

Державний вищий навчальний заклад
“Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника”
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

Затверджено на засіданні кафедри **хімії**
(протокол № 1 від «_____» _____ р.)

Методичні вказівки та інструкція до виконання лабораторної роботи
з курсу “Хімія лікарських засобів”

Лабораторна робота № 3
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

Підготувала доцент кафедри хімії, к.т.н. **Хацевич О. М.**

м. Івано-Франківськ,
2017 р.

Лабораторна робота №3

Тема: Лікарські речовини органічної природи.

Мета: вивчити способи отримання, будову, фізичні та хімічні властивості лікарських речовин органічної природи; взаємозв'язок між їх хімічною будовою та дією на організм; методи контролю та перетворення, які відбуваються під час їх зберігання; специфічні особливості фармацевтичного аналізу.

Знати:

- правила роботи і техніку безпеки в лабораторії під час аналізу лікарських препаратів;
- показники якості лікарських засобів (лікарських субстанцій і форм) згідно діючих стандартів якості та інших нормативних документів;
- хімічну будову лікарських засобів органічної природи;
- методи одержання медичних препаратів органічної природи;
- методи якісного визначення лікарських речовин органічної природи;
- реакції ідентифікації на катіони елементів I, II, III, IV, V, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах;
- реакції ідентифікації на аніони елементів IV, V, VI, VII, VIII груп Періодичної системи в лікарських речовинах.

Вміти:

- інтерпретувати класифікацію органічних речовин та їх хімічні властивості;
- аналізувати їх якість для подальшого безпечного і ефективного медичного застосування готових лікарських засобів;
- визначати основні хімічні та фізико-хімічні методи аналізу органічних речовин;
- проводити якісний та кількісний аналіз органічних речовин з використанням хімічних і фізико-хімічних методів;
- визначати чистоту хімічних продуктів (реактивів);
- готувати розчини з хімічних реактивів із заданою концентрацією;
- трактувати вплив домішок в лікарських речовинах на їх властивості;
- інтерпретувати будову, фізико-хімічні та хімічні властивості лікарських речовин органічної природи;
- використовувати загальні методи аналізу лікарських засобів органічного ряду: температури плавлення, кипіння, густини;

Самостійна робота на занятті

1. Виконання тестових завдань (перевірка домашньої самопідготовки).
2. Виконання лабораторної роботи.
3. Обговорення висновків та оформлення звіту лабораторної роботи.

Класифікація лікарських речовин органічної природи

Органічні лікарські засоби поділяються на:

- *Аліфатичні* – алкани та їх галогенопохідні; спирти; альдегіди; карбонові кислоти, гідрокси- та амінокислоти; етери та естери.
- *Аліциклічні* – терпеноїди; похідні циклопропану, адамантану.
- *Ароматичні* – феноли; ароматичні аміни та їх ацильні похідні; гідрокси-та амінокислоти ароматичного ряду; похідні ароматичних сульфокислот.
- *Гетероциклічні* – класифікують за характером гетероциклу, що входить до складу молекули.
- *Біологічно активні природні сполуки* – алкалоїди; вуглеводи та глікозиди; гормони; вітаміни; антибіотики.

1. Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів і спиртів аліфатичного ряду

1.1. Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів аліфатичного ряду

При заміщенні в молекулах вуглеводнів одного або декількох атомів Гідрогену на галоген утворюються галогенопохідні. Загальним в аналізі всіх сполук цього ряду є виявлення в них галогену. Найпростіше це зробити, використовуючи пробу Бейльштейна. Щоб довести наявність галогену звичайними аналітичними реакціями, необхідно перевести його в йонний стан. Для цього здійснюють мінералізацію, яка призводить до утворення простих неорганічних речовин.

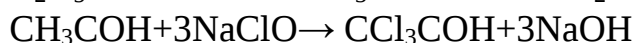
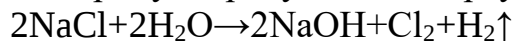
Фізіологічна дія більшості галогенопохідних, які застосовуються у медичній практиці (окрім йодоформу), зумовлена здатністю розчинятися в жирах, викликаючи фізичні та колоїдні зміни в ліпоїдах нервових тканин і проявляти анестезуючий та наркотичний ефект. Окремими представниками галогенопохідних є хлороформ, йодоформ, етилхлорид (хлоретил) і фторотан.

