



60. ročník

2023/2024

ŠKOLNÍ KOLO

Kategorie E

Praktická část – Zadání

40 bodů



PRAKTICKÁ ČÁST

40 BODŮ**Autor****Mgr. Radek Matuška**

Střední průmyslová škola chemická Brno, Vranovská, p. o.

Odborná recenze**Ing. Klára Krejčíková**

Střední průmyslová škola chemická Brno, Vranovská, p. o.

Ing. Petr Pozděna

ThyssenKrupp Industrial Solutions, Brno

Adam Pliska

Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Pedagogická recenze**RNDr. Valerie Richterová, Ph.D.**

Gymnázium Tišnov, p. o.

Ústav chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova Univerzita, Brno

Garant úloh kategorie E**Mgr. Radek Matuška**

Střední průmyslová škola chemická Brno, Vranovská, p. o.

Dotazy k úlohám zasílejte na: matuska@spschbr.cz

Milé soutěžící, milí soutěžící,

praktická část 60. ročníku Chemické olympiády kategorie E se bude zabývat syntézou a analýzou aktivních substancí v léčivech, léčivých přípravcích a zdravotnických prostředcích, konkrétně vybraných analgetik, antipyretik, anestetik, antihistaminik, dermatologik a chemoterapeutik. V každém kole se setkáte se syntézou a analýzou vybrané aktivní látky a stanovením této aktivní látky v konkrétním léčivém přípravku nebo zdravotnickém prostředku.

Z hlediska laboratorní techniky byste měli při přípravě věnovat zvýšenou pozornost následujícím aspektům základní laboratorní techniky:

- Správná laboratorní technika provádění běžných operací (vážení, měření objemů, zahřívání, filtrace, destilace, příprava a ředění vzorků, sušení, extrakce na mezifázi v dělicí nálevce apod.).
- Běžné laboratorní výpočty (ředění roztoků, výtěžky reakcí, vyhodnocení titrací a další stechiometrické výpočty).
- Techniky přípravy a charakterizace produktů chemických syntéz (stanovení bodu tání a chromatografii na tenké vrstvě).
- Správné techniky provedení titrací s vizuálním i instrumentálním způsobem indikace bodu ekvivalence (u instrumentálního se zaměřte zejména na elektrochemické způsoby indikace bodu ekvivalence se zvláštním důrazem na potenciometrické, resp. pH-indikace).
- Laboratorní technika práce vyžadující nízké či vysoké teploty reagentů.
- Laboratorní technika práce s malými objemy reagentů a s vysoce dráždivými reagenty (tj. např. práce s injekčními stříkačkami pro dávkování reagentů apod.).

Ze specifických tematických celků doporučujeme prostudovat zejména následující kapitoly:

- Syntetická i analytická chemie zahrnující vybraná běžná analgetika, antipyretika, antihistaminika, anestetika, dermatologika a chemoterapeutika.



- Vybrané volumetrické metody stanovení léčivých látek s vizuální indikací bodu ekvivalence – zejména acidobazické a redoxní (zejm. jodometrické a cerimetrické) titrace. Pozornost věnujte i správnému provedení a vyhodnocení zpětných a nepřímých stanovení analytů s využitím výše popsaných volumetrických metod.
- Instrumentální metody stanovení léčivých látek zejména se zaměřením na potenciometrické vyhodnocení bodu ekvivalence (vyhodnocení pomocí sestavení 1. a 2. derivace titrační křivky).

Chemie léčiv, a to jak jejich syntéza, tak analýza, je bohatá, vzrušující a interdisciplinární oblast chemie. Přejeme vám, abyste si ji užili a snad v ní našli i zálibu a inspiraci.

A samozřejmě přejeme krásné a inspirativní chvíle strávené v místech vám vlastním – chemických laboratořích.

Autor a recenzenti

Doporučená literatura:

1. Příhoda J., Černík M., Janků S., Literák J.: Laboratorní technika. PŘF MU, 2012. Zejména kapitoly týkající se základní laboratorní techniky. Dostupné online:
https://is.muni.cz/el/sci/jaro2012/C1100k/um/Laboratorni_technika-ucebni_text.pdf
2. Skoog D. A., West D. M., Holler F. J., Crouch S. R.: Analytická chemie. VŠCHT Praha, 2019. Kapitoly 1, 2, 4, 13, 14, 15, 16, 18.4.1, 20 a 21.8.
3. Holzbecher Z. a kol.: Analytická chemie. SNTL/Alfa, 1974. Str. 299-311, 319-335.
4. Klouda P.: Moderní analytické metody. Nakl. Pavel Klouda, 2003. Str. 30-31, 56-58, 97-106, 120-125.
5. Bartoš M., Šrámková J.: Analytická chemie I. Univerzita Pardubice, 2004. Dostupné online:
<https://meloun.upce.cz/docs/analchem1/skripta.pdf>
6. Ménová P., Hampl F.: Základy farmakochemie. VŠCHT Praha, 2022. Kapitoly týkající se vybraných skupin léčiv (analgetika, antipyretika, antihistaminika, anestetika, dermatologika, chemoterapeutika).
7. Piskač P., Chalupová M., Prokopcová Š.: Český lékopis 1997. Hypertextová verze 2002-2003. Dostupné online:
<http://www.lekopis.cz/>
8. Kapitoly v jiných středoškolských učebnicích, odpovídající tématům ročníku.
9. Vhodným pomocníkem při přípravě mohou být i některé důvěryhodné webové stránky (např. materiály z vysokých škol).

