КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Химический институт им. А. М. Бутлерова

Ларина М.Л., Саматова Н.А., Газизова А.Ф., Падня П.Л., Назарова А.А., Шурпик Д.Н., Стойков И.И.

Органическая химия лекарственных средств: количественное определение методом титрования

учебно-методическое пособие

Казань - 2026

УДК 543.242(075.8)
ББК я73
О64

Печатается по рекомендации учебно-методической комиссии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.
Одобрено на заседании кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Рецензенты:
доктор химических наук, профессор, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества КНИТУ-КХТИ ***С.Ю. Гармонов,***
кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ ***М.П. Кутырева.***

О64 **Органическая химия лекарственных средств: количественное определение методом титрования:** учебно-методическое пособие / М.Л. Ларина, Н.А. Саматова, А.Ф. Газизова, П.Л. Падня, А.А. Назарова, Д.Н. Шурпик, И.И. Стойков. – Казань: Редакционно-издательский центр «Школа», 2026. – 40 с.

Учебное издание предназначено для студентов химического и фармацевтического профилей, обучающихся по дисциплинам «органическая химия», «аналитическая химия» и «фармацевтическая химия». Учебно-методическое пособие содержит теоретический материал, методические рекомендации и алгоритмы выполнения количественного анализа лекарственных веществ. Основной акцент сделан на практическое применение методов кислотно-основного титрования в водной и неводной средах для оценки качества фармацевтических субстанций и лекарственных форм. В пособии представлены частные методики анализа препаратов, включенных в Государственную фармакопею, а также предложены контрольные вопросы и ситуационные задачи для закрепления навыков внутриаптечного контроля.

УДК 543.242(075.8)
ББК я73

© Ларина М.Л., Саматова М.А., Газизова А.Ф., Падня П.Л.,
Назарова А.А., Шурпик Д.Н., Стойков И.И., 2026
© Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ **4**
1. ОСНОВЫ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ **6**
2. ТИТРОВАНИЕ В ВОДНОЙ СРЕДЕ **9**
2.1. АЛКАЛИМЕТРИЯ **9**
2.2. АЦИДИМЕТРИЯ **21**
3. ТИТРОВАНИЕ В НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ **26**
3.1 ТИТРОВАНИЕ ОСНОВАНИЙ И ИХ СОЛЕЙ (АЦИДИМЕТРИЯ) **27**
3.2. ТИТРОВАНИЕ КИСЛОТ (АЛКАЛИМЕТРИЯ) **31**
4. МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ **34**
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ **36**
СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА **39**

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее учебное издание разработано для студентов химического и фармацевтического профиля, обучающихся аналитической и фармацевтической химии в рамках бакалавриата, магистратуры или специалитета, и содержит теоретические основы кислотно-основного титрования. Настоящее издание является учебным сопроводительным материалом для лабораторно-практического курса аналитической, органической и фармацевтической химии.

Кислотно-основное титрование остается одним из самых востребованных методов в количественном анализе благодаря своей экспрессности, доступности реактивов и высокой точности определений. В современной фармацевтической практике этот метод является фундаментальным: он широко применяется как в крупномасштабном фармакопейном анализе, так и в рамках повседневного внутриаптечного контроля качества лекарственных средств. Многовариантность метода позволяет определять широчайший спектр лекарственных соединений: от веществ с ярко выраженным кислотным или основным характером до соединений, которые в обычных условиях кажутся нейтральными.

Данное учебное пособие поможет студентам освоить, во-первых, теоретические основы: понимание протолитической теории Брёнстеда-Лоури, где взаимодействие рассматривается как динамический процесс переноса протона от кислоты (донора) к основанию (акцептору). Во-вторых, практическую вариативность: освоение прямого, обратного и косвенного титрования в зависимости от химических свойств анализируемого вещества. В-третьих, гибкость метода: выбор оптимальной среды для анализа — от классических водных растворов до специфических неводных растворителей. Последнее особенно критично для анализа слабых электролитов, чье титрование в воде затруднено или невозможно.

Материал пособия построен по принципу «от теории к практике». В разделах подробно рассматриваются алкалиметрия и ацидиметрия в водной среде, включая анализ таких важных препаратов, как борная кислота, аминокислоты, барбитураты и соли органических оснований. Титрование в

неводных средах, что открывает возможности для анализа азотсодержащих органических оснований и их солей в среде ледяной уксусной кислоты или диметилформамида. Отдельная глава посвящена конкретным методикам количественного определения популярных лекарственных средств (фенобарбитал, кодеин, бендазол и др.), соответствующие современным требованиям ОФС. Для закрепления материала и самоконтроля в пособие включены ситуационные задачи и контрольные вопросы, имитирующие реальные рабочие ситуации специалиста в лаборатории.

1. ОСНОВЫ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ

Кислотно-основное титрование является наиболее распространённым в количественном анализе из-за быстроты определений, возможности титрования в водной, неводной и смешанных средах, доступности реагентов. Метод нашел широкое применение как в фармакопейном анализе, так и во внутриаптечном контроле качества лекарств. Многовариантность метода дает возможность определять лекарственные соединения основного или кислотного характера, а также не обладающие ни кислотными, ни основными свойствами.

Согласно протолитической теории кислот и оснований Брёнстеда-Лоури, кислотно-основные реакции осуществляются за счет переноса протона от кислоты к основанию. Иначе говоря, кислота является донором, а основание – акцептором протонов. И кислотно-основное взаимодействие можно представить следующим образом:

$$HA + B \rightleftharpoons HB^+ + A^-$$

где: HA – кислота; B – основание; HB^+ – сопряженная кислота; A^- – сопряженное основание.

Кислота и основание, которые отличаются содержанием протона, называются сопряженными, например: H_2O и $OH^–$, NH_4^+ и NH_3, CH_3COOH и $CH_3COO^–$, HCl и $Cl^–$. Чем сильнее донорная кислота, тем слабее сопряженное ей основание и наоборот.

В зависимости от используемого титрованного раствора кислотно-основное титрование подразделяется на (1) **ацидиметрию** и (2) **алкалиметрию**. В ацидиметрии в качестве титрантов используют растворы сильных кислот (хлористоводородной, серной, хлорной), в алкалиметрии растворы щелочей или метилата натрия.

В кислотно-основном титровании (как и в других титриметрических методах) применяются следующие варианты титрования:

а) Прямое титрование, заключающееся в непосредственном взаимодействии определяемого вещества и титранта.

б) Обратное титрование, заключающееся во взаимодействии определяемого вещества с титрантом №1, взятым в избытке, при этом остаток титранта №1 оттировывают титрованным раствором №2. Таким образом, данный вариант титрования требует наличия двух титрованных растворов. Обратное титрование используется в случаях, когда определяемое вещество медленно реагирует с титрантом, или в этих условиях невозможно фиксировать конец титрования (нет подходящего индикатора).

в) Косвенное (заместительное, по заместителю) титрование, заключающееся во взаимодействии определяемого вещества со вспомогательным реактивом, в результате чего выделяется эквивалентное количество кислоты или щелочи, которое титруют соответствующим титрованным раствором кислоты или щелочи. Заместительное (косвенное) титрование используется в случаях, когда анализируемое вещество с применяемым титрантом непосредственно не взаимодействует, а определение другими методами затруднено или невозможно.

Определить конечную точку титрования (КТТ) можно двумя способами: (1) **визуально** (с помощью индикатора) и (2) **инструментально** (например, потенциометрически).

Кислотно-основные индикаторы обычно представляют собой органические соединения, проявляющие свойства слабых кислот или оснований. Наиболее часто в кислотно-основном титровании используются индикаторы: метиловый оранжевый, метиловый красный, нейтральный красный, бромтимоловый синий, кристаллический фиолетовый, феноловый красный, фенолфталеин, тимолфталеин, тимоловый синий. С целью получения более контрастного изменения окраски в КТТ применяют смешанные индикаторы, например, смесь метилового оранжевого с метиленовым синим в соотношении 2:1, смесь фенолфталеина с метиленовым синим в соотношении 2:1 и т.д.

Кислотно-основное титрование может осуществляться в **водной**, **неводной** и **смешанной средах**.

В водной среде определение проводится в случаях, когда анализируемое вещество растворимо в воде, реакция между ним и титрантом протекает стехиометрично и количественно, продукт реакции устойчив и растворим в воде.

В смешанных средах анализ проводят, когда:

1) определяемое вещество мало растворимо в воде;

2) соль, образующаяся в процессе титрования слабых электролитов, может гидролизоваться;

3) один из продуктов реакции из-за своих кислотно-основных свойств может оказывать влияние на изменение окраски индикатора и, следовательно, на результат титрования.

В первом случае для растворения навески анализируемого вещества применяют органический растворитель (спирт, ацетон), нейтрализованный по тому индикатору, который будет использован при титровании. Так поступают при количественном анализе ацетилсалициловой, салициловой, бензойной кислот, бутадиона, фенобарбитала, кодеина, дибазола и т.д.

Присутствие органического растворителя в титруемом растворе препятствует гидролизу образующихся солей, например, в случае титрования барбитуратов (фенобарбитал, барбитал) и бутадиона. Органический растворитель (эфир, хлороформ, спиртово-хлороформную смесь в соотношении 1:2) добавляют для экстракции (случай 3). Примеры: определение солей органических кислот (натрия бензоат и салицилат) и органических оснований (атропина сульфат, дибазол, димедрол, новокаин, папаверина гидрохлорид и т.д.)

Титрование в среде неводных растворителей проводят, как правило, в случае анализа лекарственных веществ, являющихся слабыми кислотами или слабыми основаниями.

2. ТИТРОВАНИЕ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

2.1. АЛКАЛИМЕТРИЯ

Вариант нейтрализации основан на свойстве неорганических и органических кислот взаимодействовать со щелочами с образованием солей. Способ титрования, за редким исключением, прямой. Сильные кислоты (хлористоводородную) титруют по индикатору метиловому оранжевому. При титровании более слабых органических кислот (бензойной, салициловой, барбитуратов, сульфаниламидов и т.д.) используют индикаторы, изменяющие окраску в щелочной среде: феноловый красный, фенолфталеин, тимолфталеин.

По этому варианту определяют:

Сильные неорганические кислоты – кислоту хлористоводородную

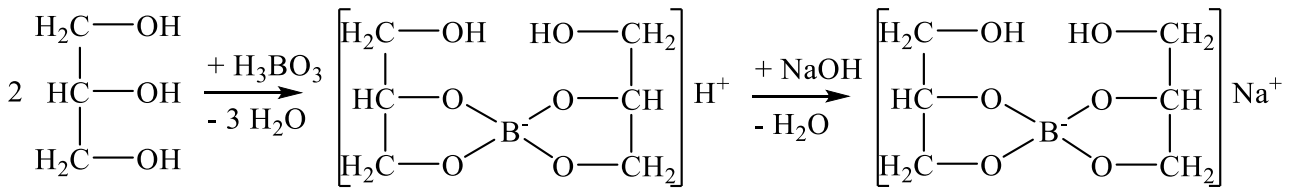
$$HCl + NaOH \longrightarrow NaCl + H_2O$$

Слабые неорганические кислоты – кислоту борную ($К_д = 5.75\times10^{-10}$). Соли, образующиеся при титровании борной кислоты щелочью, очень сильно гидролизуются, и раствор становится щелочным значительно ранее достижения эквивалентной точки:

$$H_3BO_3 + NaOH \rightleftharpoons NaBO_2 + 2\ H_2O$$

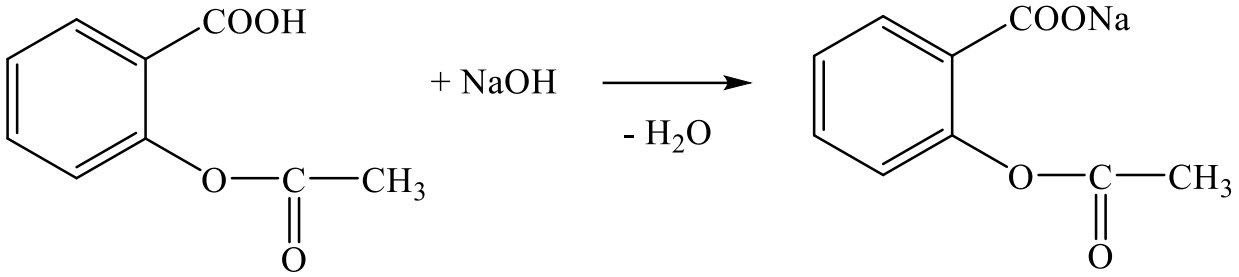
$$4\ H_3BO_3 + 2\ NaOH \rightleftharpoons Na_2B_4O_7 + 7\ H_2O$$

Для усиления кислотных свойств кислоты борной используют ее свойство реагировать с многоатомными спиртами с образованием более сильных комплексных кислот, которые можно точно титровать, используя индикатор фенолфталеин. Для этой цели добавляют нейтрализованный по фенолфталеину глицерин (ГФ X, ст. 10.), образующаяся глицероборная кислота титруется щелочью. Кроме глицерина можно применять и другие многоатомные спирты, например, маннит:



Учитывая возможный гидролиз натриевой соли глицероборной кислоты, к концу титрования добавляют дополнительную порцию глицерина. Сохранение при этом розовой окраски свидетельствует о достижении эквивалентной точки. Если окраска исчезнет, добавляют глицерин, и титрование продолжают до сохранения розовой окраски после добавления глицерина.