1.1.1. Хлороформ (Chloroformium) CHCl_3 . Трихлорметан

Добування.

Електролізом натрій хлориду в присутності спирту або ацетону:

електроліз:



Ідентифікація.

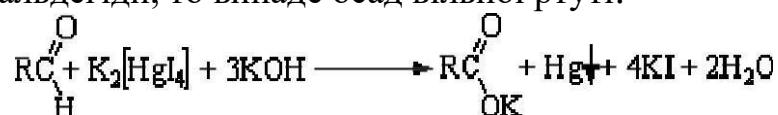
За фізичними константами – температурою кипіння та густиною.

Випробування на чистоту.

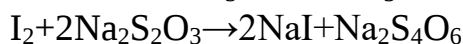
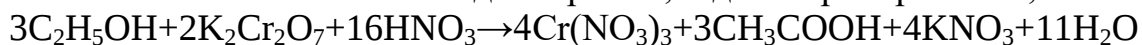
Вільний хлор. Водний екстракт не повинен забарвлюватися в синій колір від додавання розчинів калій йодиду та крохмалю.

Альдегіди. При збовтуванні хлороформу з водою та лужним розчином калій

тетрайодмеркурату обидва шари мають залишатися безбарвними і прозорими. Якщо присутні альдегіди, то випаде осад вільної ртуті:



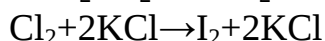
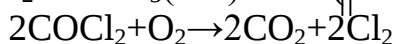
Етиловий спирт кількісно визначають окисненням його калій дихроматом, надлишок якого встановлюють йодометрично, індикатор – крохмаль, $s = 3/2$:



Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному місці.

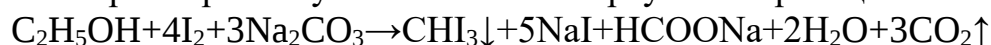
Застосування. Зовнішньо для розтирань при невралгіях, міозитах. Іноді призначають перорально при блювоті, гикавці, гастролгіях. Для лабораторних робіт і як консервант.

Властивості. Безбарвна, прозора, важка, рухлива, летка рідина з характерним запахом і солодким пекучим смаком. Пари хлороформу не займаються. Малорозчинний у воді, змішується у всіх співвідношеннях з безводним спиртом, ефіром, бензином і багатьма ефірними і жирними оліями, не змішується з гліцерином. При зберіганні може окиснюватися:



1.1.2. Йодоформ (Iodoformium) CHI_3 . Трийодметан.

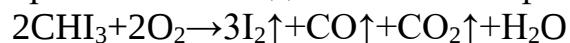
Добування. Йодоформ отримують електролізом розчину калій йодиду в присутності натрій карбонату та етилового спирту або за реакцією:



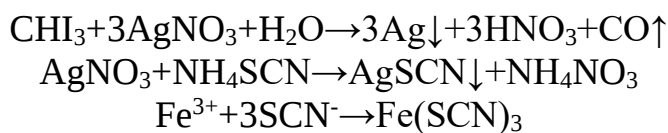
Властивості. Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом. Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду. Леткий за кімнатної температури, переганяється з водяною парою. Розчини лікарського засобу швидко розкладаються під дією світла і повітря з виділенням йоду.

Ідентифікація:

Під час нагрівання виділяються фіолетові пари йоду:



Кількісне визначення. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда. Спиртоводний розчин йодоформу нагрівають з титрованим розчином аргентум нітрату в присутності кислоти. Надлишок аргентум нітрату відтитровують розчином амоній тіоціанату, індикатор – ферум (III)-амоній сульфат, $s = 1/3$:



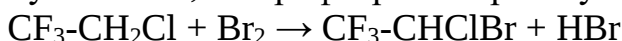
Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У закупореній тарі, яка захищає від дії світла, у прохолодному місці.

Застосування. Антисептичний засіб. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст для лікування ран, виразок та ін.

