевого).

1 мл 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты соответствует 25,42 мг препарата.

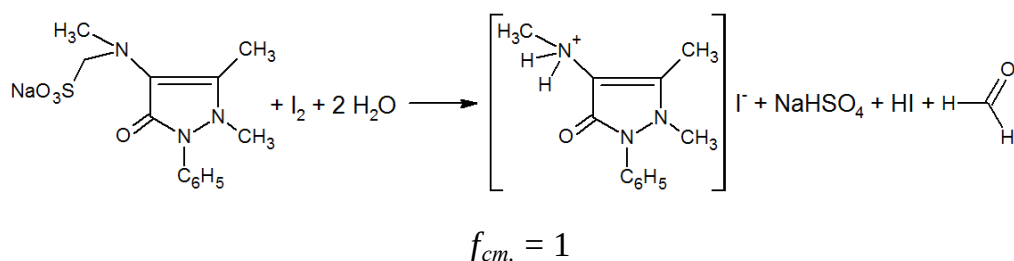
23. Аминометилен-сульфонатная группа (аминоформальдегид-бисульфитная)



23.1. Йодометрия (вариант прямого титрования)

В основе метода реакция окисления сульфитного фрагмента молекулы до сульфата: $S^{+4} - 2e = S^{+6}$.

На примере метамизол натрия (анальгина).



Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96%, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты перемешивают до растворения и титруют 0,05 М раствором йода до появления желтого окрашивания, не исчезающего в течение 30 секунд.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,67 мг препарата (в пересчете на сухое вещество).

24. Галоген-углеродная функция

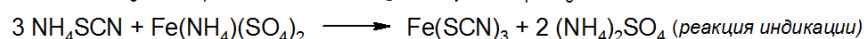
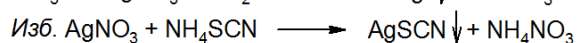
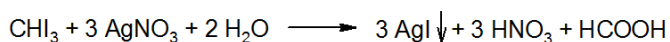
Анализ галогенсодержащих органических веществ состоит из двух стадий:

- разложение органического вещества, при этом элемент, который определяют, переводится в неорганическое соединение;
- количественное определение элемента методами аналитической химии.

24.1. Аргентометрия (вариант обратного титрования)

На примере йодоформа.

В основе метода разрушение ковалентных связей под действием серебра нитрата.



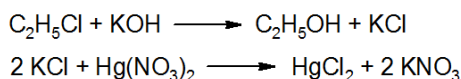
$$f_{\text{см.}} = 1/3$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250-300 мл, растворяют в 25 мл спирта 96%, прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 10 мл кислоты азотной разведенной 16% и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 минут, защищая реакционную колбу от света. Холодильник промывают водой, в колбу прибавляют 100 воды и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 М раствором аммония тиоцианата (индикатор – 2 мл 30% раствора аммония-железа (III) сульфата (железоаммониевых квасцов)). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 13,12 мг препарата.

24.2. Меркуриметрия (после щелочного гидролиза)

На примере этилхлорида (хлорэтила).



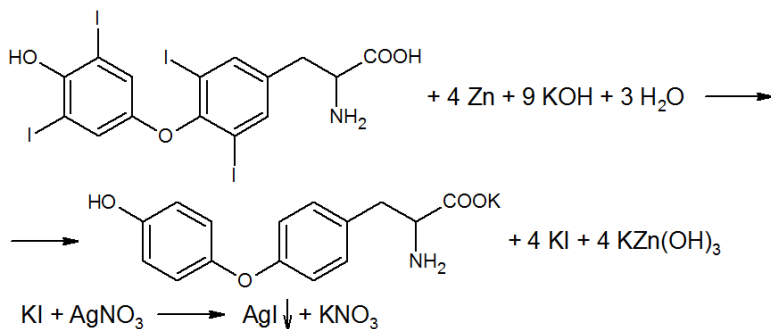
$$f_{\text{см.}} = 2$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250-300 мл, прибавляют 25 мл 96% спирта, 20 мл 1 М раствора калия гидроксида нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 минут. Холодильник промывают водой, в колбу прибавляют кислоты азотной разведенной 16% до нейтральной реакции (индикатор – 0,2 мл 0,1% раствора конго красного). Полученный раствор титруют 0,05 М раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 12,90 мг препарата.