Карбоновые кислоты в большинстве своем относятся к слабым кислотам ($К_д$ = 10^{-4} – 10^{-5}), являются, как правило, нерастворимы или очень малорастворимы в воде, поэтому их растворяют в спирте или ацетоне, нейтрализованных по применяемому в данном определении индикатору. Так анализируют кислоты: бензойную, салициловую, ацетилсалициловую, никотиновую, мефенаминовую, ибупрофен и др.:

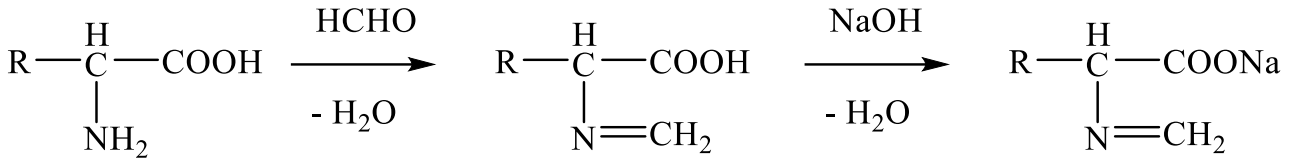


При определении ацетилсалициловой кислоты необходимо учитывать возможность гидролиза по сложноэфирной связи, для предупреждения которого титрование проводят быстро, навеску растворяют в охлажденном до 8–10°С спирте.

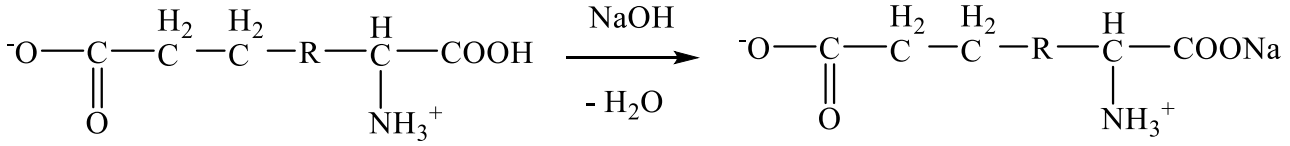
Аминокислоты жирного ряда являются амфотерными соединениями, т.к. содержат карбоксильную группу, обеспечивающую кислотные свойства, и алифатические аминогруппу, обладающую основными свойствами. В водных растворах аминокислоты образуют внутренние соли – бетаины (NH_3^+–CH(R)–COO^-). Поэтому их алкалиметрическое определение затруднено.

Для количественного анализа аминокислот используют формольное титрование (по Серенсену), в котором для связывания (блокирования) аминогруппы к раствору аминокислоты добавляют формалин. Образующееся *N*-метиленовое производное титруют щелочью по фенолфталеину или

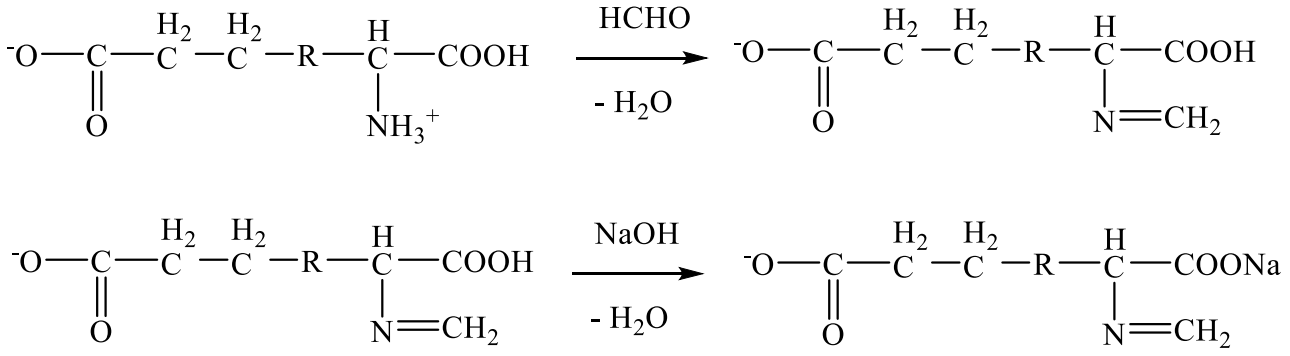
тимолфталеину (аминалон, метионин, цистеин, глютаминовую, аминокапроновую кислоты):



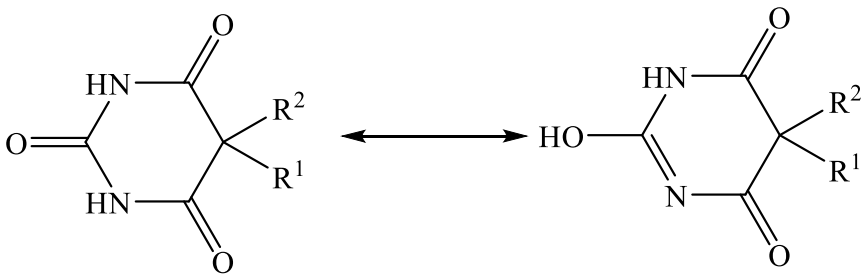
Глутаминовая кислота содержит две карбоксильные группы, поэтому, в зависимости от условий, может титроваться как одноосновная или как двухосновная. При титровании гидроксидом натрия по индикатору бромтимоловому синему (без формалина) во взаимодействие вступает только одна карбоксильная группа:



В присутствии формалина или органических растворителей (спирт, ацетон) глютаминовая кислота титруется раствором щелочи как двухосновная по индикатору фенолфталеину:

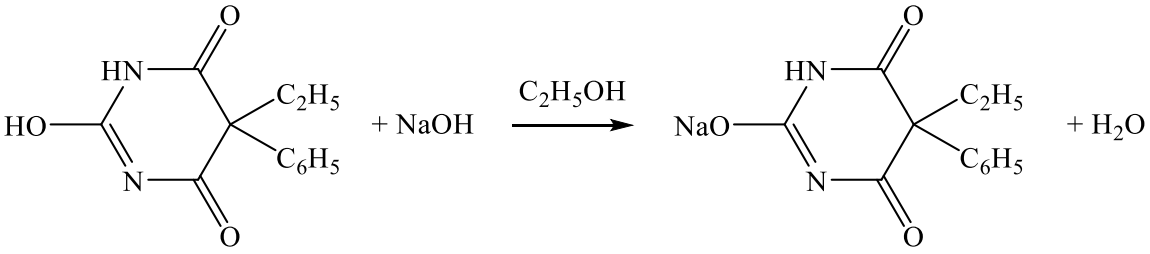


Барбитураты, сульфаниламиды. Кислотные свойства барбитуратов-кислот обусловлены лактам-лактимной таутомерией:

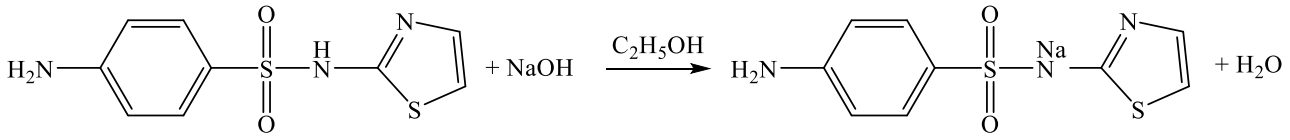


лактам лактим

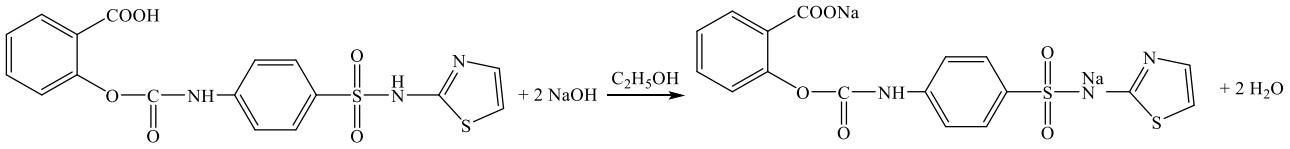
Лактимная форма обладает очень слабыми кислотными свойствами и может реагировать со щелочью с образованием однозамещенной натриевой соли (при pH = 10.0). Титрование ведут в спирте, нейтрализованном по тимолфталеину. Образующаяся натриевая соль барбитурата легко гидролизуется, спирт несколько уменьшает её гидролиз, вследствие чего значение pH барбитурата натрия при концентрации близкой к 0.1 М лежит в пределах 9.3-10.5, поэтому в качестве индикатора при титровании барбитуратов-кислот применяют тимолфталеин:



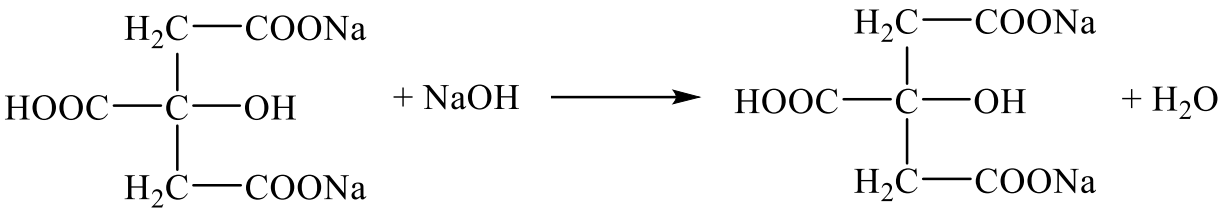
Кислотный характер сульфаниламидов (за исключением стрептоцида) обусловлен наличием замещенной амидной группы (когда заместитель ацильный радикал – имидная группа). Большинство сульфаниламидов относится к NH-кислотам. Так можно определить норсульфазол, этазол, сульфадимезин, сульфален.



При определении фталазола (обратное титрование) расходуется 2 эквивалента щелочи, т.к. нейтрализация идет по сульфамидной и карбоксильной группам. Определение проводят в присутствии органического растворителя, индикатор – тимолфталеин или смешанный (тимоловый синий и фенолфталеин 1:1).

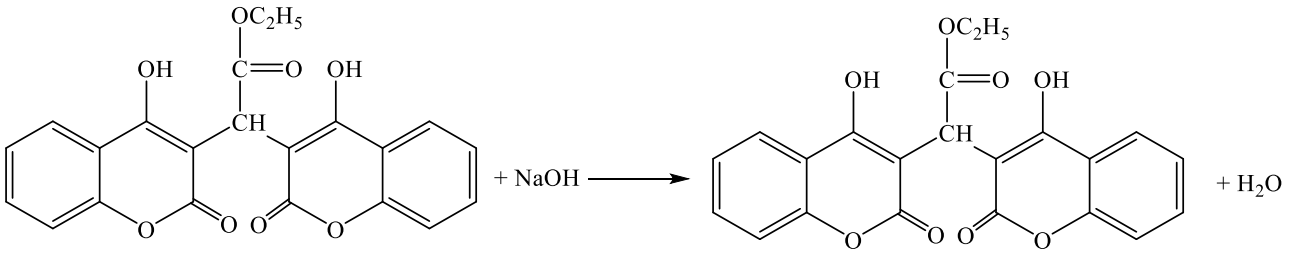


Этим же способом определяют кислые соли многоосновных кислот, например, натрия гидроцитрат:

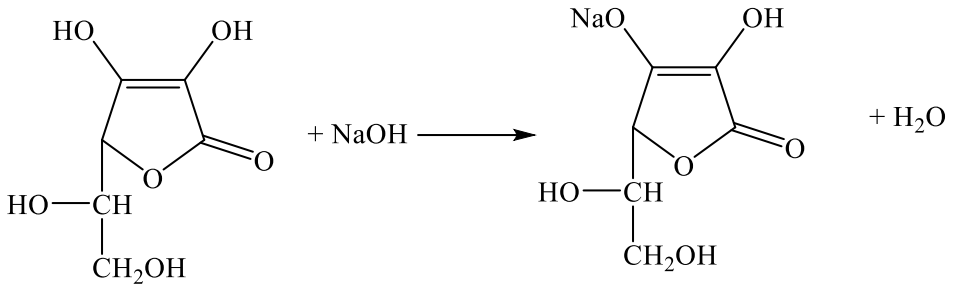


Вещества, содержащие енольный гидроксил (кислота аскорбиновая, бутадион, неодикумарин, фепромарон).