1.1.3. Фторотан (Phthorotanium)

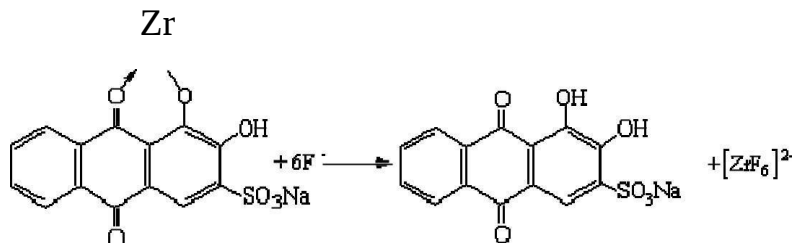
Добування. Бромованням 1,1 1-трифтор-2-хлоретану:



Властивості. Прозора, безбарвна, важка, легколетка рідина із запахом, що нагадує хлороформ, солодка і пекуча на смак, не займається. Містить 0,01 % тимолу, що додається як стабілізатор. Малорозчинний у воді, змішується з безводним спиртом, ефіром, хлороформом, трихлоретиленом, ефірними та жирними оліями.

Ідентифікація:

1. За фізичними константами (густиною, температурою кипіння, показником заломлення). Маючи велику густину (1,865-1,870 кг/м³), фторотан, на відміну від хлороформу і трихлоретилену, при додаванні концентрованої сульфатної кислоти знаходиться в нижньому шарі.
2. Для визначення флуору лікарський засіб стоплюють з металічним натрієм. Флуорид-йони відкривають сумішшю цирконій нітрату та алізаринового червоного – червоний колір розчину переходить у яскраво- жовтий:



3. ІЧ-спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка.

Вміст тимолу визначають колориметрично за реакцією з титан (IV) оксидом, порівнюючи зі стандартним розчином.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці. Після закінчення кожних 6 місяців зберігання лікарський засіб піддають повторній перевірці.

Застосування. Засіб для інгаляційного наркозу. Може використовуватися з киснем і ефіром. Не вибухонебезпечний.

2. Лікарські речовини з групи спиртів аліфатичного ряду

Спирти – це органічні сполуки, в молекулах яких один або декілька алкільних атомів гідрогену заміщені гідроксильними групами. Залежно від кількості гідроксильних груп спирти бувають одно-, дво-, триатомними і т.д. Залежно від характеру радикалу, з яким зв'язана ОН-група, розрізняють первинні, вторинні і третинні спирти. У хімічному відношенні спирти досить інертні. Вони характеризуються слабкокислими властивостями, схильні до окиснення і вступають в реакції заміщення, наприклад, естерифікації.

Основним у спектрі фармакологічної дії нижчих спиртів є вплив на центральну нервову систему. Високомолекулярні спирти (більше 16 атомів Карбону) практично не виявляють впливу на організм. Найпростішими представниками спиртів, які застосовують у медичній практиці, є спирт етиловий та гліцерин.

2.1. Етанол (96 % (ДФУ))

Етанол безводний (Ethanolum anhydricum) (ДФУ) $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$

Добування. Спиртове бродіння крохмалевмісної сировини - в основному картоплі та зерна (жита, пшениці, кукурудзи, ячменю, вівса, проса). Подрібнену сировину для видалення та розчинення крохмалю нагрівають у спеціальному апараті при 100–175 °С (залежно від подрібнення та часу теплового оброблення), охолоджують або вакуумують до 57–58 °С; охолоджену масу обробляють амілолітичними ферментами солоду. Ферменти перетворюють крохмаль на мальтозу, а потім на глюкозу:

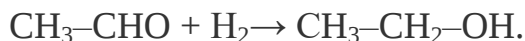
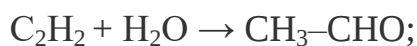


Бродіння проводять при рН 3,8–4,0.

Етиловий спирт одержують також синтетично з етилену:



або ацетилену за схемою:



Спирт етиловий, одержаний із деревини, торфу, а також синтетичний для медичних цілей не використовується у зв'язку з можливою наявністю в них метилового спирту.