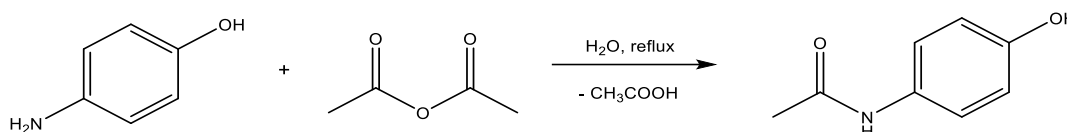


Úloha 1 Syntéza paracetamolu

16 bodů

Paracetamol (*p*-acetylaminofenol, resp. *N*-(4-hydroxyfenyl)acetamid, $C_8H_9NO_2$ $M = 151,16 \text{ g mol}^{-1}$) je jedno z nejvyužívanějších analgetik a antipyretik. Mechanismus jeho účinku spočívá v blokaci účinku enzymů zvaných cyklooxygenasy (COX) v hypotalamu, čímž dochází k inhibici vzniku tzv. prostaglandinů, což jsou mediátory horečky, bolesti a zánětu. Svým působením se velmi podobá účinku kyseliny acetylsalicylové (Aspirin).

Příprava paracetamolu je velmi jednoduchá a spočívá v reakci *p*-aminofenolu s acetanhydridem, jak ukazuje následující schéma:



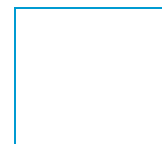
V případě, že se produkt následně izoluje přímo krystalizací z reakční směsi, může být znečištěn výchozími látkami, zejména *p*-aminofenolem. Pokud se však provede extrakce reakční směsi ethyl-acetátem a následně jeho odpaření, je většinou produkt čistý a nevyžaduje další rekrystalizaci.

V této úloze provedete:

- Syntézu paracetamolu acetylací *p*-aminofenolu acetanhydridem a izolaci vzniklého paracetamolu.
- Identifikaci a charakterizaci paracetamolu na základě měření bodu tání a TLC.

Pomůcky

- | | |
|---|--|
| • lihový fix a tužka | • papírové utěrky |
| • stříčka s destilovanou vodou | • skleněná nádoba na vodní lázeň |
| • laboratorní zvedáček | • magnetická míchačka s ohřevem |
| • magnetické míchadlo (2×) | • stojan laboratorní (2×) |
| • křížová svorka (3×) | • držák pro NZ 29/32 (3×) |
| • držák pro teploměr | • lžička a špachtle |
| • teploměr | • odměrný válec 10 ml |
| • odměrný válec 50 ml | • předvážky s přesností 0,01 g |
| • baňka s kulatým dnem 100 ml s NZ 29/32 | • Liebigův chladič s NZ 29/32 |
| • hadice pro připojení vody k chladiči | • injekční stříkačka 5,0 ml s jehlou |
| • podstavec pod baňku s kulatým dnem 100 ml | • kádinka 400 ml |
| • kádinka 250 ml (2×) | • kádinka 150 ml (3×) |
| • filtrační kruh | • dělicí nálevka hruškovitá dle Squibba 250 ml |
| • Erlenmeyerova baňka 100 ml | • nálevka hladká filtrační |
| • filtrační papír | • plastová nádoba na ledovou lázeň (2×) |
| • nůžky | • násypka |
| • tyčinka | • Büchnerova nálevka |
| • těsnění pro filtraci za sníženého tlaku | • odsávací baňka 500 ml |
| • pinzeta | • zdroj vakua |
| • hodinové sklo nebo Petriho miska na produkt | • hodinové sklo na přikrytí kádinky pro TLC |
| • zkumavky nebo vialky pro TLC analýzu (4×) | • skleněná kapilára nebo Pasteurova pipeta |
| • TLC destička s UV indikátorem 254 nm | • UV lampa 254 nm pro vyhodnocení TLC |
| • aparatura pro stanovení bodu tání | • sušárna na chemikálie |



Chemikálie

- *p*-aminofenol $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH}$ pevný č. ($M = 109,13 \text{ g mol}^{-1}$)
- acetanhydrid $(\text{H}_3\text{CCO})_2\text{O}$ č. ($M = 102,09 \text{ g mol}^{-1}$, $\rho = 1,08 \text{ g cm}^{-3}$)
- ethyl-acetát $\text{H}_3\text{CCOOCH}_2\text{CH}_3$ č.
- síran hořečnatý bezvodý MgSO_4 č.
- aceton $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ č.
- standard paracetamolu (rozdrcené tablety Paralenu)
- destilovaná voda

Chemikálie	H-věty
<i>p</i> -aminofenol	H302 Zdraví škodlivý při požití. H332 Zdraví škodlivý při vdechování. H341 Podezření na genetické poškození. H400 Vysoce toxický pro vodní organismy. H410 Vysoce toxický pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky.
acetanhydrid	H226 Hořlavá kapalina a páry. H302 Zdraví škodlivý při požití. H314 Způsobuje těžké poleptání kůže a poškození očí. H332 Zdraví škodlivý při vdechování.
ethyl-acetát	H225 Vysoce hořlavá kapalina a páry. H319 Způsobuje vážné podráždění očí. H336 Může způsobit ospalost nebo závratě.
síran hořečnatý	-
aceton	H225 Vysoce hořlavá kapalina a páry. H319 Způsobuje vážné podráždění očí. H336 Může způsobit ospalost nebo závratě.
paracetamol	H302 Zdraví škodlivý při požití.