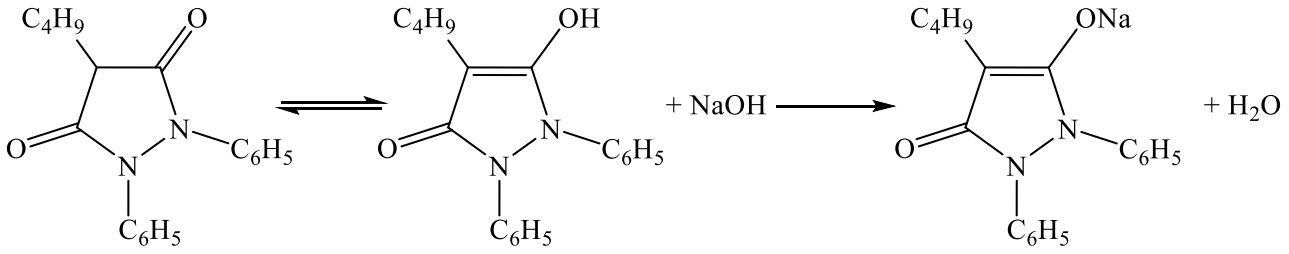
Енольные гидроксилы придают лекарственным веществам кислотные свойства, поэтому они могут титроваться щелочью (индикатор фенолфталеин или смешанный).



Аскорбиновая кислота образует однозамещенную соль, взаимодействие с гидроксидом натрия идет только по гидроксилу при C_3 атоме углерода:



Кислотные свойства бутадиона обусловлены кето-енольной таутомерией:



Вариант вытеснения. *Соли органических оснований* (соли алкалоидов и азотистых оснований) можно титровать раствором натрия гидроксида, определяя их таким образом по кислотной части молекулы. В качестве индикатора чаще всего применяют фенолфталеин. Способ титрования – прямой.

В основе взаимодействия лежит свойство сильных оснований вытеснять слабые основания из их солей в органическую фазу:

$$R_2NHA + NaOH \rightarrow R_3N\downarrow + Na^+A + H_2O$$

где R_3N – органическое основание; HA – кислота.

Но т.к. выделяющееся в процессе титрования органическое основание в водном растворе диссоциирует, создавая щелочную реакцию среды раньше достижения точки эквивалентности:

$$R_3N + HOH \rightleftharpoons R_3NH^+ + OH^-$$

то для извлечения из водной фазы выделяющегося основания добавляют органический растворитель — спиртово-хлороформную смесь в соотношении 1:2. При титровании солей слабых оснований (дибазол, папаверина гидрохлорид, пилокарпина гидрохлорид) прибавляют спирт в количестве 40–60% конечного объема определяемого раствора.

Некоторые лекарственные вещества этой группы содержат фенольный гидроксил, который, обладая слабыми кислотными свойствами, может реагировать с титрантом в случае использования в качестве индикатора фенолфталеина. В таких случаях рекомендуется поступать следующим образом:

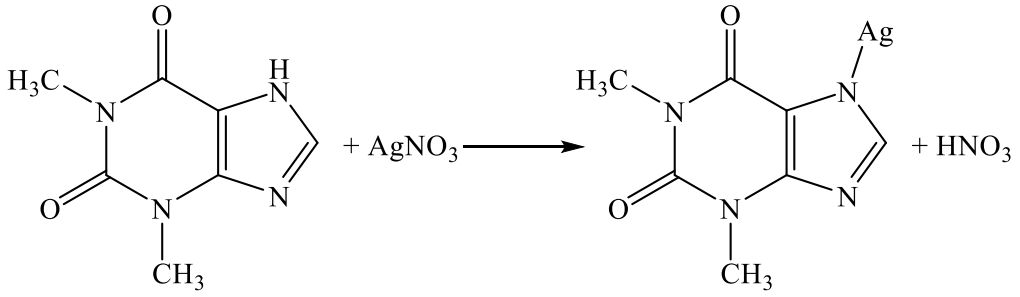
а) добавлять большой объем спирта, чтобы подавить диссоциацию фенольного гидроксила. Например, мезатон (фетанол) следует титровать в присутствии спиртово-хлороформной смеси (3:1);

б) выбирать индикатор, при титровании с которым исключается влияние фенольного гидроксила. Так, например, поступают в случае титрования пиридоксина гидрохлорида, используя в качестве индикатора бромтимоловый синий:

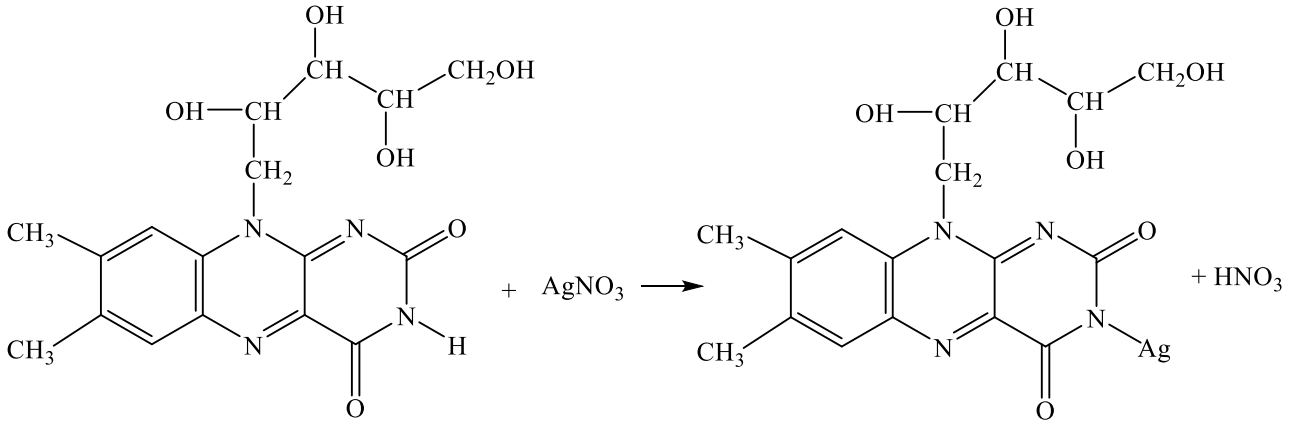
в) использовать экстрагент, извлекающий компонент, содержащий фенольный гидроксил. Например, определение пилокарпина гидрохлорида в присутствии резорцина проводят, добавляя спиртоэфирную смесь: эфир извлекает резорцин, что позволяет в этих условиях титровать пилокарпина гидрохлорид по фенолфталеину. При алкалиметрическом определении

лекарственных веществ, содержащих сложноэфирную группу (атропина сульфат, новокаин и т.д.), титрование проводят быстро, чтобы исключить возможность гидролиза. Способ косвенной алкалиметрии, основанный на взаимодействии лекарственных веществ со вспомогательными реактивами с выделением эквивалентного количества кислоты. При этом могут использоваться следующие типы реакций.

Соле- и комплексообразование. Определение основано на свойстве лекарственных веществ (теобромин, теофиллин, рибофлавин, прегнин, этинилэстрадиол), содержащих подвижный атом водорода, выделять азотную кислоту при взаимодействии с раствором нитрата серебра. Выделяющуюся азотную кислоту титруют раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора феноловый красный, бромтимоловый синий:



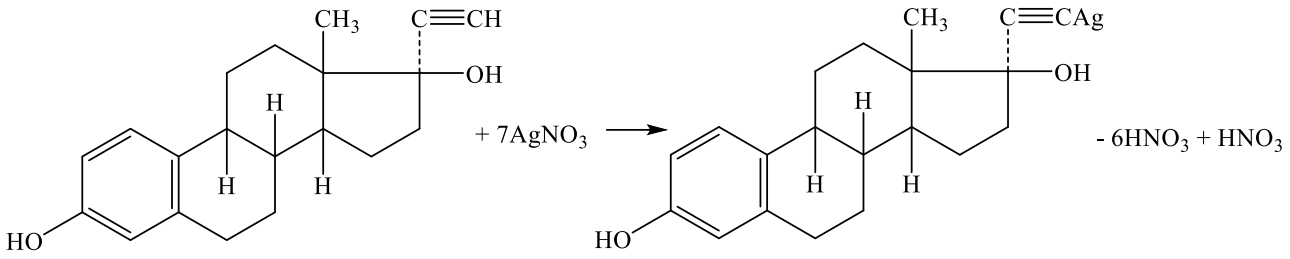
$$HNO_3 + NaOH \longrightarrow NaNO_3 + H_2O$$



$$HNO_3 + NaOH \longrightarrow NaNO_3 + H_2O$$

Э=М

В молекулах прегнина и этинилэстрадиола содержится этинильный радикал -C≡CH, атом водорода которого может легко выделяться в виде протона и замещаться атомами металлов с образованием солей ацетиленидов:

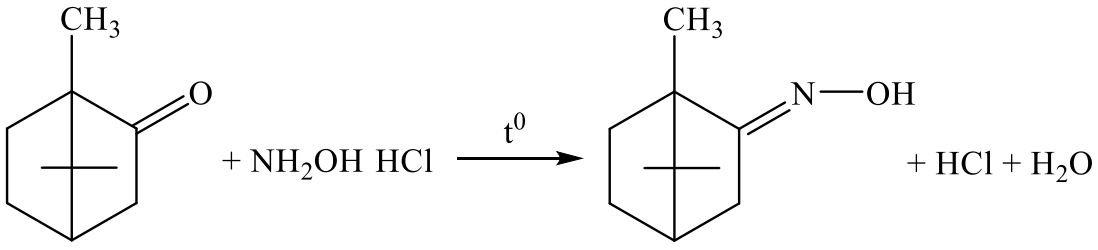


$$HNO_3 + NaOH \longrightarrow NaNO_3 + H_2O$$

Э=М

Этинилэстрадиол с нитратом серебра образует двойную соль, состоящую из серебряной соли этинилэстрадиола и шести молекул нитрата серебра. Конечную точку титрования в этом случае определяют потенциометрически.

Образование оксима. Определение основано на свойстве соединений, содержащих кетогруппу, реагировать с гидрохлоридом гидроксиламина с образованием оксима, что сопровождается выделением эквивалентного количества кислоты, которую титруют гидроксидом натрия. Так можно провести количественное определение камфоры, ее производных, стероидных гормонов Реакция конденсации кетона с гидроксиламином протекает в водно-спиртовом растворе при нагревании.