У процесі отримання побічними продуктами можуть бути кислота піровиноградна, ацетальдегід, гліцерин, сивушні масла. Для очищення від домішок етиловий спирт переганяють.

Властивості. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина.

Гігроскопічна. Змішується з водою, метиленхлоридом, ефіром, хлороформом, ацетоном і гліцерином. Горить блідо-голубим бездимним полум'ям. Кипить за температури близько 351 К.

Ідентифікація: За допомогою фізичних констант (температури кипіння, відносної густини, показника заломлення), методом ІЧ-спектроскопії та за результатами хімічних реакцій:

1. Під час окиснення етанолу калій перманганатом у присутності розведеної сульфатної кислоти утворюється ацетальдегід, який має характерний запах. Якщо пробірку з реакційною сумішшю накрити фільтрувальним папером, змоченим розчином натрій нітроприсиду і піперазину гідрату, на папері з'являється інтенсивне блакитне забарвлення (реакція на ацетальдегід).

2. Йодоформна проба:



Утворюється жовтий осад з характерним запахом.

Випробування на чистоту.

Вміст летких домішок визначають методом газової хроматографії.

Якість етилового спирту та його водних сумішей визначається поняттям міцність, тобто вмістом абсолютного алкоголю в даному розчині (у вагових або в об'ємних відсотках). Міцність спирту визначається спиртомірами, рефрактометрично при температурі 20 °С, за величиною поверхневого натягу суміші та за питомою вагою. При приготуванні водно-спиртових сумішей виділяється теплова енергія і відбувається явище контракції, яке виражається у зменшенні об'єму суміші порівняно з арифметичною сумою об'ємів вихідних рідин. Максимум стиснення водно-спиртових сумішей спостерігається в суміші, що має міцність 54–56 об. %.

Кількісне визначення. ДФУ не передбачає кількісного визначення. При необхідності для кількісного визначення етанолу можуть бути використані методи:

1. Встановлення відносної густини і визначення концентрації спирту за допомогою алкоholeметричних таблиць.

2. Хімічний метод – дихроматометрія.

У фармацевтичних засобах рекомендує визначати концентрацію етанолу за відотною густиною або температурними межами перегонки.

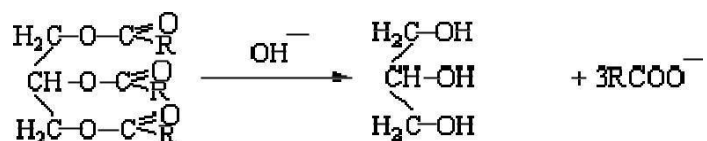
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Зовнішньо як антисептичний і подразнюючий засіб, для розтирань і компресів, а також для виготовлення настоянок, екстрактів та розчинів. Застосовується у вигляді 96%, 90%, 70% і 40% водних розчинів.

2.2. Гліцерин (Glycerolum) (ДФУ)

Гліцерин (85 %) (Glycerolum 85 per centum) (ДФУ) Добування.

Омиленням жирів:



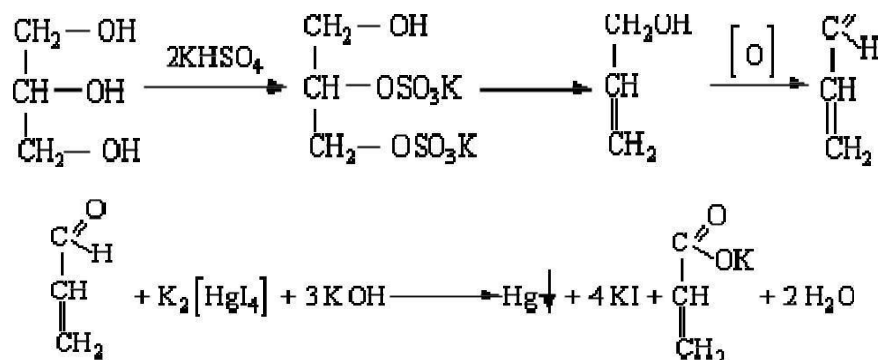
Властивості.

Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічна. Змішується з водою і 96 %-ним спиртом у будь-яких співвідношеннях. Малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, жирних і ефірних оліях.