Pracovní postup

Příprava paracetamolu

- Předehřejte si vodní lázeň na magnetické míchačce na teplotu 80 °C.
- Baňku s kulatým dnem o objemu 100 ml se zábrusem NZ 29/32 opatřete magnetickým míchadlem a v 10 ml destilované vody suspendujte 3,00 g *p*-aminofenolu
- Pomocí injekční stříkačky přidejte do suspenze po malých dávkách za stálého míchání 4,0 ml acetanhydridu.
- Na baňku připojte chladič, zapněte přívod vody do chladiče a reakční směs zahřívejte pod zpětným chladičem na teplotu 80 °C po dobu 30 minut.
- Odstavte zahřívání. Ještě teplou reakční směs nalijte do kádinky o objemu 400 ml, ve které je přibližně 20 g drceného ledu.
- Směs z kádinky převedte do dělicí nálevky o objemu 250 ml a extrahujte produkt třemi po sobě jdoucími dávkami 20 ml ethyl-acetátu. Protřepávání provádějte důkladně.
- Spojené organické extrakty převedte do malé Erlenmeyerovy baňky a vysušte pomocí bezvodého síranu hořečnatého.
- Sušidlo odfiltrujte na skládaném filtru a filtrát jímejte do kádinky o objemu 250 ml.
- Kádinku s ethyl-acetátem umístěte na plotýnku, přidejte magnetické míchadlo a opatrně (práce v digestoři) na nízkém výkonu (nastavení plotýnky na cca 100 – 150 °C) odpařte téměř veškerý ethyl-acetát do sirupovité konzistence či formy husté kaše.
- Kašovitý produkt prudce ochladte v ledové lázni a během chlazení intenzivně třete tyčinkou o stěny kádinky. Pokud nedojde ke krystalizaci produktu tímto způsobem, přilijte do kádinky přibližně 1 – 2 ml ledového ethyl-acetátu a pokračujte ve tření, dokud produkt nevykřystaluje.



- Produkt izolujte filtrací za sníženého tlaku na Büchnerově nálevce (můžete použít velmi malé množství ledového ethyl-acetátu, abyste pomohli převést pevný produkt na filtr) a promyjte jej na filtru 2 × 10 ml ledové destilované vody.
- Izolovaný produkt vysušte v sušárně při teplotě 110 °C a zaznamenejte si výtěžek.
- Odpady ze syntézy likvidujte do speciální nádoby.

Charakterizace produktu

- Pro izolovaný paracetamol změřte v rámci laboratorních podmínek bod tání na příslušné aparatuře.
- S výsledným produktem realizujte TLC analýzu s UV detekcí (rozpuštědlo: aceton, mobilní fáze: ethyl-acetát) oproti výchozí látce (*p*-aminofenol) a standardu produktu (rozdrcené tablety paracetamolu).
- Odpady z charakterizace produktu likvidujte do speciální nádoby.

Pozn.: Pokud jste zatím nikdy nerealizovali TLC analýzu, následuje stručný návod.

- Nejprve si připravíte vzorky produktu a výchozí látky. Připravte si vialky/zkumavky, které si popište, abyste byli schopni identifikovat jejich obsah.
- Do každé zkumavky dejte vždy na špičku špachtle (opravdu pouze na špičku špachtle) standardu/produktu/jiné předepsané látky. Do každé vialky/zkumavky přidejte kapátkem trochu rozpouštědla. Mírným třepáním vzorky rozpustíte.
- Do vyšší kádinky o objemu aspoň 250 ml nalijte tolik mobilní fáze tak, aby se na dně kádinky vytvořila zhruba 3–4mm vrstva kapaliny (bude potřeba 5–20 ml mobilní fáze podle tvaru kádinky). Kádinku uzavřete hodinovým sklem nebo Petriho miskou tak, aby nedocházelo k odparu mobilní fáze a aby se kádinka nasýtila parami mobilní fáze.
- Mezitím si připravte TLC destičku. Ustříhnete si TLC destičku o šířce cca 2–3 cm a výšce 5–6 cm tak, aby se vešla do vámi zvolené kádinky. Všechny okraje destičky upravte nůžkami tak, aby nebyly roztrženy.
- Pomocí měkké tužky si označte na TLC destičce start – udělejte si vodorovnou čáru asi 7–10 mm od spodního okraje destičky. Na startovní čáru si připravte příslušné množství značek (podle počtu nanášených vzorků) tak, aby byly zhruba stejně daleko od sebe a od okraje byly krajní značky vzdálené asi 4-5 mm. Pozor, na tužku nesmíte tlačit, aby nedošlo k porušení vrstvy silikagelu.
- Na TLC destičku naneste pomocí Pasteurových pipet roztoky jednotlivých připravených vzorků. Nanášení proveďte tak, že Pasteurku ponoříte do roztoku vzorku (kapilárními silami dojde k samovolnému nasátí dostatečného množství vzorku do kapilární části) a následně se jejím koncem skoro nedotknete destičky tak, aby se vytvořila skvrna o průměru maximálně 2 mm. Nechte zaschnout a toto ještě jednou opakujte, aby byl vzorek dostatečně koncentrovaný. Pozor, destičku nesmíte porušit!
- Pomocí pinzety přeneste destičku do vyvíjecí cely tak, aby se její okraje nedotýkaly stěn. Celu zavřete a nechte vyvíjet.
- Ve chvíli, kdy mobilní fáze vystoupí zhruba 1-2 cm pod okraj destičky, destičku vyjměte a okamžitě si měkkou tužkou označte vzdálenost čela mobilní fáze od startu. Následně nechte destičku vyschnout.
- Obkreslete si skvrny měkkou tužkou a identifikujte jejich středy. Vzdálenosti středů skvrn od startu jsou hodnoty vzdálenosti, které skvrny urazily.