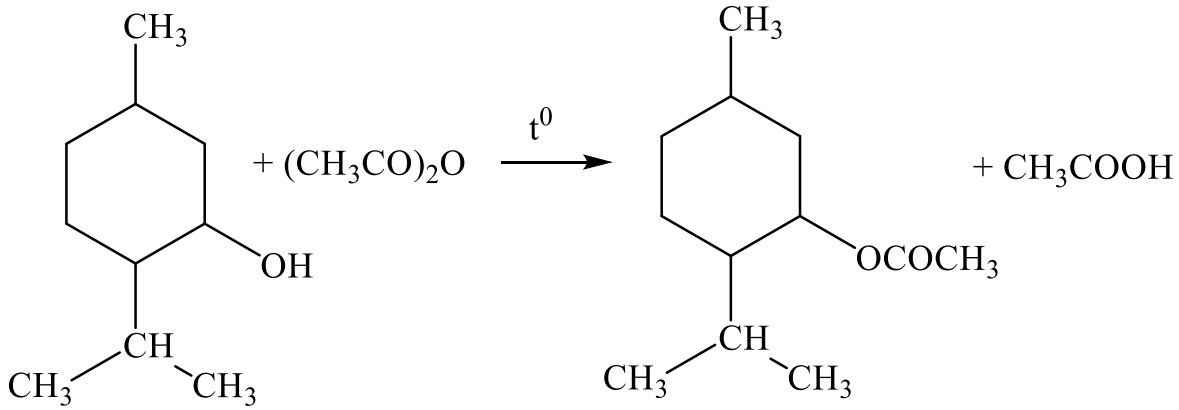
$$HCl + KOH \longrightarrow KCl + H_2O$$

Э=М

Вариант косвенной алкалиметрии нашел применение в анализе субстанций лекарственных веществ и их лекарственных форм заводского и экстемпорального изготовления.

Определение фенолов и спиртов методом ацетилирования. На реакции ацетилирования спиртового или фенольного гидроксила уксусным ангидридом с последующим превращением (путем добавления воды) избытка уксусного ангидрида в уксусную кислоту и титрованием последней раствором гидроксида натрия основано количественное определение ментола, синэстрола, диэтилстильбэстрола.

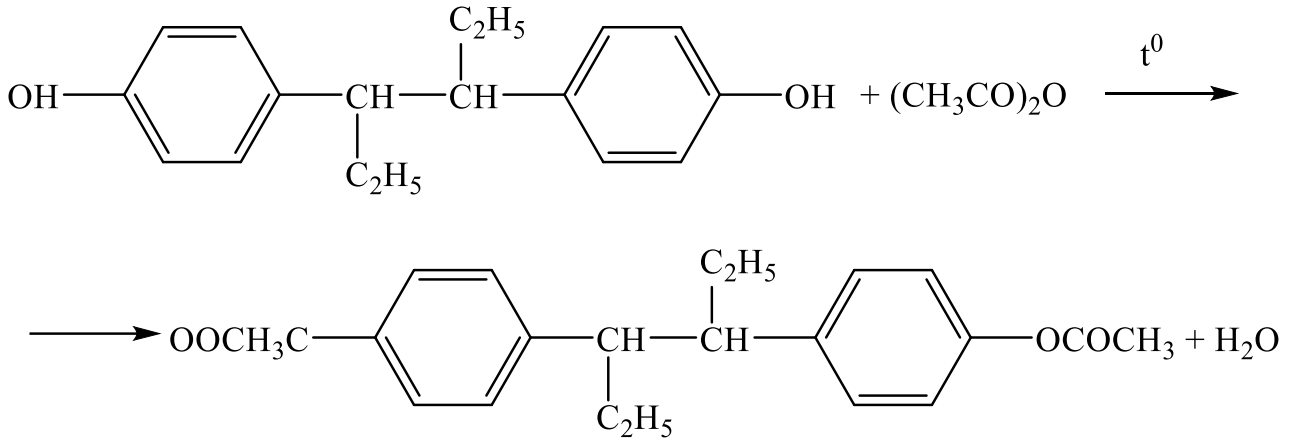
Реакция ацетилирования протекает в безводной среде (пиридин) при нагревании. Параллельно проводят контрольный опыт, в котором тот же объем уксусного ангидрида, что взят для реакции с определяемым веществом, разлагают водой и образовавшуюся уксусную кислоту оттитровывают щелочью (индикатор фенолфталеин). Расчет проводят по разности объемов гидроксида натрия, израсходованных на титрование контрольного опыта и исследуемого раствора. Эквивалент препарата зависит от количества спиртовых или фенольных гидроксилов:



$$(CH_3CO)_2O + H_2O \longrightarrow 2CH_3COOH$$

$$CH_3COOH + NaOH \longrightarrow CH_3COONa + H_2O$$

Э=М



$$(CH_3CO)_2O + H_2O \longrightarrow 2CH_3COOH$$

$$CH_3COOH + NaOH \longrightarrow CH_3COONa + H_2O$$

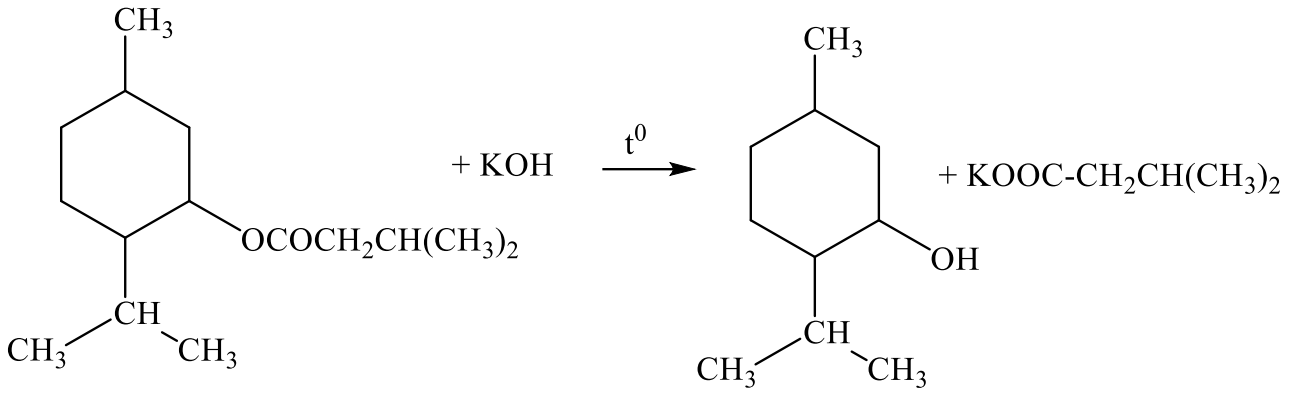
Э=М/2

Способ используется в анализе лекарственных веществ, является фармакопейным для субстанций перечисленных соединений. Во внутриаптечном анализе не используется.

Гидролитическое разложение основано на свойстве лекарственных веществ гидролизоваться в щелочной среде. Избыток щелочи затем оттитровывают раствором кислоты. Индикатор – фенолфталеин, бромкрезоловый пурпуровый или смешанный. Параллельно ставится контрольный опыт. Применяется в количественном анализе сложных эфиров, амидов лактамов, лактонов, например, фенилсалицилата, ментилового эфира изовалериановой кислоты (в валидоле) и других неустойчивых в щелочной среде лекарственных веществ (хлоралгидрат).

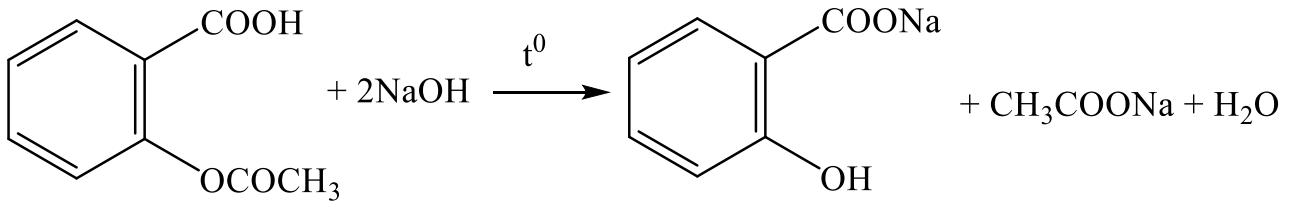
Реакция гидролитического расщепления протекает медленно, поэтому для ее количественного протекания используют нагревание или кипячение. При гидролитическом разложении сложных эфиров образуется соль соответствующей кислоты и спирт или фенол:

Ментиловый эфир изовалериановой кислоты



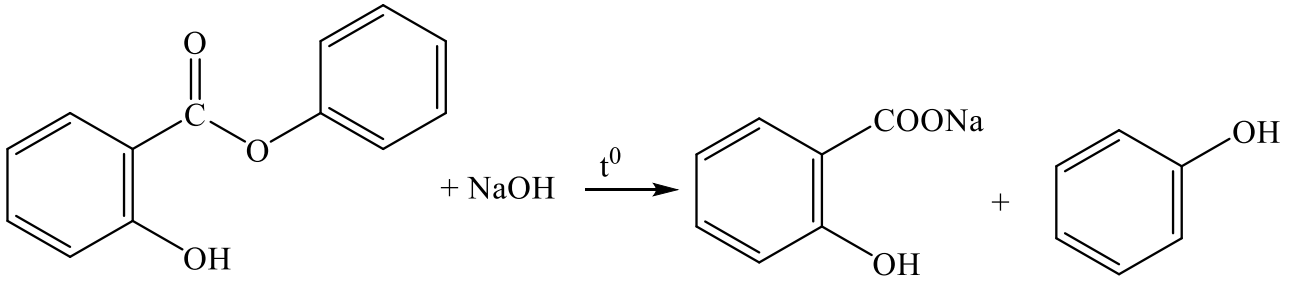
Э=М

Кислота ацетилсалициловая



Э=М/2

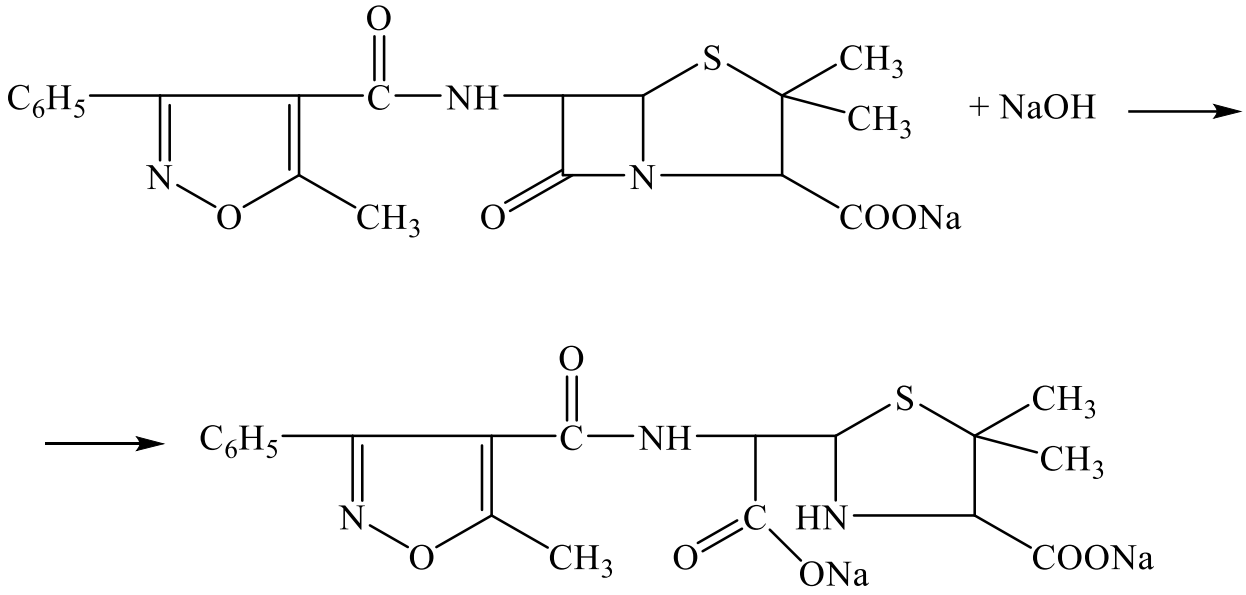
Фенилсалицилат



Э=М

На щелочном гидролизе по β-лактамному циклу (лактам — внутренний амид) основано определение суммы пенициллинов в препаратах полусинтетических пенициллинов (оксациллина натриевая соль, ампициллин, карбенициллина динатриевая соль):

(Оксациллина Na-соль)



Э=М

Хлоралгидрат разлагается щелочью с разрывом связи углерод — углерод (=C-C=):

$$CCl_3CH(OH)_2 + NaOH \longrightarrow CHCl_3 + HCOONa + H_2O$$

Э=М

После завершения гидролитического разложения лекарственного вещества избыток щелочи оттитровывают кислотой:

$$NaOH\ (изб) + HCl \longrightarrow NaCl + H_2O$$

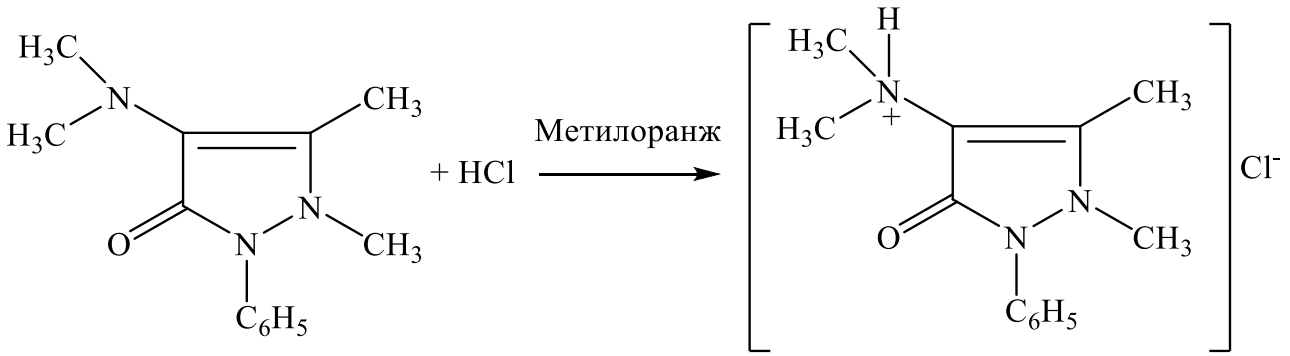
Э=М

Вариант гидролитического разложения используется, преимущественно, в анализе лекарственных веществ и лекарственных форм заводского изготовления.