Ідентифікація: За допомогою фізико-хімічних методів (рефрактометрія, ІЧ-спектроскопія) та за результатами хімічних реакцій:

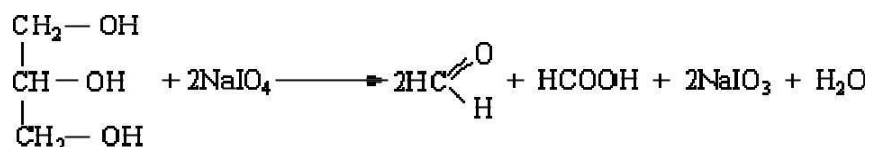
1. Субстанцію змішують з кислотою нітратною і нашаровують розчин калій дихромату; на межі двох шарів рідини утворюється блакитне кільце.

2. При нагріванні гліцерину з водовідбірними речовинами (напр. KHSO_4 , безв. MgSO_4 , H_3BO_3 та ін.) виділяється акролеїн з характерним сильним запахом; визначають за почорнінням фільтрувального паперу, змоченого розчином калій тетраїодомеркурату.

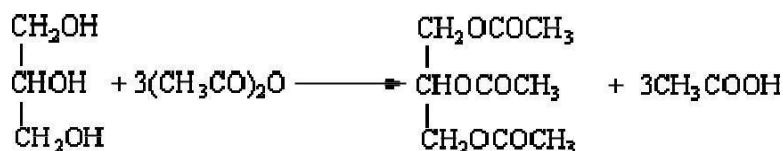


Кількісне визначення.

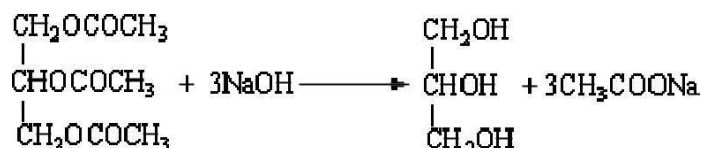
- Алкаліметрія після окиснення субстанції натрійперіодатом, індикатор фенолфталеїн, $s = 1$ (ДФУ):



- Зворотна алкаліметрія після ацетилювання:



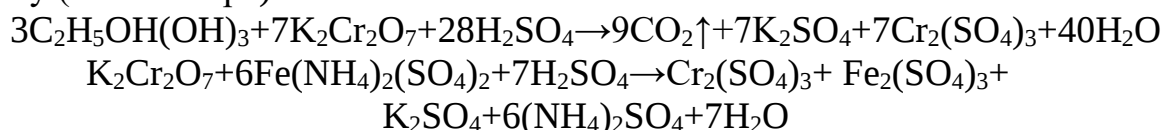
Надлишок оцтового ангідриду гідролізують, оцтову кислоту нейтралізують натрій гідроксидом за фенолфталеїном, після чого кип'ятять з певною кількістю титрованого розчину натрій гідроксиду:



Надлишок натрій гідроксиду, який не прореагував, відтитровують кислотою хлористоводневою до знебарвлення фенолфталеїну, $s = 1/3$.

1. Дихроматометрія, зворотне титрування, індикатор – фенілантранілова кислота

Надлишок калій дихромату відтитровують розчином ферум(II) амоній сульфату (сіллю Мора):



Застосування. Основа для мазей і розчинів. Безводний гліцерин може викликати опіки.

3. Лікарські речовини – похідні альдегідів і карбонових кислот аліфатичного ряду

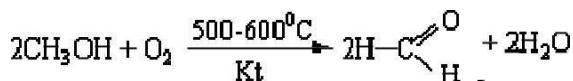
Альдегіди – це клас сполук, які містять альдегідну групу. Мають високу реакційну здатність. Для них характерні реакції окиснення, відновлення, приєднання, заміщення, полімеризації.

До лікарських засобів цієї групи належать розчин формальдегіду, гексаметилентетрамін, хлоралгідрат.