24.3. Аргентометрия (вариант прямого титрования) после предварительного восстановления

На примере левотироксин натрия (метод Фаянса).



$$f_{\text{см.}} = 1/4$$

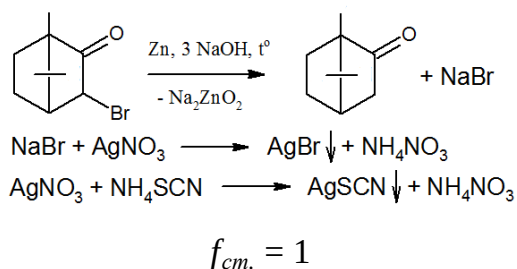
Для метода: $f_{\text{см. вещества}} = 1/n$ (где n – количество атомов йода в молекуле).

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл 10% раствора калия гидроксида в конической колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 1 г цинковой пыли и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлаждают, холодильник промывают 10 мл воды. К раствору прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной 10% и фильтруют через небольшой фильтр. Остаток в колбе и на фильтре промывают водой (3 раза по 15 мл). К фильтрату прибавляют 0,3 мл 0,5% раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра до изменения желтого цвета осадка в малиновый. Перед концом титрования раствор нитрата серебра прибавляют по каплям, хорошо перемешивая раствор с осадком.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 19,97 мг препарата.

24.4. Аргентометрия (вариант прямого титрования) после предварительного восстановления

На примере бромкамфоры (модифицированный метод Фольгарда)



Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл спирта 96% в конической колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл 30% раствора калия гидроксида и 2 г цинковой пыли и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлаждают, холодильник промывают 5 мл спирта 96%, фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл кислоты азотной разведенной 16%, 2 мл 30% раствора железоммонийных квасцов, 0,10 мл 0,1 М раствора

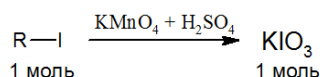
аммония тиоцианата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до исчезновения красноватого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 23,11 мг препарата.

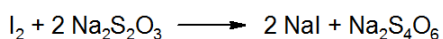
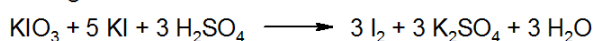
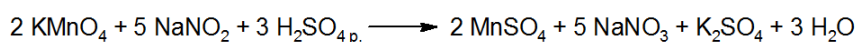
24.4. Йодометрия (после окислительной минерализации)

Метод основан на окислительной минерализации йодсодержащих органических веществ калия перманганатом и серной кислотой концентрированной до йодата, который определяют йодометрически после удаления избытка окислителя.

На примере тиреоидина.



Избыток калия перманганата восстанавливают натрия нитритом, избыток последнего — мочевиной, так как калия перманганат и натрия нитрит являются окислителями по отношению к йодиду.



$$f_{\text{см.}} = 1/6$$

Для метода: $f_{\text{см. вещества}} = 1/6n$ (где n — количество атомов йода в молекуле).

Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу вместимостью 700 мл и последовательно приливают 10 мл серной кислоты разведенной (1:1), 4 мл пергидроля и 10 мл кислоты серной концентрированной, перемешивают. После охлаждения прибавляют 10 мл 5% раствора калия перманганата. Через 5 минут прибавляют медленно по 1 капле 10% раствор натрия нитрита до обесцвечивания

жидкости. Затем прибавляют 1 г мочевины до полного исчезновения пузырьков газа (азота), 300 мл воды и 10 мл 10% раствора калия йодида. Выделившийся йод титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).

1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,2115 мг йода, которого в препарате должно быть 0,17 – 0,23%.

24.5 Метод сжигания в колбе с кислородом

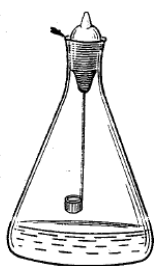


Рисунок 1 – Колба для сжигания в атмосфере кислорода

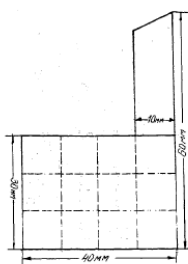
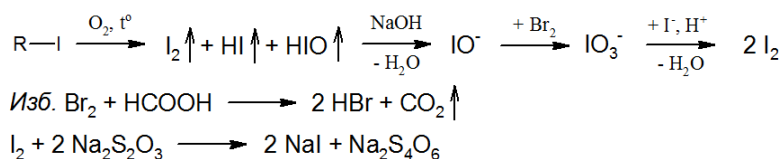


Рисунок 2 – Фильтровальная бумага для приготовления пакетика

24.5.1. Йодсодержащий препарат сжигают в токе кислорода, образующиеся при этом продукты сгорания: йод, йодистый водород, гипойодит – под действием поглотительного раствора натрия гидроксида окисляются до гипойодита. Последний окисляют бромом до йодат-иона, избыток брома удаляют при помощи муравьиной кислоты. Образовавшийся йодат-ион восстанавливают иодид-ионом в кислой среде до йода, который затем оттитровывают натрия тиосульфатом (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).