2.2. АЦИДИМЕТРИЯ

Вариант нейтрализации основан на свойстве неорганических и органических оснований взаимодействовать с кислотами с образованием солей. Так определяют основания: амидопирин, гексаметилентетрамин, кодеин, этилендиамин в эуфиллине. Способ титрования - прямой. Более сильные основания (кодеин) титруют раствором хлористоводородной кислоты по индикатору метиловому красному, более слабые, например, гексаметилентетрамин, амидопирин — по метиловому оранжевому.

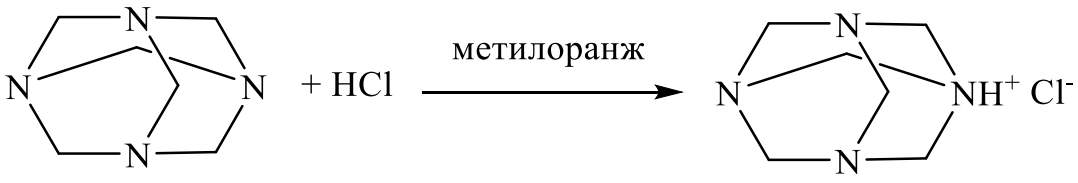
Примеры. Определение амидопирина, который проявляет основные свойства за счет атома азота диметиламиногруппы у С4. Этот вариант используется, как правило, при анализе амидопирина в экстемпоральных лекарственных формах:



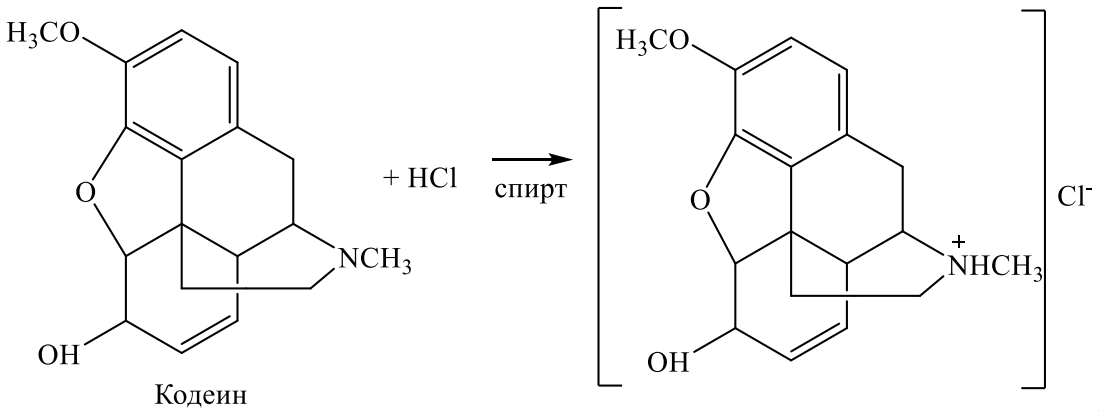
Э=М

Также определяют гексаметилентетрамин, который ведет себя как однокислотное основание, и кодеин:

Гексаметилентетрамин



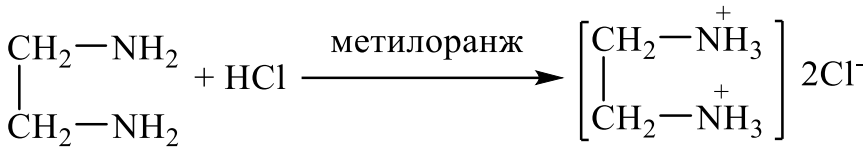
Э=М



Кодеин

Э=М

Вариант нейтрализации лежит в основе количественного определения этилендиамина (в зуфиллине) и аммиака:



Э=М/2

По способу обратного титрования возможно определение окиси магния:

$$MgO + 2\ HCl \longrightarrow MgCl_2 + H_2O$$

$$HCl\ (изб.) + NaOH \xrightarrow{\text{фенолфталеин}} NaCl + H_2O$$

Э=М/2

Вариант вытеснения

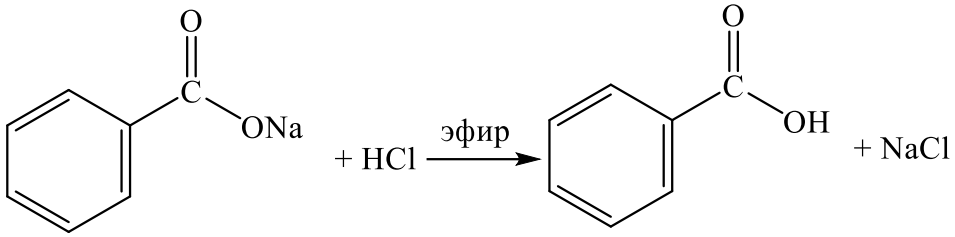
Соли сильных оснований и слабых кислот (неорганических и органических) могут быть определены количественно титрованием раствором хлористоводородной кислоты (натрия гидрокарбонат, натрия тетраборат, калия ацетат, натрия салицилат и бензоат, натриевые соли барбитуратов и сульфаниламидных препаратов и др.). Способ титрования — прямой, индикатор метиловый оранжевый или смешанный. В основе взаимодействия лежит свойство сильной кислоты (титранта) вытеснять слабую кислоту из ее соли. Примеры:

Натрия гидрокарбонат

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

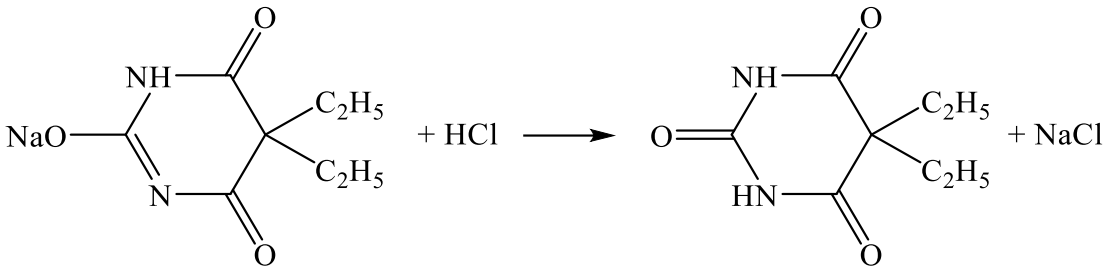
Э=М

Натрия бензоат



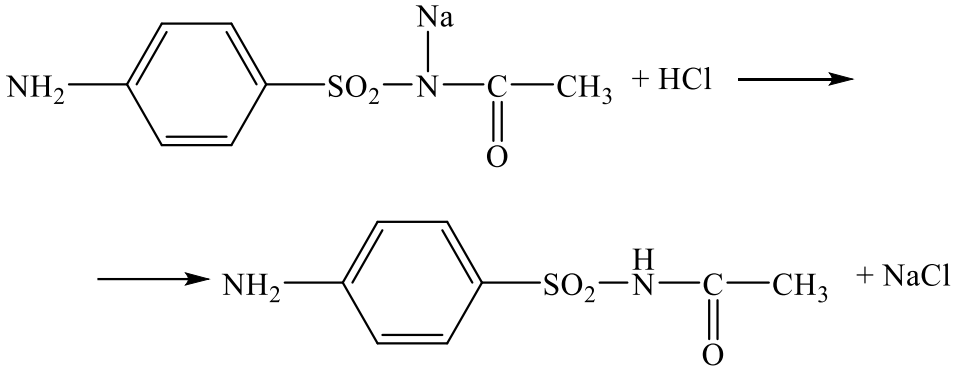
Э=М

Барбитал-натрий



Э=М

Сульфацил-натрий



Э=М

Определение бензоата и салицилата натрия проводят в присутствии несмешивающегося с водой органического растворителя (эфир) для извлечения выделяющихся бензойной и салициловой кислот. Титрование натриевых солей барбитуратов и сульфаниламидов, натрия тетрабората (соли более слабых кислот) проводят без добавления органического растворителя. На результаты титрования таких солей как барбитал-натрий и эуфиллин оказывает влияние углекислота, т.к. она может вытеснить из них более слабые кислоты. Поэтому вода, используемая для растворения навески, должна быть свободной от углекислоты (свежепрокипяченной и охлажденной).

Способ косвенной ацидиметрии лежит в основе определения желтой окиси ртути. Метод основан на взаимодействии желтой окиси ртути с йодидом калия,

при этом выделяется эквивалентное количество щелочи, которая определяется ацидиметрически. Индикатор – метиловый красный:

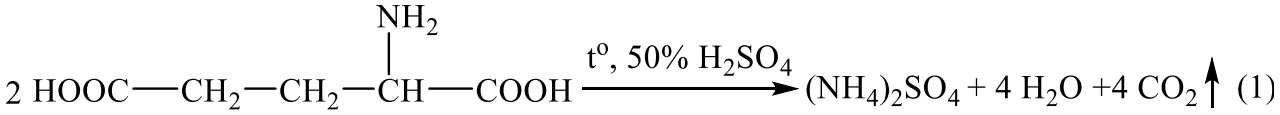
$$HgO + 4\ KI + H_2O \longrightarrow K_2HgI_4 + 2\ KOH$$

$$2\ KOH + 2\ HCl \longrightarrow 2\ KCl + 2H_2O$$

Э=M/2

К косвенному способу титрования следует отнести определение азотсодержащих лекарственных веществ, получившее название **метод Кьельдаля**. Метод заключается в получении из лекарственного вещества летучего амина, образующего соль борной кислотой, которая затем определяется ацидиметрически (вытеснение слабой кислоты более сильной). Метод Кьельдаля может осуществляться в классическом и модифицированном вариантах.