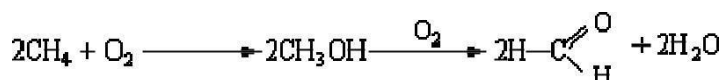
3.1. Формальдегіду розчин (35 %) Formaldehydi solutio (35 perc.) (ДФУ)

Добування:

1. Окисненням метанолу:



2. Окисненням метану за методом Медведєва:



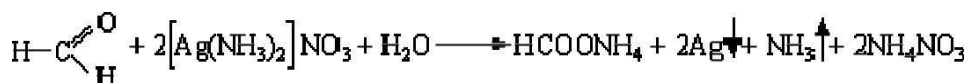
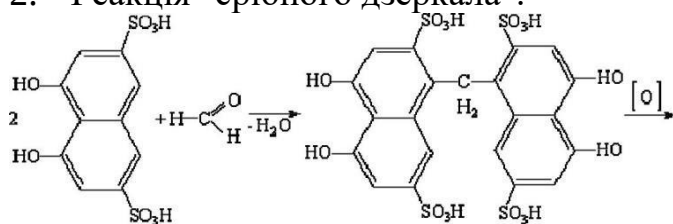
Властивості. Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96% спиртом. При зберіганні може каламутніти, за рахунок полімеризації з утворенням параформу. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор – метиловий спирт (до 15 %).

Ідентифікація:

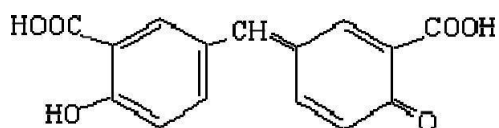
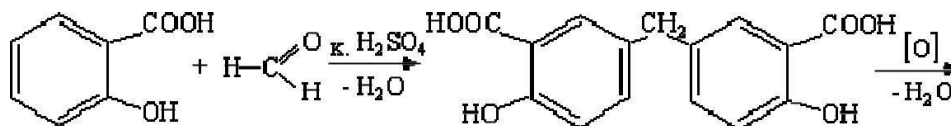
1. Під час взаємодії із натрієвою сіллю хромотропової кислоти у

присутності концентрованої сульфатної кислоти утворюється фіолетово- синє або фіолетово-червоне забарвлення:

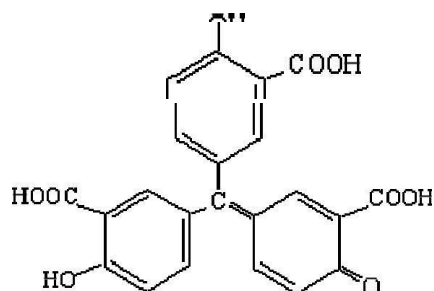
2. Реакція "срібного дзеркала":



3. Нефармакопейна реакція – реакція з саліциловою кислотою у присутності концентрованої сульфатної кислоти – з'являється червоне забарвлення:



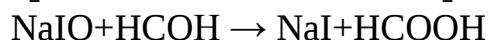
Деякі автори наводять таку структуру аурінового барвника:



Кількісне визначення.

✓ Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$ (ДФУ).

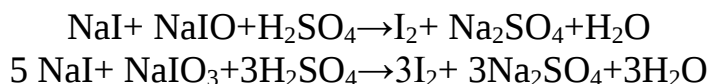
Кислота йодидна, яка утворюється в результаті реакції, може відновлювати мурашину кислоту до формальдегіду, тому окиснення формальдегіду розчином йоду проводять у лужному середовищі:



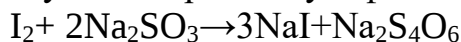
Паралельно може відбуватися реакція диспропорціонування:



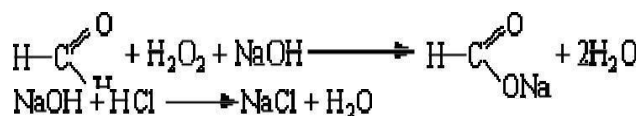
Після завершення реакції окиснення до реакційної суміші додають сульфатну кислоту:



Надлишок йоду відтитрують натрій тіосульфатом:

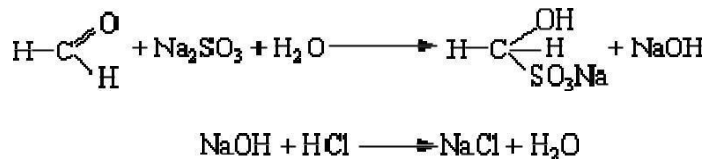


- ✓ Зворотна алкаліметрія після окиснення субстанції гідроген пероксидом у лужному середовищі, індикатор – фенолфталеїн. Надлишок натрій гідроксиду відтитрують хлористоводневою кислотою до знебарвлення,



s = 1:

- ✓ Ацидиметрія, пряме титрування за замісником після взаємодії з натрій сульфідом, s = 1:



Метод прийнятий для кількісного визначення формальдегіду в препараті "Формідрон".