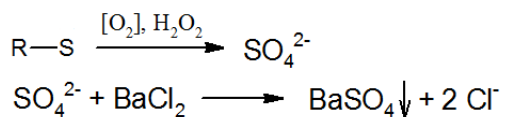
$$f_{cm.} = 1/6$$

Для метода: $f_{cm.} \text{ вещества} = 1/6n$ (где n – количество атомов йода в молекуле).

25. Ковалентно связанная сера



25.1. Метод сжигания в колбе с кислородом



$$f_{\text{см. (серы)}} = 1$$

Для метода: $f_{\text{см. вещества}} = 1/n$ (где n – количество атомов серы в молекуле).

Метод основан на сжигании серосодержащего органического соединения в колбе с кислородом и поглощении образующихся продуктов пероксидом водорода (см. методику на примере 18.5.). Образующийся сульфат-ион определяют бариметрически. Индикатор – смешанный (смесь водного раствора метиленового синего и раствора торона I). Изменение окраски от жёлто-зелёной к розовой.

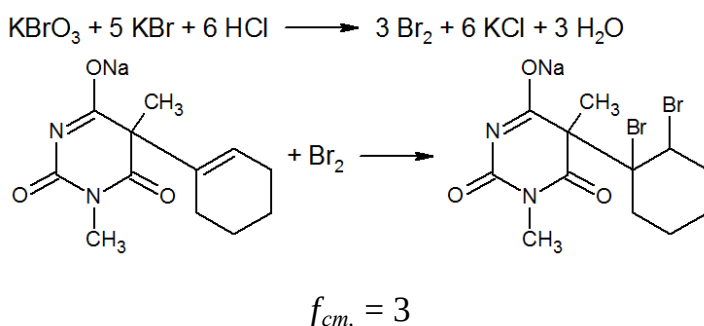
Часть II. Количественное определение по структурным реакционноспособным фрагментам

26. Ненасыщенные углерод–углеродные связи

На примере гексобарбитал-натрия (гексенала).

26.1. Броматометрия (вариант прямого титрования)

Метод основан на реакции электрофильного присоединения атомов брома по ненасыщенной углерод–углеродной связи.



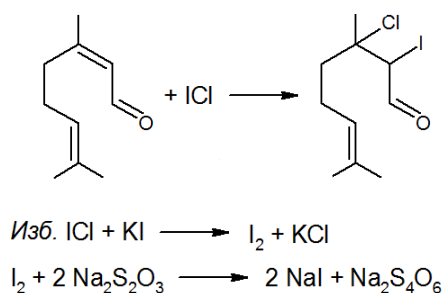
Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной 16%, 10 мл 10% раствора калия бромида и титруют 0,0167 М раствором калия бромата до обесцвечивания (индикатор – 0,1 мл 0,1% раствора метилового оранжевого).

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 12,94 мг препарата.

26.2. Йодхлорометрия (вариант обратного титрования)

Метод основан на реакции сопряженного присоединения йодмоноклорида по ненасыщенной углерод–углеродной связи.

26.2.1. На примере цитраля.



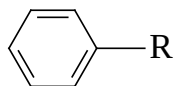
$$f_{\text{см.}} (\text{по ICl}) = 1.$$

$$f_{\text{см.}} (\text{по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/2$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96% в колбе с притертой пробкой, прибавляют 25,0 мл 0,05 М раствора йодмоноклорида. Оставляют в темном месте на 30 минут, прибавляют 5 мл 10% раствора калия йодида и через 5 минут титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йодмоноклорида соответствует 7,612 мг препарата.

27. Ароматический радикал



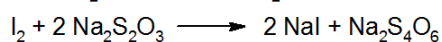
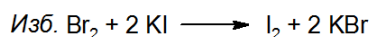
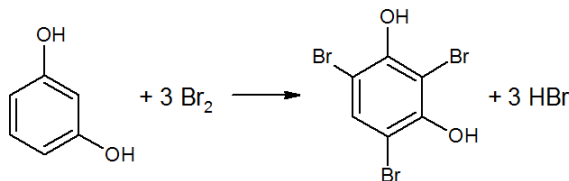
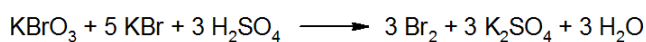
Бензольное кольцо, активированное заместителем 1-го рода: -OH, -OR, -OC₆H₅, -NH₂, -NHR, -NR₂.