Классический метод Кьельдаля, Основан на окислительной минерализации азотсодержащих органических соединений под действием 50% серной кислоты при кипячении. Для ускорения процесса минерализацию проводят в присутствии катализаторов – смеси сульфата меди и сульфата калия, солей ртути или селена. Образующийся при этом в эквивалентном количестве сульфат аммония (1) разлагают щелочью при нагревании (2), выделяющийся аммиак улавливают раствором борной кислоты (3) и образовавшуюся соль определяют ацидиметрически (4) со смешанным индикатором. Так определяют глутаминовую кислоту, метионин, гексамидин, дипрофиллин и некоторые другие лекарственные вещества.



$$2\ HOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH \xrightarrow{t^o,\ 50\%\ H_2SO_4} (NH_4)_2SO_4 + 4\ H_2O + 4\ CO_2\uparrow \quad (1)$$

$$(NH_4)_2SO_4 + 2\ NaOH \longrightarrow 2\ NH_3\uparrow + Na_2SO_4 + 2H_2O \quad (2)$$

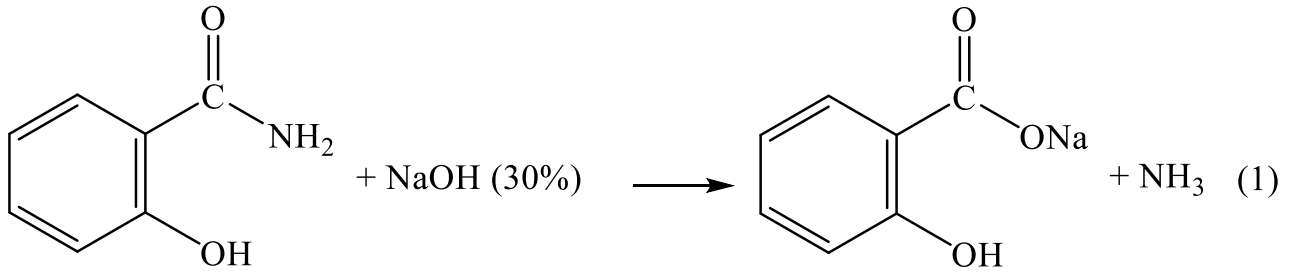
$$3\ NH_3 + 5\ H_3BO_3 \longrightarrow (NH_4)_2B_4O_7 + NH_4BO_2 + 6\ H_2O \quad (3)$$

$$(NH_4)_2B_4O_7 + NH_4BO_2 + 3\ HCl + 6\ H_2O \longrightarrow 3\ NH_4Cl + 5\ H_3BO_3 \quad (4)$$

Э=M/n, где n — количество атомов азота в молекуле лекарственного вещества

Модификация метода Кьельдаля используется для лекарственных веществ, содержащих амидную группу (салициламид и др.). В основе лежит

гидролитическое разложение амидной группы 30% раствором едкого натра с выделением аммиака (1), который улавливают раствором борной кислоты (2), далее поступают как в классическом методе Кьельдаля: (салициламид)



(1)

$$3\ NH_3 + 5\ H_3BO_3 \longrightarrow (NH_4)_2B_4O_7 + NH_4BO_2 + 6\ H_2O \qquad (2)$$

Метод Кьельдаля является методом фармакопейного анализа, во внутриаптечном контроле ввиду трудоемкости и длительности не используется.

Вариант гидролитического разложения. По этому варианту, согласно ГФ X, ст. 323, определяют гексаметилентетрамин. Способ титрования – обратный, индикатор – метиловый красный. Параллельно проводят контрольный опыт. Отдельно титруют щелочью такой же объем кислоты, который взят в реакцию с определяемым веществом. По разности объемов щелочи, пошедших на титрование контрольного и основного опытов, определяют количество кислоты, связавшейся с анализируемым веществом:

$$(CH_2)_6N_4 + 2\ H_2SO_4 + 6\ H_2O \xrightarrow{t^o} 6\ HCOH + 2\ (NH_4)_2SO_4$$

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

Э=М/4

3. ТИТРОВАНИЕ В НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Метод кислотно-основного титрования в неводных растворителях применяется для количественного определения слабых кислот и оснований, а также солей органических оснований, титрование которых в воде затруднено или невозможно из-за слабых кислотно-основных свойств. Слабыми считаются электролиты (кислота или основание), у которых $К_Д < 10^{-8}$, т.е. $pK > 8$. Сила кислоты или основания определяется степенью их взаимодействия с растворителем. По характеру участия в кислотно-основном процессе все растворители делятся на апротонные и протолитические.

Апротонные растворители – это соединения нейтрального характера, молекулы которых не способны ни отдавать, ни присоединять протон. Они не вступают во взаимодействие с растворенным веществом. Апротонные растворители добавляют к ионизирующим растворителям для подавления сольволиза (термин, аналогичный гидролизу в водной среде) продукта нейтрализации, что способствует более четкому установлению конца титрования. К таким растворителям относятся бензол, толуол, гексан, хлороформ и др.

Протолитические растворители – это химические соединения, молекулы которых способны отдавать или присоединять протоны, они участвуют в кислотно-основном процессе. Их, в свою очередь, можно разделить на три группы.

1) *Амфотерные растворители* (амфолиты), которые могут как отдавать, так и присоединять протоны. К ним относится вода, одно- и многоосновные спирты и др. Такие растворители могут применяться для титрования как кислот, так и оснований.

2) *Протогенные или кислые растворители*, у которых способность к отдаче протона превышает способность к его присоединению. К этой группе относятся муравьиная, уксусная и другие кислоты. Протогенные растворители усиливают основные свойства соединений.

3) *Протофильные или основные растворители*, у которых ярко выражено сродство к протону, и акцепторные свойства по отношению к протону преобладают над донорными. К основным растворителям относятся пиридин, жидкий аммиак, диметилформамид, этилендиамин и др. Протофильные растворители усиливают кислотные свойства соединений.

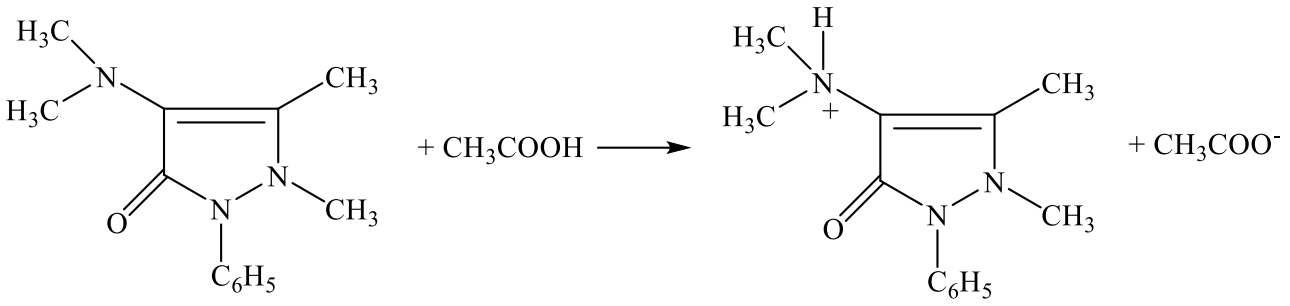
3.1 ТИТРОВАНИЕ ОСНОВАНИЙ И ИХ СОЛЕЙ (АЦИДИМЕТРИЯ)

По этому методу определяют азотсодержащие органические основания, их соли и некоторые неорганические вещества. Это лекарственные соединения, производные фенилалкиламинов (адреналин, норадреналин), тропана (атропин, скополамин, гоматропин и др,), хинолина (хинин), хинуклидина (фенкарол, оксилидин), бензилизохинолина (папаверин), фенантренизохинолина (морфин), пурина (кофеин), пиразола (амидопирин), фенотиазина (аминазин, пропазин), бензодиазепина (феназепам), бензимидазола (дибазол), имидазола (пилокарпин, клофелин), пиридина (никотинамид, изониазид, фтивазид).

В качестве растворителя при количественном определении оснований и их солей используют безводную или ледяную уксусную и муравьиную кислоты, которые усиливают основные свойства слабых оснований. Условия титрования значительно улучшаются при добавлении уксусного ангидрида, а также апротонных растворителей. Титрантом является раствор хлорной кислоты концентрации 0.1 М в безводной уксусной кислоте.

Индикаторы – 0.1% раствор кристаллического фиолетового, 0.1% раствор метилового фиолетового в безводной уксусной кислоте, 0.1% раствор тропеолина 00 в метиловом спирте. Наиболее часто используют раствор кристаллического фиолетового.

Титрование оснований в безводной уксусной и муравьиной кислотах. Слабые основания с pK<12 (амидопирин) в растворе безводной уксусной кислоты, обладающей ярко выраженной склонностью отдавать свои протоны, увеличивают свою основность до основности сильного основания:



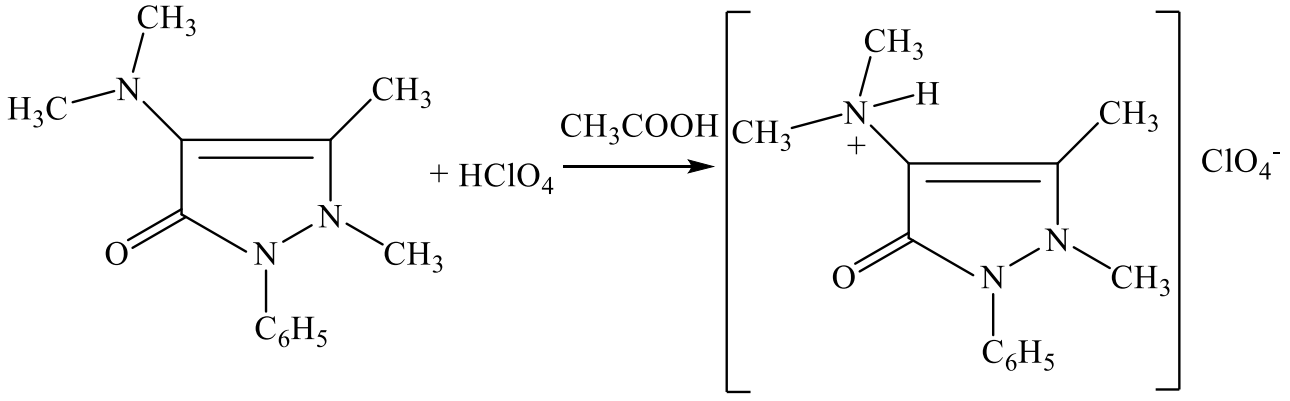
В растворе титранта уксусная кислота проявляет свойства основания, т.е. принимает протон от более сильной кислоты — хлорной:

$$HClO_4 + CH_3COOH \longleftrightarrow ClO_4^- + CH_3COOH_2^+$$

титрант растворитель перхлорат-ион ион ацетония

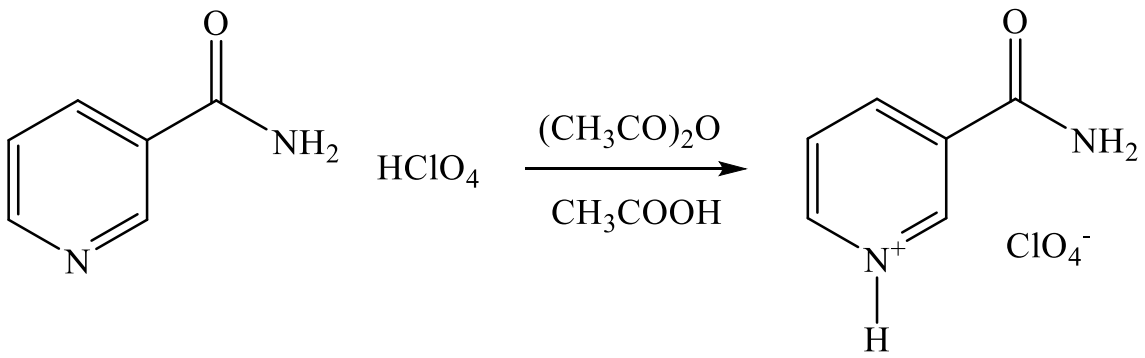
При титровании амидопирина в безводной уксусной кислоте раствором хлорной кислоты ацетат-ионы нейтрализуются ионом ацетония, т.е. реакция кислотно-основного титрования сопровождается образованием молекул того растворителя, в среде которого она протекает:

$$CH_3COO^- + CH_3COOH_2^+ \longrightarrow 2\ CH_3COOH$$



Титрование оснований в уксусном ангидриде. Очень слабые основания с pH>12 (кофеин, теобромин, никотинамид) невозможно с достаточной точностью оттитровать в среде безводной уксусной кислоты. В уксусном ангидриде такие основания значительно увеличивают свою силу, что позволяет использовать его как растворитель для очень слабых оснований. Для получения более четкого изменения окраски индикатора титрование лучше проводить после высушивания препаратов до постоянной массы и, кроме того, в некоторых случаях добавлять апротонный растворитель бензол. Органические основания, содержащие азот,

протонируются растворителем, а уксусный ангидрид превращается в анион, который реагирует с ионом ацетония с образованием уксусного ангидрида и уксусной кислоты:



Определение солей органических оснований. Соли органических оснований можно титровать в безводной уксусной кислоте раствором хлорной кислоты в том случае, если их анионы ведут себя как основания по отношению к иону ацетония и могут принимать протоны. Анионы карбоновых кислот, нитрат-ион, дигидрофосфат-ион ведут себя как однокислотные основания:

$$[R_3NH^+]NO_3 + CH_3COOH_2^+\ ClO_4^- \rightarrow [R_3NH^+]\ ClO_4 + HNO_3 + CH_3COOH$$

$$[R_3NH^+]H_2PO_4 + CH_3COOH_2^+\ ClO_4^- \rightarrow [R_3NH^+]\ ClO_4 + H_3PO_4 + CH_3COOH$$

Сульфат-ион с ионом ацетония также ведет себя как однокислотное основание, которое при титровании хлорной кислотой превращается в гидросульфат-ион:

$$[R_3NH^+]_2SO_4 + CH_3COOH_2^+\ ClO_4^- \rightarrow [R_3NH^+]_2\ HSO_4^-ClO_4^- + CH_3COOH$$

Галогенид-ионы (Cl^-, Br^-, I^-) в безводной уксусной кислоте – очень слабые основания, и при комнатной температуре слева направо реакция количественно не идет:

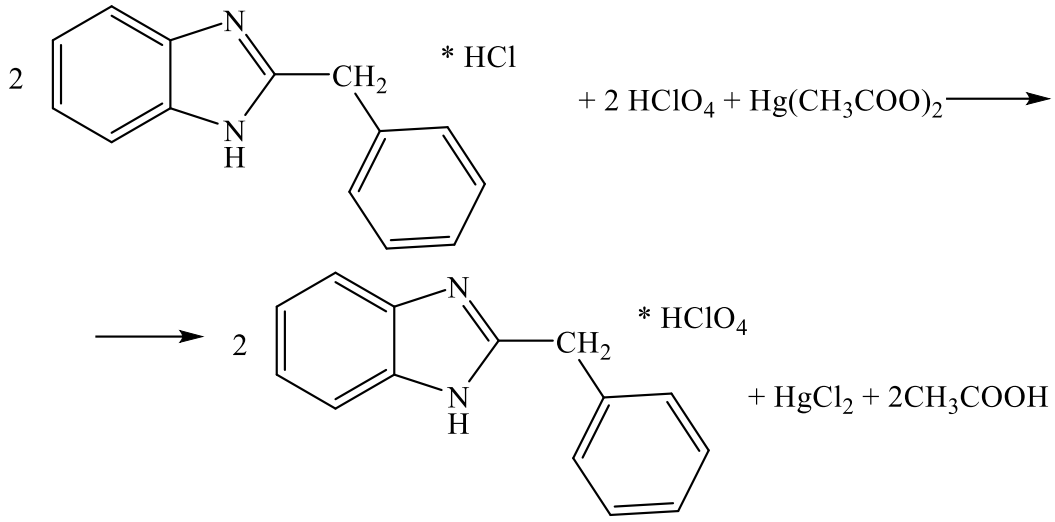
$$Hal^- + CH_3COOH_2^+ \not\rightarrow HHal + CH_3COOH$$

Поэтому при титровании в безводной уксусной кислоте солей галогенводородных кислот раствором хлорной кислоты к реакционной смеси

добавляют ацетат ртути (II) для связывания Cl^-, Br^-, I^- в недиссоциирующие галогениды ртути (II):

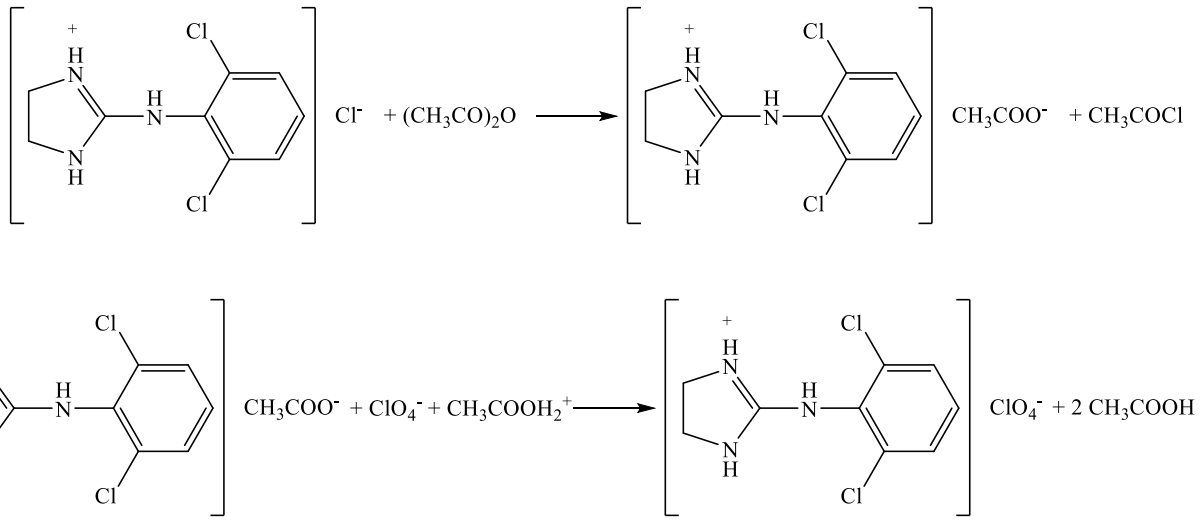
$$2\ R_3NH^+Hal^- + Hg(CH_3COO)_2 \rightarrow 2\ R_3NH^+CH_3COO^- + HgHal_2$$

Например, дибазол:



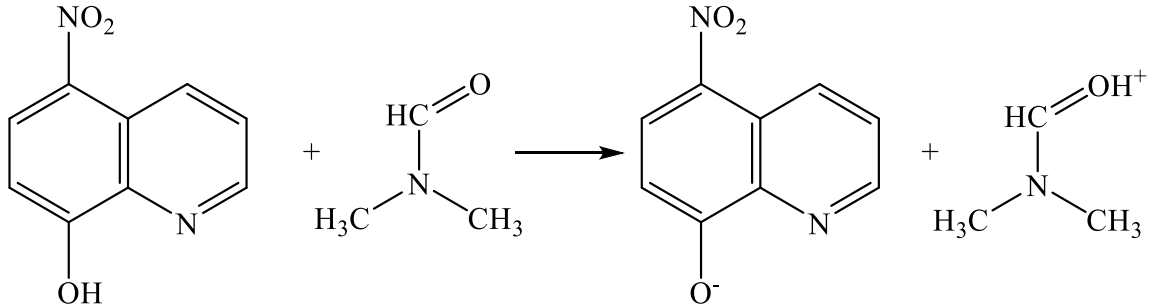
Определение гидрохлоридов в уксусном ангидриде. Некоторые гидрохлориды органических оснований могут быть оттитрованы хлорной кислотой в среде уксусного ангидрида без добавления ацетата ртути (II). Уксусный ангидрид реагирует с гидрохлоридом основания с образованием протонированного основания, ацетат-иона и ацетил хлорида (хлорангидрида уксусной кислоты).

Например, клофелин:



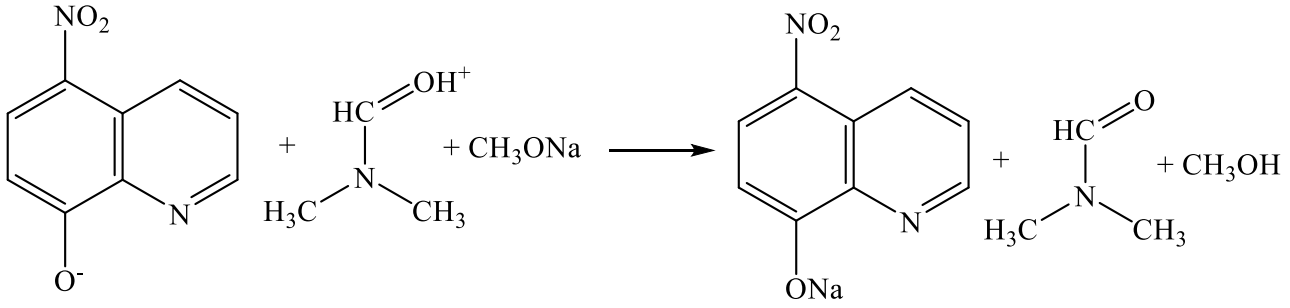
3.2. ТИТРОВАНИЕ КИСЛОТ (АЛКАЛИМЕТРИЯ)

При титровании веществ кислого характера наиболее часто используют протофильные растворители (растворители основного характера), которые усиливают кислотные свойства слабых кислот и амфотерных соединений. Лучшим растворителем для титрования слабых кислот, величина pH которых не превышает 10.5–11.0, является диметилформамид (ДМФА), т.к. он имеет высокую диэлектрическую проницаемость, доступен, дешев, малолетуч. Кроме ДМФА могут применяться пиридин, этилендиамин, *н*-бутиламин и т.д. Титрантами для неводного определения кислот могут быть раствор гидроксида натрия концентрации 0.1 моль/л, растворы метилатов щелочных металлов (натрия, калия, лития) концентрации 0.1 моль/л, приготовленных в смеси метилового спирта и бензола. В качестве индикатора чаще всего применяют тимоловый синий (переход окраски от желтой до синей), кроме того, конец титрования можно определять потенциометрическим методом. Как кислоты методом неводного титрования могут быть определены карбоновые кислоты, аминокислоты, фенолы, барбитураты (барбитал, фенобарбитал, бензонал), сульфаниламиды, производные урацила (метилурацил, фторурацил), ксантина (теофиллин, теобромин), 5-нитрофурана (фурадонин, фурагин), 8-оксихинолина (нитроксолин) и др. Титрование в основных растворителях необходимо проводить в тщательно закрытых сосудах для титрования или в атмосфере инертного газа для исключения влияния углекислоты воздуха. При растворении кислот и кислотных аналогов (фенолов, енолов, имидов) в ДМФА образуется сопряженное основание и сольватированный протон (ониевый ион), например:



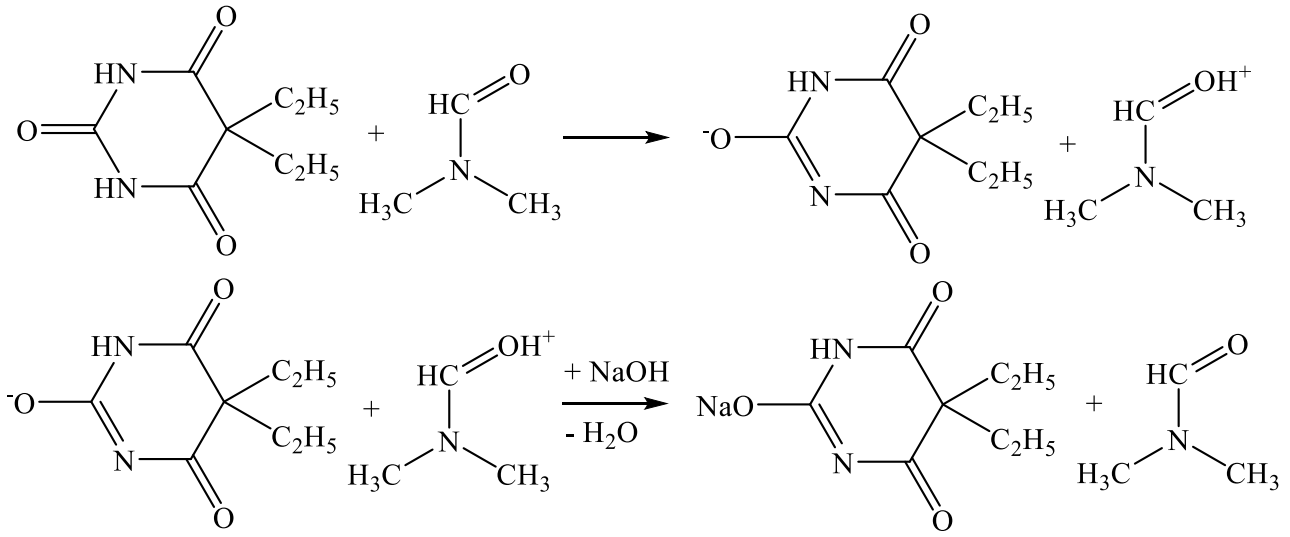
кислота нитроксолин | растворитель ДМФА | сопр. с кислотой основание | "ониевый ион" (протонированный растворитель)