- ✓ Рефрактометрія (для розведених водних розчинів).

Зберігання. У добре закупорених склянках, в захищеному від світла місці, при температурі від 15 до 25 °С.

Застосування. Антисептичний, дезінфікуючий і дезодоруючий засіб, консервант для біологічного матеріалу. Фунгіцидні властивості використовуються для захисту насіння. Є протоплазматичною отрутою!

3.2. Гексаметилентетрамін (Hexamethylentetraminum) Уротропін

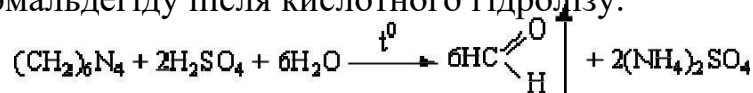
Добування. Взаємодією розчину формальдегіду з аміаком:



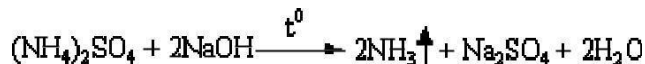
Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. Під час нагрівання сублімується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легкорозчинний у воді та спирті, розчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

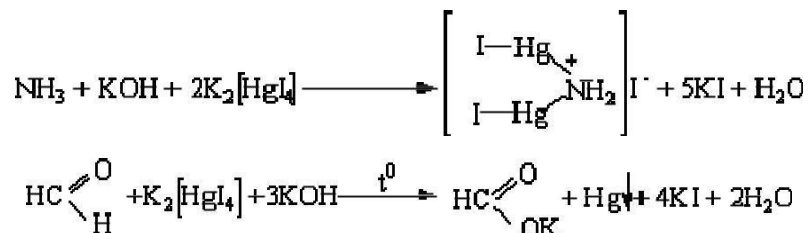


При наступному додаванні натрій гідроксиду виділяється амоніак:



Випробування на чистоту:

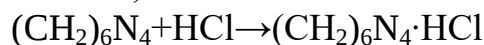
Параформ і солі амонію визначають нагріванням з розчином калій тетраїодомеркурату (реактивом Несслера) – не повинно з'являтися жовте забарвлення або каламуть:



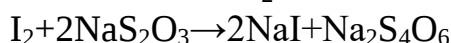
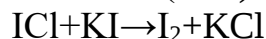
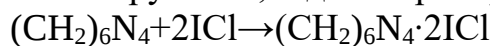
Кількісне визначення:

- ✓ Зворотна ацидиметрія – основне зворотне титрування, індикатор – метиловий червоний, $s = 1/2$

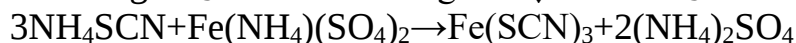
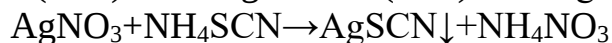
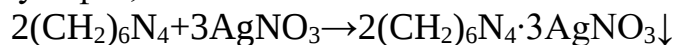
- ✓ Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор змішаний – метиловий оранжевий і метиленовий синій, $s = 1$:



- ✓ Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



- ✓ Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор ферум(III)-амоній сульфат, $s = 2/3$:

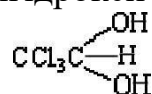


Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний засіб, застосовується перорально та інтравенозно при інфекціях сечовивідних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

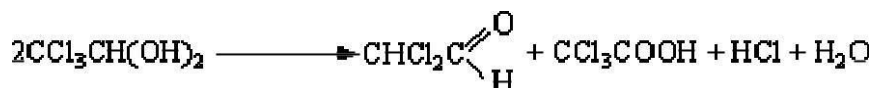
3.3. Хлоралгідрат (Chloralum hydratum)

1,1-Дигідрокси-2,2,2-трихлоретан



Добування. Електрохімічним окисненням етилового спирту в присутності натрій або калій хлоридів.