Vyhodnocení a otázky (vypracujte do pracovního listu)

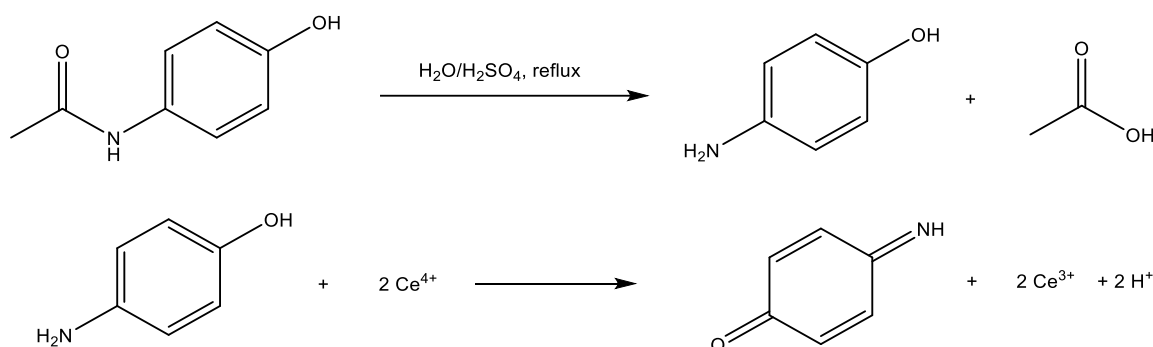
- 1) **Do pracovního listu uveďte přesnou navážku *p*-aminofenolu a přesný objem použitého acetanhydridu, které jste použili pro syntézu.**
- 2) **Vypočítejte teoretický výtěžek produktu. (Nápověda: Nezapomeňte na kontrolu limitujícího reaktantu.)**
- 3) **Zapište praktický výtěžek a stanovte procentuální výtěžek vašeho produktu.**
- 4) **Popište vlastnosti produktu (barva, skupenství, zápach).**
- 5) **Vyhodnoťte TLC výchozí látky a produktu – počet skvrn, jejich retenční faktory a pravděpodobné složení. Vyjádřete se k čistotě produktu reakce. TLC přiložte k pracovnímu listu.**
- 6) **Zapište naměřený bod tání vašeho produktu.**
- 7) **Chemickou rovnicí popište, jak reaguje acetanhydrid s vodou.**
- 8) **Vysvětlete, proč funguje bezvodý síran hořečnatý jako sušidlo.**
- 9) **Objasněte důvod odpaření ethyl-acetátu během izolace paracetamolu.**
- 10) **Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.**



Úloha 2 Stanovení paracetamolu v lékové formě

13 bodů

Titrační stanovení paracetamolu ($C_8H_9NO_2$, $M = 151,16 \text{ g mol}^{-1}$) se dá realizovat několika metodami, z nichž oxidimetrické mají speciální a zároveň lékopisný význam. Standardním postupem při stanovení paracetamolu v lékové formě je cerimetrické stanovení. Toto stanovení je založeno na kyselé hydrolyze paracetamolu na *p*-aminofenol a kyselinu octovou. Vzniklý *p*-aminofenol je následně kvantitativně oxidován ceričitými ionty na *p*-benzochinon-monoimin. Konec titrace je indikován redoxním indikátorem ferroinem. Stechiometrii probíhajících reakcí popisují následující schémata:



V následující úloze provedete:

- Přípravu vzorku z tablety Paralenu® pro stanovení paracetamolu.
- Cerimetrické stanovení paracetamolu v připraveném vzorku s vizuální indikací bodu ekvivalence.