Следовательно, кислотность при этом возрастает и появляется "ониевый ион", который титруют раствором метилата натрия или гидроксида натрия, при этом образуется натриевая соль кислоты и растворитель (ДМФА и спирт или вода):

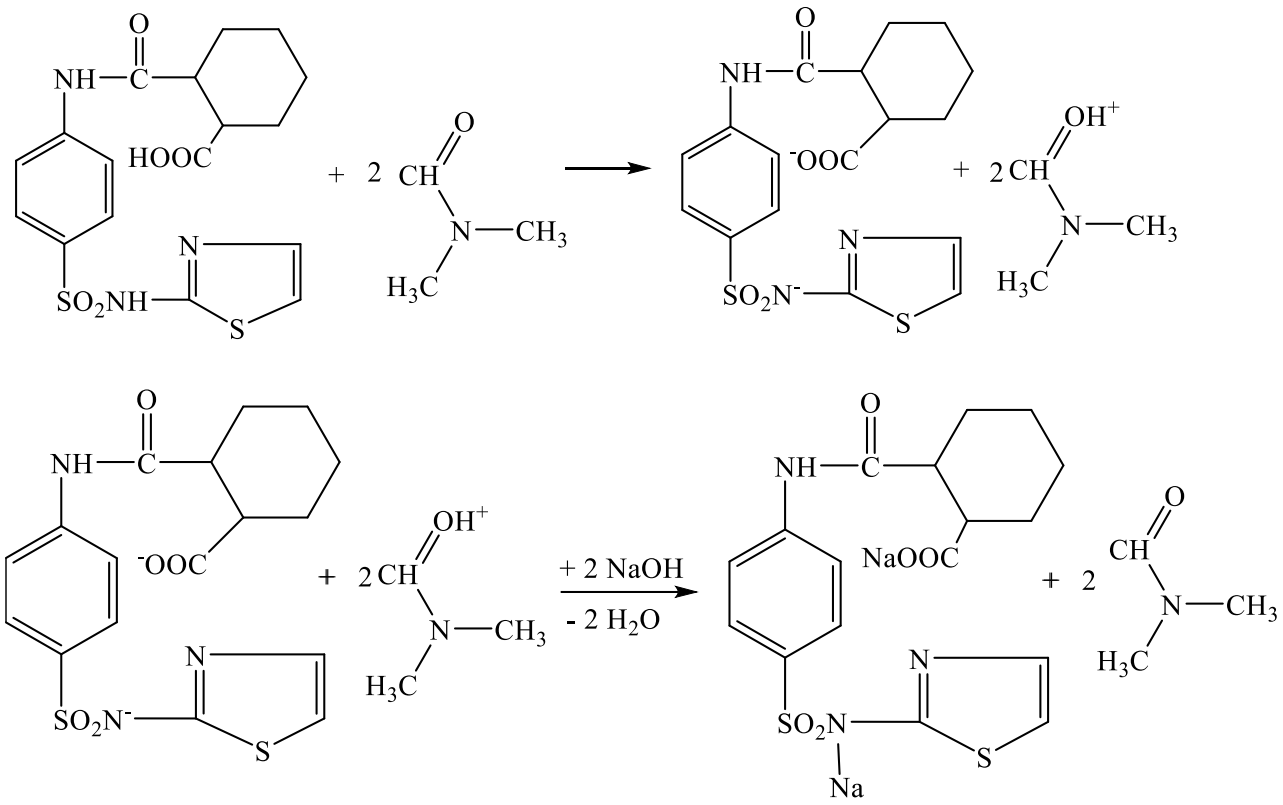


Примеры определений.

1. Определение лекарственных веществ, содержащих имидную группу (барбитураты-кислоты, метилурацил, фторурацил, теобромин, сульфаниламиды с заместителями в сульфамидной группе):



2. Определение соединений, содержащих другие функциональные группы, обладающие кислотными свойствами, например, фталазола. Фталазол, при титровании его 0.1 моль/л раствором гидроксида натрия в среде ДМФА, ведет себя как двухосновная кислота за счет сульфамидной и карбоксильной групп:



Метод кислотно-основного титрования в неводных средах является фармакопейным и применяется для количественного определения субстанций лекарственных веществ, а также их лекарственных форм: таблеток, растворов для инъекций.

Титрование лекарственных веществ в таблетках иногда проводится без отделения от наполнителей, иногда лекарственное вещество извлекают из таблеток в органический растворитель (хлороформ) и после удаления последнего проводят количественное определение.

При определении лекарственных веществ в растворах для инъекций необходимо предварительно удалить воду упариванием до сухого остатка на водяной бане, либо нагреванием с уксусным ангидридом, который превращается в уксусную кислоту.

При пересмотре нормативной документации на лекарственные формы часто методы неводного титрования заменяются методами УФ-спектрофотометрии.

4. МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Определение приведенных лекарственных средств проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Фенобарбитал

Растворяют 0.2 г (точная навеска) субстанции в 5 мл предварительно нейтрализованного по тимолфталеину спирта 96%, прибавляют 5 мл воды и титруют натрия гидроксида раствором 0.1 М до синей окраски (индикатор – 0.5 мл тимолфталеина раствора 0.1%). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия гидроксида раствора 0.1 М соответствует 23.22 мг фенобарбитала $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Пилокарпин гидрохлорид

Растворяют 0.2 г (точная навеска) субстанции в 50 мл смеси уксусного ангидрида и безводной уксусной кислоты в соотношении 7:3 и титруют 0.1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0.1 мл кристаллического фиолетового раствора 0.1 %) до перехода окраски в сине-зелёную. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24.47 мг пилокарпина гидрохлорида $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$.

Фталилсульфатиазол (Фталазол)

Растворяют 0.2 г (точная навеска) субстанции в 20 мл диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по тимоловому синему, и титруют 0.1 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола до появления синего окрашивания (индикатор – 1 капля раствора тимолового синего). 1 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20.17 мг фталилсульфатиазола $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$.

Из полученного процентного содержания фталилсульфатиазола вычитают процентное содержание сульфатиазола и других первичных ароматических аминов, умноженное на 1.58.

Бендазола гидрохлорида 2 % раствор

Бендазола гидрохлорид

К 5.0 мл испытуемого образца прибавляют 3–4 капли бромфенолового синего раствора 0.1%, по каплям уксусную кислоту, разведённую 30% до зеленовато-жёлтого окрашивания, и титруют 0.1 М раствором серебра нитрата до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0.1 М раствора серебра нитрата соответствует 0.02447 г $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$.

Хлористоводородная кислота

5.0 мл испытуемого образца титруют 0.01 М раствором натрия гидроксида до появления жёлтого окрашивания, используя в качестве индикатора метилового красного раствор 0.05%.

1 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида соответствует 0.0003646 г HCl.

Содержание бендазола гидрохлорида $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ и хлористоводородной кислоты HCl в растворе вычисляют по соответствующим формулам расчёта, приведённым в ОФС «Экспресс-анализ лекарственных препаратов аптечного изготовления».

Кодеин

Около 0.25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 20 мл диоксана и титруют 0.1 М раствором хлорной кислоты (индикатор - 50 мкл 0.1% раствора кристаллического фиолетового). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0.1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29.94 мг кодеина $C_{18}H_{21}NO_3$.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Какие из следующих лекарственных веществ мешают титрованию гексаметилентетрамина хлористоводородной кислотой по метиловому оранжевому: кодеин; кофеин; кофеин-бензоат натрия; натрия салицилат; натрия гидрокарбонат?

2. Будут ли одинаковы эквиваленты гексаметилентетрамина при определении его по варианту нейтрализации и по варианту гидролитического разложения?

3. Какие из препаратов солей слабых кислот и сильных оснований следует титровать хлористоводородной кислотой в присутствии эфира: натрия салицилат и бензоат; натрия гидрокарбонат; барбитал-натрий; натрия тетраборат?

4. Можно ли количественно определить натрия гидрокарбонат и натрия салицилат ацидиметрическим методом в одной пробе?

5. Можно ли оттитровать сумму кислоты аскорбиновой и пиридоксина гидрохлорида по фенолфталеину?

6. Можно ли раздельно определить содержание кислоты ацетилсалициловой и фенобарбитала в одной пробе?

7. Мешает ли резорцин определению новокаина алкалиметрическим методом с индикатором фенолфталеином?

8. Мешает ли цинка сульфат определению кислоты борной алкали-метрическим методом?

9. Можно ли количественно определить амидопирин и бутадион водной пробе?

10. Будет ли одинаковым эквивалент кислоты глютаминовой при ее определении алкалиметрическим методом: а) с бромтимоловым синим; б) с фенолфталеином в присутствии формалина?

11. Возможно ли определение кислоты никотиновой в 1% растворе для инъекций (состав: кислоты никотиновой 10.0; натрия гидрокарбоната 7.0; воды для инъекций до 1 л) алкалиметрическим методом?

12. Можно ли определить количественно кислоту борную алкалиметрическим методом в присутствии левомицетина, резорцина, новокаина, димедрола?

13. Какие из перечисленных ниже веществ мешают алкалиметрическому определению кислоты аскорбиновой: тиамина бромид, глюкоза, натрия хлорид, пиридоксина гидрохлорид, калия хлорид, кальция хлорид, аммония хлорид?

14. Мешают ли количественному определению кислоты ацетилсалициловой алкалиметрическим методом димедрол, кальция глюконат, кислота аскорбиновая?

15. Какие из перечисленных ниже препаратов могут быть определены алкалиметрически по варианту гидролиза: кислота никотиновая, бутадион, кордиамин, фенобарбитал, хлоралгидрат, валидол?

16. Какие из перечисленных ниже препаратов не могут быть количественно определены алкалиметрическим методом без добавления органических растворителей: кислота борная, новокаин, аммония хлорид. хинина гидрохлорид, хлоралгидрат, фенобарбитал?

17. Какие из перечисленных ниже препаратов количественно определяют способом косвенного алкалиметрического титрования: натрия бензоат, теофиллин, фенилсалицилат, бромкамфора, кислота глютаминовая, синэстрол, папаверина гидрохлорид?

18. Какие методы кислотно-основного титрования могут быть применены для количественного определения метионина?

19. В каких случаях используют метод кислотно-основного титрования в неводных средах?

20. Приведите примеры: а) протогенного; б) протофильного растворителей, какова их роль?

21. С какой целью при титровании гидрохлоридов органических оснований добавляют уксусный ангидрид?

22. Какие достоинства и недостатки Вы отметили бы для метода титрования в неводных средах?

23. Почему, с Вашей точки зрения, метод титрования в неводных растворителях не используют во внутриаптечном контроле качества лекарств?

24. Предложите возможный вариант алкалиметрического определения ингредиентов в прописи:

Кислоты глютаминовой 0.25

Кислоты аскорбиновой 0.25

25. Предложите способ количественного определения пилокарпина гидрохлорида в прописи:

Пилокарпина гидрохлорида 0.1

Раствора калия йодида 3% - 10.0

26. Предложите возможный вариант количественного определения ингредиентов в прописи:

Димедрола 0.02

Раствора кислоты борной 2% - 10.0

СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Фармацевтическая химия : учебник / под редакцией Г. В. Раменской. – 2-е издание. – Москва : Лаборатория знаний, 2017. – 467 с.

2. Фармацевтическая химия. Курс лекций. Книга 1 : 3 курс. – Москва : БИНОМ, 2014. – 336 с.

3. Фармацевтическая химия. Курс лекций. Книга 2 : 4 курс. – Москва : БИНОМ, 2014. – 280 с.

4. Фармацевтическая химия : учебник / под редакцией Т. В. Плетеневой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 816 с.

5. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие : в 2 частях / В. Г. Беликов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 616 с.

Дополнительная литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. – Москва : ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2023. – URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/ (дата обращения: 13.04.2026). – Текст : электронный.

2. Вергейчик, Е. Н. Фармацевтическая химия : учебник / Е. Н. Вергейчик. – 2-е издание. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 465 с. – Текст : электронный.

Учебное издание

Ларина Марина Леонидовна
Саматова Наиля Айдаровна
Газизова Асия Фаниловна
Падня Павел Леонидович
Назарова Анастасия Александровна
Шурпик Дмитрий Николаевич
Стойков Иван Иванович

Органическая химия лекарственных средств: количественное определение методом титрования

учебно-методическое пособие