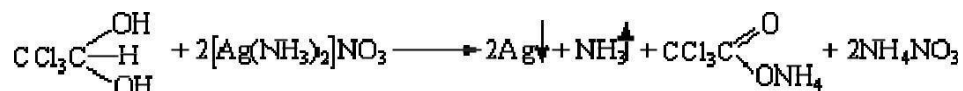
Властивості. Безбарвні прозорі кристали або дрібнокристалічний порошок з характерним різким запахом і ледь гіркуватим своєрідним смаком. Гігроскопічний при підвищеній вологості; на повітрі повільно випаровується. Дуже легко розчинний у воді, спирті та ефірі. Під дією світла повільно розкладається:



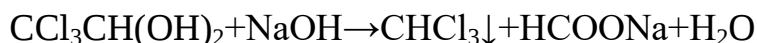
Відсутність продуктів розкладання контролюють перевіркою кислотності.

Ідентифікація:

✓ Реакція «срібного дзеркала»:

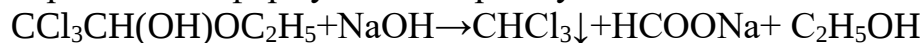


✓ Утворення хлороформу при взаємодії з натрію гідроксидом:



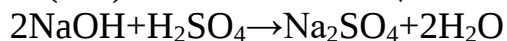
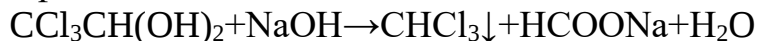
Випробовування на чистоту.

Хлоралалкоголят (трихлорнапівацеталь) – проміжний продукт – визначають за реакцією утворення йодоформу після гідролізу:

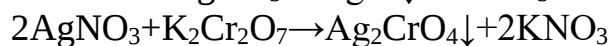
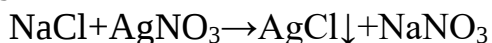


Кількісне визначення:

- Кисотно-основне зворотне титрування, $s = 1$. До наважки субстанції додають розчин натрій гідроксиду, надлишок якого відтитровують розчином сульфатної кислоти:



- Хлороформ може також прореагувати з розчином натрій гідроксиду з утворенням натрій хлориду, який визначають аргентометрично за методом Мора:

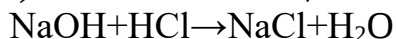
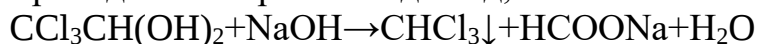


Об'єм титранту знаходять за різницею об'ємів:

$$(V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} - V_{\text{H}_2\text{SO}_4} \cdot K_{\text{H}_2\text{SO}_4}) - V_{\text{AgNO}_3} \cdot V_{\text{AgNO}_3}]$$

➤ Алкаліметрія, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн.

Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:



➤ Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:

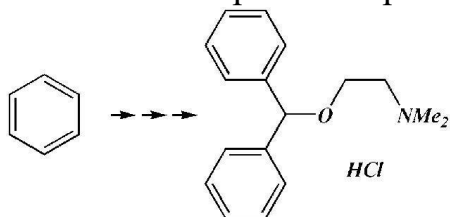


Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла, у прохолодному місці.

Застосування. Заспокійливий, снодійний та анальгезуючий засіб; у великих дозах, близьких до токсичних, має наркотичні властивості. Використовується при психічних захворюваннях і для усунення судом.

Контрольні запитання

1. Як впливає на фізіологічну активність спирту: довжина вуглецевого ланцюга, положення гідроксилу в молекулі, наявність ненасиченого зв'язку в молекулі, введення галогенів у молекулу?
2. Які вимоги до зберігання формаліну?
3. Як впливає карбоксильна група на фізіологічну активність речовин?
4. Напишіть рівняння реакцій, що описують синтез димедролу з бензену:



5. Наведіть способи отримання спиртів.