Pomůcky

- | | |
|---|--|
| • lihový fix a tužka | • papírové utěrky |
| • stříčka s destilovanou vodou | • skleněná nádoba na vodní lázeň |
| • laboratorní zvedáček | • topné hnízdo pro baňku 250 ml |
| • varné kamínky | • stojan laboratorní (2×) |
| • křížová svorka (3×) | • držák pro NZ 29/32 (2×) |
| • držák na byretu | • lžička |
| • špachtle | • odměrný válec 10 ml |
| • odměrný válec 50 ml | • baňka s kulatým dnem 250 ml s NZ 29/32 |
| • Liebigův chladič s NZ 29/32 | • hadice pro připojení vody k chladiči |
| • podstavec pod baňku s kulatým dnem 250 ml | • třecí miska s tloučkem |
| • lodička na vážení | • plastová nádoba na chlazení |
| • kádinka 150 ml (2×) | • kádinka 250 ml |
| • kádinka 400 ml | • nálevka hladká filtrační |
| • skleněná tyčinka | • filtrační papír |
| • nůžky | • odměrná baňka 100 ml se zátkou |
| • plastové kapátko | • byreta 25 ml |
| • titrační baňka 250 ml (3×) | • malá nálevka na doplňování byrety |
| • pipeta nedělená 10 ml | • pipetovací balonek |
| • předvážky s přesností 0,01 g | • analytické váhy |



Chemikálie

- Paralen® 500 mg, tablety
- kyselina sírová H_2SO_4 1M vodný roztok
- kyselina chlorovodíková HCl 2M vodný roztok
- indikátor ferroin 0,025M vodný roztok v kapací lahvičce
- síran ceričitý $Ce(SO_4)_2$ 0,05M odměrný roztok v 1M kyselině sírové (přesná koncentrace uvedena na zásobní lahvi)

Chemikálie	H-věty	
paracetamol	H302	Zdraví škodlivý při požití.
kyselina sírová 1M	H290	Může být korozivní pro kovy.
	H315	Dráždí kůži.
	H319	Způsobuje vážné podráždění očí.
kyselina chlorovodíková 2M	H290	Může být korozivní pro kovy.
ferroin 0,025M	H412	Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky.
síran ceričitý 0,05M v 1M kyselině sírové	H314	Způsobuje těžké poleptání kůže a poškození očí.
	H400	Vysoce toxický pro vodní organismy.
	H410	Vysoce toxický pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky.

Pracovní postup

Příprava vzorku pro stanovení paracetamolu v tabletách

- Na analytických vahách si zvažte tři tablety Paralenu®.
- V čisté třecí misce rozdrťte zvažené tablety.
- Do 250ml varné baňky s kulatým dnem a NZ 29/32 opatřené varnými kamínky si odvažte diferenčně přesně přibližně 0,3 g rozdrčených tablet.
- K práškovému vzorku ve varné baňce přidejte 10 ml destilované vody a 30 ml 1M kyseliny sírové.
- Sestavte si aparaturu pro zahřívání pod zpětným chladičem s topným hnízdem, na baňku se vzorkem připojte chladič a zvolna zahřívejte po dobu 60 minut tak, aby směs mírně vřela.
- Po uplynutí předepsané doby záhřevu odstavte topné hnízdo a směs v baňce ochlaďte na laboratorní teplotu pomocí lázně se studenou vodou.
- Obsah varné baňky zfiltrujte na hladkém filtru a filtrát jímejte do odměrné baňky o objemu 100,0 ml. Baňku a filtr několikrát opláchněte destilovanou vodou, aby došlo ke kvantitativnímu převedení vzorku do odměrné baňky.
- Obsah odměrné baňky doplňte destilovanou vodou po značku. Vzorek řádně homogenizujte.

Stanovení obsahu paracetamolu cerimetrickou titrací

- Sestavte si titrační aparaturu a byretu si naplňte 0,05M odměrným roztokem síranu ceričitého.
- Z připraveného roztoku vzorku odpipetujte 10,00ml alikvotní podíl do titrační baňky, přidejte přibližně 40 ml destilované vody a přibližně 40 g drceného ledu.
- Obsah baňky okyselte 15 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové a přidejte 5 kapek indikátoru ferroinu.
- Směs v baňce titrujte odměrným roztokem síranu ceričitého z oranžového do modrého zbarvení.
- Titraci proveďte nejméně 3× a spotřeby si zaznamenejte.
- Odpady ze stanovení můžete likvidovat po řádném naředění do výlevky.



Vyhodnocení a otázky (vypracujte do pracovního listu)

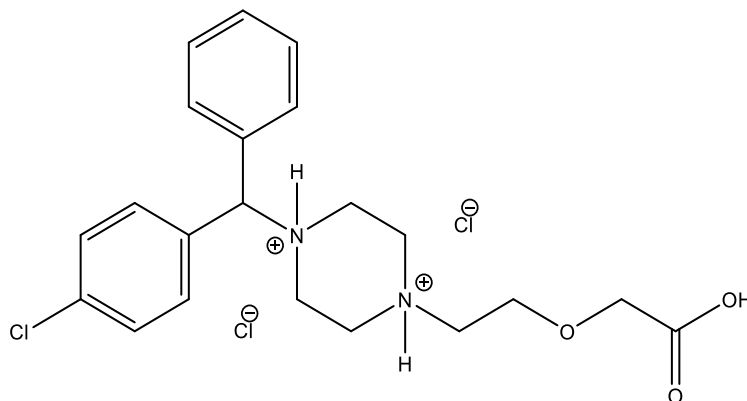
- 1) Do pracovního listu uveďte přesnou hmotnost tří tablet Paralenu®, navážku vzorku pro stanovení a rovněž přesnou koncentraci odměrného roztoku ceričité soli.
- 2) Do tabulky v pracovním listu uveďte jednotlivé spotřeby odměrného roztoku ceričité soli a zapište přijatou hodnotu spotřeby ceričité soli.
- 3) Vypočítejte hmotnostní zlomek paracetamolu v naváženém vzorku.
- 4) Vypočítejte průměrný obsah (v mg) paracetamolu v jedné tabletě Paralenu.
- 5) Ferroin je redoxní indikátor. Objasněte jeho funkci při indikaci bodu ekvivalence a zapište příslušnou redoxní reakci, která je zodpovědná za barevnou změnu tohoto indikátoru.
- 6) Nakreslete strukturní elektronové vzorce *p*-aminofenolu a *p*-benzochinon-monoiminu. Uveďte oxidační číslo atomů uhlíku, které nesou hydroxyskupinu a aminoskupinu v *p*-aminofenolu a také v *p*-benzochinon-monoiminu.
- 7) Jak byste správně připravili 500 ml odměrného roztoku 0,05M síranu ceričitého v 1M kyselině sírové? Popište celý postup včetně navážek a objemů jednotlivých chemikálií (tj. pevného síranu ceričitého a 98% kyseliny sírové). Potřebné hodnoty k výpočtu dohledejte v tabulkách.
- 8) Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.