(указанные группы проявляют сильные электродонорные свойства и являются эффективными о- и п-ориентантами).

В основе методов лежит реакция электрофильного замещения атомов водорода ароматического кольца на галогены.

27.1 Броматометрия

27.1.1. На примере резорцинола (резорцина) (вариант обратного титрования).



$$f_{\text{см. (по KBrO}_3)} = 1$$

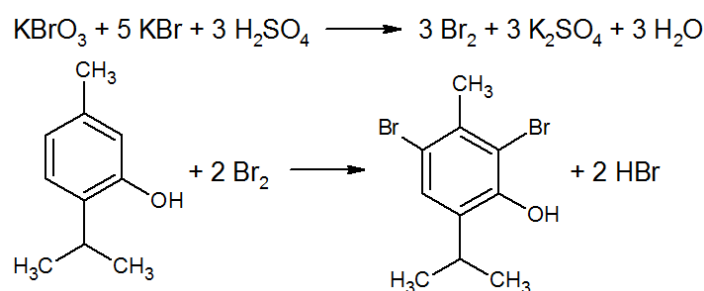
$$f_{\text{см. (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/6$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 20,0 мл этого раствора переносят в колбу для бромирования вместимостью 250 мл, прибавляют 50,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата, 10 мл 10% раствора калия бромида, 10 мл 50% раствора серной кислоты, перемешивают и оставляют на 15 минут. Затем к смеси прибавляют

20 мл 10% раствора калия йодида, смесь сильно взбалтывают и оставляют на 10 минут в темном месте. После этого добавляют 2-3 мл хлороформа и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания хлороформного слоя. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 1,835 мг препарата.

27.1.2. На примере тимола (вариант прямого титрования).

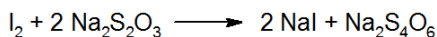
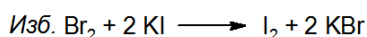
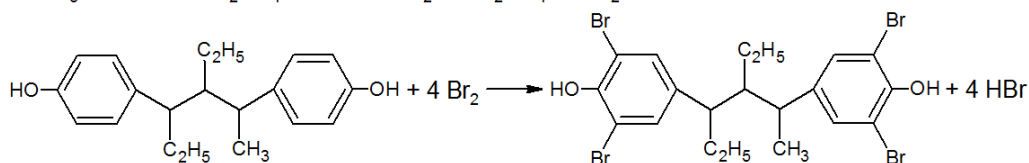
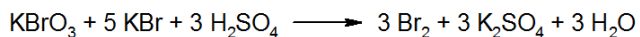


$$f_{cm.} = 3/2$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл 10% раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 10,0 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл 10% раствора калия бромида, 40 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, 0,2 мл 0,1% раствора метилового оранжевого и при сильном взбалтывании титруют 0,0167 М раствором калия бромата. К концу титрования прибавляют еще 0,1 мл 0,1% раствора метилового оранжевого. Исчезновение розового окрашивания жидкости указывает на конец титрования.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 3,756 мг препарата.

27.1.3. На примере раствора гексэстрола (синэстрола) в масле 2 % для инъекций (вариант обратного титрования).



$$f_{\text{см. (по KBrO}_3)} = 3/4$$

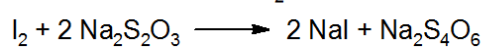
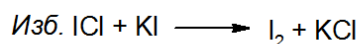
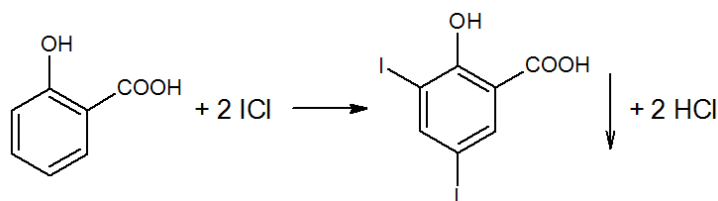
$$f_{\text{см. (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/8$$