Úloha 3 Stanovení cetirizin-dihydrochloridu v lékové formě

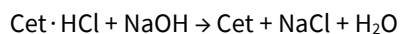
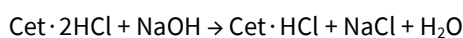
11 bodů

Cetirizin dihydrochlorid ($C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, $M = 461,81 \text{ g mol}^{-1}$) je hojně využívaným antihistaminikem druhé generace, které se hojně perorálně využívá k léčbě senné rýmy, alergických otoků a kopřivky. Kontrola čistoty těchto farmaceutických preparátů má zvláštní význam v klinické praxi.



cetirizin dihydrochlorid (Cet·2 HCl)

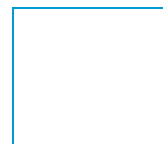
Samotné stanovení cetirizin dihydrochloridu se provádí standardně jako alkalimetrická titrace s pH-indikací bodu ekvivalence. Během této titrace dochází k neutralizaci dvou ekvivalentů HCl v cetirizin dihydrochloridu:



Vzhledem k mírně rozdílné bazicitě tak lze při potenciometrickém stanovení pozorovat na titrační křivce dva inflexní body. Lékopisný postup doporučuje odečítat bod ekvivalence pro úplnou neutralizaci obou ekvivalentů HCl, tedy druhý inflexní bod na titrační křivce.

Pomůcky

- lihový fix a tužka
- stříčka s destilovanou vodou
- držák na byretu
- byreta 25 ml
- předvážky s přesností 0,01 g
- lžička
- lodička na vážení
- kádinka 150 ml (2×)
- odměrný válec 100 ml
- magnetické míchadlo
- odměrný válec 100 ml
- papírové utěrky
- křížová svorka (2×)
- držák na elektrodu
- malá nálevka na doplnění byrety
- analytické váhy
- špachtle
- třecí miska s tloučkem
- kádinka 250 ml (2×)
- magnetická míchačka
- pH-metr s měrnou pH-elektrodou
- notebook/PC s tabulkovým procesorem



Chemikálie

- tablety léčivého přípravku s deklarovaným obsahem 10 mg cetirizin dihydrochloridu (Cetirizin Dr. Max[®], Zyrtec[®] apod.)
- směs aceton – voda (7:3 obj.)
- hydroxid sodný NaOH 0,02M odměrný roztok (přesná koncentrace je uvedena na zásobní lahvi)
- destilovaná voda

Chemikálie	H-věty
cetirizin dihydrochlorid	H302 Zdraví škodlivý při požití.
	H317 Může vyvolat alergickou kožní reakci.
	H332 Zdraví škodlivý při vdechování.
	H360 Může poškodit reprodukční schopnost nebo plod v těle matky.
aceton-voda (7:3 obj.)	H225 Vysoce hořlavá kapalina a páry.
	H319 Způsobuje vážné podráždění očí.
	H336 Může způsobit ospalost nebo závratě.
hydroxid sodný 0,02M	H290 Může být korozivní pro kovy.
	H315 Dráždí kůži.
	H319 Způsobuje vážné podráždění očí.

Pracovní postup

- Na analytických vahách si zvažte šest tablet léčiva s obsahem cetirizin dihydrochloridu.
- V čisté třecí misce rozdrťte zvažené tablety.
- Do kádinky o objemu 250 ml opatřené magnetickým míchadlem si odvažte diferenčně přesně přibližně 0,5 g rozdrčených tablet.
- K práškovému vzorku v kádince přidejte přibližně 100 ml směsi aceton – voda (7:3 obj.) a vzorek míchejte na magnetické míchačce přibližně 10 minut.
- Během doby, co se vzorek míchá, si připravte byretu a naplňte ji 0,02M roztokem hydroxidu sodného.
- Do kádinky se vzorkem umístěte měrnou elektrodu pH-metru (měrná část elektrody musí být zcela ponořená v měřeném roztoku).
- Zapněte pH-metr a začněte zaznamenávat hodnoty pH. Po celou dobu titrace ponechte roztok míchat na míchačce.
- Roztok vzorku v kádince titrujte 0,02M odměrným roztokem NaOH po krocích 0,5 ml až do dosažení druhého bodu ekvivalence. Nezapomeňte naměřit dostatečné množství hodnot po dosažení druhého bodu ekvivalence, aby bylo možné vyhodnotit titrační křivku.
- V průběhu titrace si po každém přidavku odměrného roztoku NaOH zaznamenávejte hodnotu pH roztoku.
- Titrační křivku vyhodnoťte, přijměte hodnotu spotřeby odměrného roztoku NaOH v bodu ekvivalence a v případě potřeby titraci opakujte.
- Odpady ze stanovení likvidujte do speciální nádoby.