Около 0,7 г (точная навеска) препарата растворяют в 10 мл бензола. Раствор переносят в делительную воронку, прибавляют туда же 50 мл 2,5 % раствора натрия гидроксида, содержащего 5 г натрия хлорида, и осторожно встряхивают в течение 15 минут. После разделения слоев, водно-щелочной слой фильтруют через небольшой фильтр в колбу для бромирования вместимостью 250 мл с притертой пробкой. Бензольный раствор промывают еще 10 мл такого же раствора натрия гидроксида и фильтруют в ту же колбу. Затем к полученному раствору прибавляют 25 мл спирта 96%, 10 мл серной кислоты разведенной 16%, 25,0 мл 0,00334 М свежеприготовленного раствора калия бромата, 0,2 г калия бромида, перемешивают до его растворения и помещают колбу на водяную баню с температурой 8-10 °С на 15 минут. Приливают 20 мл серной кислоты разведенной 16%, охлажденной предварительно до той же температуры, содержимое колбы перемешивают и оставляют на 3 минуты в тех же условиях. Прибавляют 10 мл 2 % раствора калия йодида и через 5 минут оттитровывают выделившийся йод 0,02 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,00334 М раствора калия бромата соответствует 67,59 мг препарата.

27.2. Йодхлорометрия (вариант обратного титрования)

На примере салициловой кислоты.



$$f_{\text{см.}} (\text{по ICl}) = 1/2$$

$$f_{\text{см.}} (\text{по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/4$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл спирта 96%, прибавляют 50,0 мл 0,05 М раствора йодмоноклорида, взбалтывают в течение 2-3 минут. Затем добавляют 20 мл 10% раствора калия йодида, 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).

1 мл 0,05 М раствора йодмоноклорида соответствует 3,453 мг препарата.

Перечень учебной литературы и ресурсов сети «Интернет»

Основная литература

№ п/п	Наименование	Автор(ы)	Год, место издания
1.	Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учеб пособие	Беликов В.Г.	2009, Москва, Медпресс-Информ
2.	Фармацевтическая химия. Курс лекций	Чупак-Белоусов В.В	2012, Москва, БИНОМ
3.	Фармацевтическая химия. Учебник	Раменская Г.В.	2015, Москва, БИНОМ. Лаборатория знаний
4.	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебное пособие	Под ред. Арзамасцева А.П.	2008, Москва, ГЭОТАР- Медиа
5.	Контроль качества лекарственных средств. Учеб. пособие	Плетнева Т.В., Успенская Е.В., Мурадова Л.И.	2015, Москва, ГЭОТАР- Медиа
6.	Плетенёва Т.В. Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс]	Плетнева Т.В., Успенская Е.В., Мурадова Л.И.	2014, Москва, ГЭОТАР- Медиа
7.	Фармацевтическая химия. Учебник	Под редакцией Т.В.Плетеновой	2017, Москва, ГЭОТАР- Медиа

Дополнительная литература

№ п/п	Наименование	Автор(ы)	Год, место издания
1.	Государственная фармакопея СССР. 11-е издание / МЗ СССР. – Вып. 1: Общие методы анализа.	–	1987, Москва, Медицина
2.	Государственная фармакопея СССР. 11-е издание / МЗ СССР. – Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье.	–	1990, Москва, Медицина
3.	Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е издание, часть 1.	–	2008, Москва, Научный центр экспертизы средств медицинского применения
4.	Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание, (в 3-х томах) [Электронный ресурс]	–	2015, Москва
5.	Анализ лекарственных препаратов гетероциклической структуры. Учеб. - метод. пособие	Жнякина Л.Е., Ткаченко М.Л., Ивановская А.М., Шаталаев И.Ф.	2010, Самара, СамГМУ
6.	Фармакопейный анализ. Учеб. - метод. пособие	Смирнов В.А., Арсеничев И.К., Шаталаев И.Ф., Шарипова С.Х., Воронин А.В.	2011 Самара, СамЛюксПринт
7.	Анализ сложных лекарственных форм. Учебн. - метод. пособие	Жнякина Л.Е. Ткаченко М.Л. Шаталаев И.Ф.	2015 Самара,

8.	Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии /практикум/	Под ред. Раменской Г.В.	2016, Москва, БИНОМ Лаборатория знания
----	---	-------------------------	---

Ресурсы информационно-телекоммуникативной сети «Интернет»

<http://www.ximicat.com>

<http://www.xumuk.ru/>

<http://lekmed.ru/lek/>

Учебно-методическое пособие

ИВАНОВСКАЯ АНТОНИНА МИХАЙЛОВНА

ВОРОНИН АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ

СЕРЯКОВА АННА НИКОЛАЕВНА

**Количественный анализ
лекарственных средств
органической природы**

Подписано в печать