Vyhodnocení a otázky (vypracujte do pracovního listu)

- 1) Do pracovního listu uveďte přesnou hmotnost šesti tablet léčiva s obsahem cetirizin dihydrochloridu, navážku vzorku pro stanovení a rovněž přesnou koncentraci odměrného roztoku hydroxidu sodného.
- 2) K pracovnímu listu přiložte vyhodnocenou titrační křivku včetně naměřených dat a uveďte přijatou hodnotu spotřeby odměrného roztoku hydroxidu sodného.
- 3) Vypočítejte hmotnostní zlomek cetirizin dihydrochloridu v naváženém vzorku.
- 4) Vypočítejte průměrný obsah cetirizin dihydrochloridu v jedné tabletě léčivého přípravku.



- 5) **Cetirizin dihydrochlorid je formálně až trojsytná kyselina. Označte v molekule cetirizin dihydrochloridu všechny kyselé vodíky disociovatelné ve vodném roztoku.**
- 6) **Z jakého důvodu se neprovádí titrace cetirizin dihydrochloridu až do třetího disociačního stupně?**
- 7) **Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.**

PRACOVNÍ LIST**40 BODŮ****Úloha 1 Syntéza paracetamolu****16 bodů**

1) Uveďte přesnou navážku a přesný objem použitého acetanhydridu, které jste použili pro syntézu.

Přesná navážka *p*-aminofenolu: _____

Přesný objem použitého acetanhydridu: _____

2) Vypočítejte teoretický výtěžek produktu. (Nápověda: Nezapomeňte na kontrolu limitujícího reaktantu.)

Výpočty:

Teoretický výtěžek paracetamolu:

body:

3) Zapište praktický výtěžek a stanovte procentuální výtěžek vašeho produktu.

Praktický výtěžek:

Procentuální výtěžek:

body:

4) Popište vlastnosti produktu (barva, skupenství, zápach).

Popis produktu:	body:

5) Vyhodnoťte TLC výchozí látky a produktu – počet skvrn, jejich retenční faktory a pravděpodobné složení. Vyjádřete se k čistotě produktu reakce. TLC přiložte k pracovnímu listu.

Vyhodnocení TLC:

Vzorek	Počet skvrn	R_F / 1 pro jednotlivé skvrny
standard <i>p</i> -aminofenolu		
standard paracetamolu		
připravený produkt		

Vyjádření k čistotě produktu reakce:

body:

6) Zapište naměřený bod tání vašeho produktu.

Naměřený bod tání:	body:

--

7) Chemickou rovnicí popište, jak reaguje acetanhydrid s vodou.

Rovnice:
body:

8) Vysvětlete, proč funguje bezvodý síran hořečnatý jako sušidlo.

Vysvětlení:
body:

9) Objasněte důvod odpaření ethyl-acetátu během izolace paracetamolu.

Objasnění:
body:

10) Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.

Seznam prohřešků proti správné laboratorní praxi (vyplní organizátor/dozor v laboratoři) včetně příslušné bodové ztráty.
body:

**Úloha 2 Stanovení paracetamolu v lékové formě****13 bodů**

- 1) Uveďte přesnou hmotnost tří tablet Paralenu®, navážku vzorku pro stanovení a rovněž přesnou koncentraci odměrného roztoku ceričité soli.

Přesná hmotnost tří tablet Paralenu: _____

Přesná navážka vzorku pro stanovení: _____

Přesná koncentrace odměrného roztoku ceričité soli: _____

- 2) Uveďte jednotlivé spotřeby odměrného roztoku ceričité soli a zapište přijatou hodnotu spotřeby ceričité soli.

Spotřeby odměrného roztoku ceričité soli:

V_1 (Ce ⁴⁺) / ml	V_2 (Ce ⁴⁺) / ml	V_3 (Ce ⁴⁺) / ml	V_4 (Ce ⁴⁺) / ml	$V_{\text{přijátá}}$ (Ce ⁴⁺) / ml

body:

- 3) Vypočítejte hmotnostní zlomek paracetamolu v naváženém vzorku.

Výpočty:

$w(\text{paracetamol}) =$

body:



4) Vypočítejte průměrný obsah paracetamolu (v mg) v jedné tabletě Paralenu®.

Výpočty:
$m(\text{paracetamol}) =$
body:

5) Ferroin je redoxní indikátor. Objasněte jeho funkci při indikaci bodu ekvivalence a запиšte příslušnou redoxní reakci, která je zodpovědná za barevnou změnu tohoto indikátoru.

Objasnění funkce:
Redoxní reakce:
body:

6) Nakreslete strukturní elektronové vzorce *p*-aminofenolu a *p*-benzochinon-monoiminu. Uvedte oxidační číslo atomů uhlíku, které nesou hydroxyskupinu a aminoskupinu v *p*-aminofenolu a také v *p*-benzochinon-monoiminu.

Strukturní elektronové vzorce s oxidačními čísly:
body:



- 7) Jak byste správně připravili 500 ml odměrného roztoku 0,05M síranu ceričitého v 1M kyselině sírové? Popište celý postup včetně navážek a objemů jednotlivých chemikálií (tj. pevného síranu ceričitého a 98% kyseliny sírové). Potřebné hodnoty k výpočtu dohledejte v tabulkách.

Potřebné hodnoty:

Výpočty:

$$m(\text{Ce}(\text{SO}_4)_2) =$$

$$V(\text{H}_2\text{SO}_4, 98\%) =$$

Pracovní postup (heslovitě):

body:

--

8) Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.

Seznam prohřešků proti správné laboratorní praxi (vyplní organizátor/dozor v laboratoři) včetně příslušné bodové ztráty.

body:

**Úloha 3 Stanovení cetirizin-dihydrochloridu v lékové formě****11 bodů**

- 1) Uveďte přesnou hmotnost šesti tablet léčiva s obsahem cetirizin dihydrochloridu, navážku vzorku pro stanovení a rovněž přesnou koncentraci odměrného roztoku hydroxidu sodného.

Přesná hmotnost šesti tablet s obsahem Cet · 2HCl: _____

Přesná navážka vzorku pro stanovení: _____

Přesná koncentrace odměrného roztoku NaOH: _____

- 2) Přiložte vyhodnocenou titrační křivku včetně naměřených dat a uveďte přijatou hodnotu spotřeby odměrného roztoku hydroxidu sodného.

$V_{\text{přijata}}(\text{NaOH}) =$	body:
-------------------------------------	--------------

- 3) Vypočítejte hmotnostní zlomek cetirizin dihydrochloridu v naváženém vzorku.

Výpočty:	
$w(\text{Cet} \cdot 2\text{HCl}) =$	body:



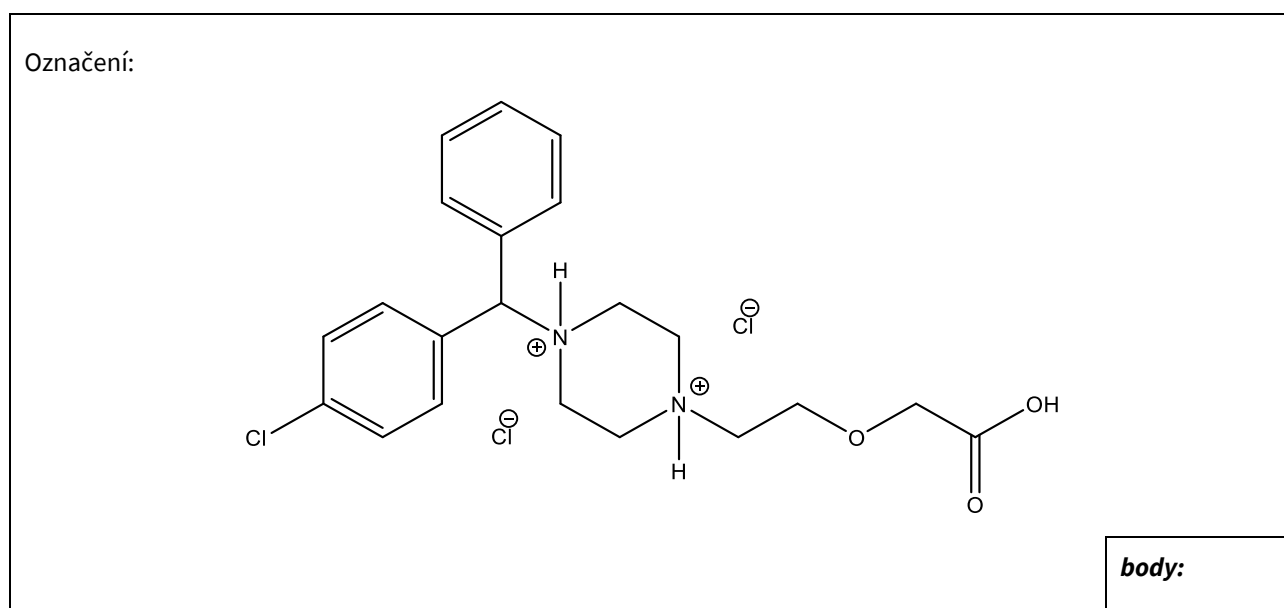
4) Vypočítejte průměrný obsah cetirizin dihydrochloridu v jedné tabletě léčivého přípravku.

Výpočty:

$m(\text{Cet} \cdot 2\text{HCl}) =$

body:

5) Cetirizin dihydrochlorid je formálně až trojsytná kyselina. Označte v molekule cetirizin dihydrochloridu všechny kyselé vodíky disociovatelné ve vodném roztoku.



6) Z jakého důvodu se neprovádí titrace cetirizin dihydrochloridu až do třetího disociačního stupně?

Zdůvodnění:

body:

--

7) Hodnocena je i správná laboratorní technika a bezpečná práce v chemické laboratoři.

Seznam prohřešků proti správné laboratorní praxi (vyplní organizátor/dozor v laboratoři) včetně příslušné bodové ztráty.

body: