

# МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

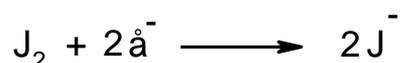
## ЛЕКЦИЯ № 1

### ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VII ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

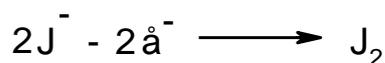
#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ VII ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

Из галогенов в молекулярном состоянии в медицинской практике применяется только йод. Широкое применение находят соли галогеноводородных кислот (галиды): хлориды, бромиды, йодиды калия и натрия, в которых галоген находится в степени окисления -1. Из солей кислородсодержащих кислот применяются гипохлориты, в которых галоген находится в степени окисления +1.

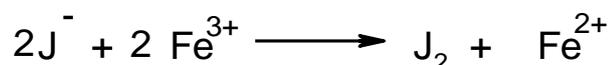
Галогены в молекулярном состоянии являются окислителями, например:



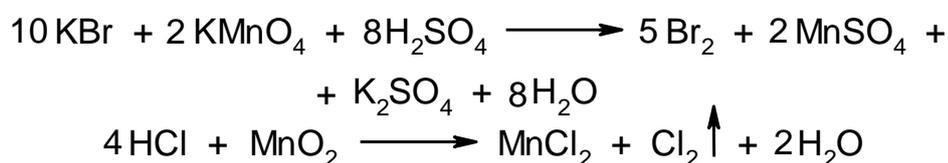
Окислительные свойства галогенов уменьшаются от фтора к йоду. Окислительные свойства йода используются в анализе его и его препаратов. Галиды (галогениды) являются восстановителями:



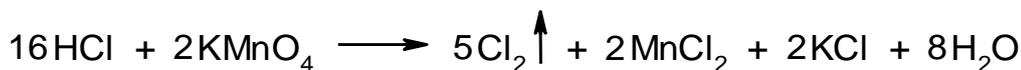
Легче всего отдает электрон йодид-ион, т.е. в сравнении с другими галидами (хлоридами, бромидами) - это более сильный восстановитель. Это его свойство используется при анализе хлоридов, бромидов и йодидов в смеси, а также в анализе чистоты, когда примесь одного галида приходится обнаруживать в присутствии другого, являющегося лекарственным средством. Так, примесь йодидов в калия бромиде можно определить по реакции с хлоридом железа (III), который, являясь слабым окислителем, вступает в реакцию с калия бромидом, а реагирует с более сильным восстановителем - калия йодидом.



Молекулярные бром и хлор из соответствующих галидов вытесняются более сильными окислителями:



Хлор из хлоридов можно выделить перманганатом калия при  $\text{pH} < 1,0$ :



## ХЛОРИДЫ НАТРИЯ И КАЛИЯ

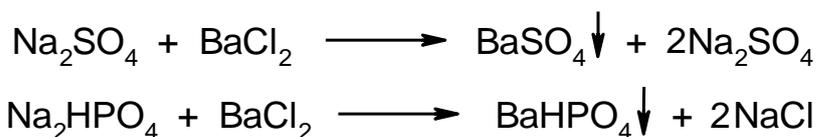
### NaCl, KCl

Хлориды натрия и калия являются ионными веществами, хорошо растворимыми в воде. При растворении они образуют катион металла и хлорид-ион. Водные растворы имеют нейтральную реакцию, как соли, образованные сильной кислотой и сильным основанием. Химические свойства обусловлены наличием соответствующих катионов и анионов.

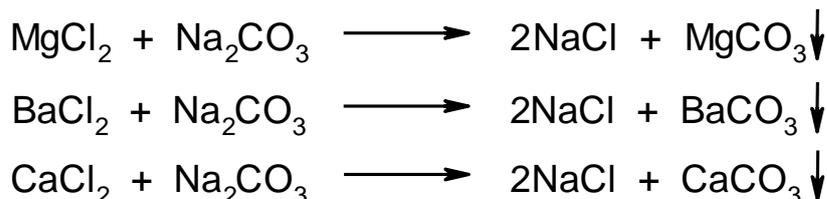
## Получение

### Натрия хлорид:

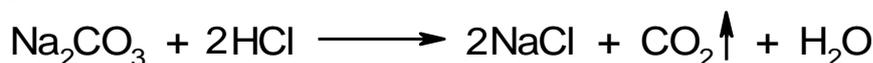
Натрия хлорид - единственный галогенид из этой группы препаратов, который широко распространен в природе в виде массивных отложений каменной соли. Она и является основным источником для получения препарата. Водно-солевые растворы сначала очищают от примесей. Очистку производят последовательно. Вначале очищают от сульфатов и фосфатов, обрабатывая хлоридом бария:



Раствор натрия хлорида отделяют от осадка декантацией нагревают и обрабатывают карбонатом натрия для осаждения солей кальция, магния и бария:



Раствор вновь декантируют и нейтрализуют соляной кислотой до удаления карбонатов:



Затем раствор упаривают до начала кристаллизации. Кристаллы отфильтровывают и высушивают при 200 °С.

Для получения более чистого натрия хлорида его перекристаллизовывают из соляной кислоты, в которой он плохо растворим, а примеси растворимы хорошо.

## Калия хлорид:

Источники получения калия хлорида - минерал сильвинит  $KCl \cdot NaCl$  или карналлит  $KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ . Из них выделяют калия хлорид методом флотации, а затем очищают аналогично натрия хлориду.

## Подлинность

### Реакции на ионы натрия:

#### 1. *Окрашивание пламени:*

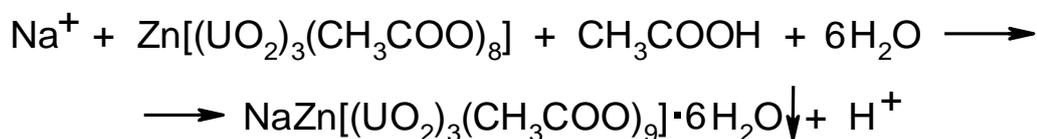
Соль натрия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

#### Методика:

*Сделать петлю из тонкой медной проволоки и прокалить; обмакнуть петлю в раствор или кристаллы соли натрия и внести в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в жёлтый цвет.*

#### 2. *Реакция с цинкауранилацетатом :*

Соли натрия образуют желтый кристаллический осадок с цинка уранил ацетатом в разбавленной уксусной кислоте, который не растворим в уксусной кислоте

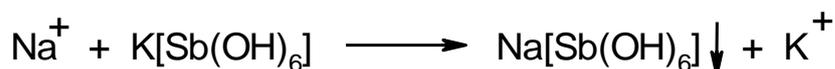


#### Методика:

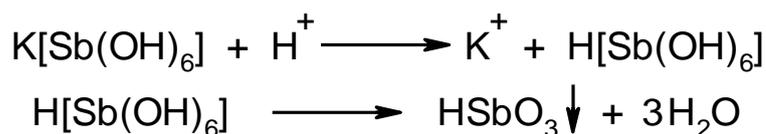
*1 мл раствора соли натрия (0,01 - 0,03 г иона натрия) подкисляют разведенной уксусной кислотой, если необходимо, фильтруют, затем прибавляют 0,5 мл раствора цинкауранилацетата; образуется желтый кристаллический осадок.*

#### 3. *Реакция с антимоном калия.*

Гексагидроксостибат-ион в строго нейтральной среде образует с ионами натрия белый кристаллический осадок гексагидроксостибата натрия:



В щелочной среде осадок не образуется, в кислой - образуется осадок сурьмяной кислоты:



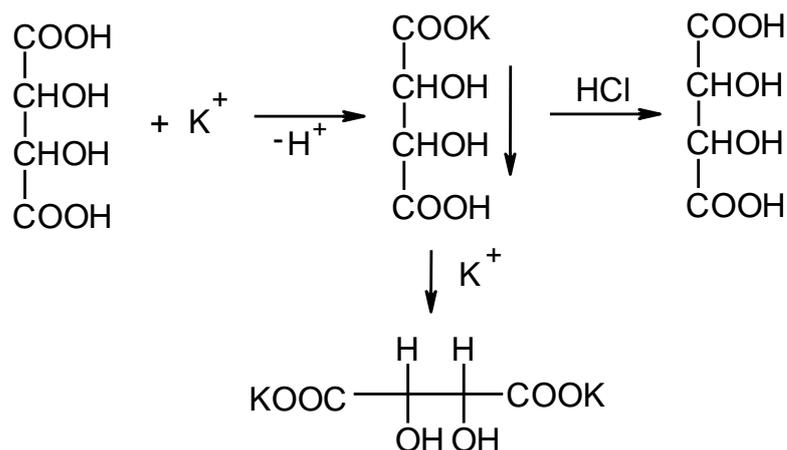
## Реакции на ионы калия:

### 1. *Окрашивание пламени:*

Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет, а если рассматривать его через фиолетовое стекло - в пурпурно-красный.

### 2. *Реакция с винной кислотой:*

Соли калия взаимодействуют с раствором винной кислоты образуя белый кристаллический осадок кислой соли - гидротартрата калия. Средняя соль легко растворима в воде, поэтому при добавлении к осадку кислой соли избытка ионов калия - осадок растворяется. Осадок растворим и в минеральных кислотах и в растворах едких щелочей. Однако в уксусной кислоте осадок кислой калиевой соли - нерастворим. Образованию осадка способствует охлаждение реакционной смеси, встряхивание и потирание стеклянной палочкой о стенки пробирки:



### Методика:

К 2 мл раствора соли калия (0,01 - 0,02 г иона калия) прибавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора ацетата натрия, 0,5 мл 95 % спирта и встряхивают. Постепенно образуется белый осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

### 3. *Реакция с кобальтонитритом натрия:*

Ионы калия образуют нерастворимую двойную комплексную соль гексонитрокобальтата калия-натрия. Реакцию проводят в слабокислой среде. При потирании стеклянной палочкой о стенки сосуда выпадает желтый

кристаллический осадок двойной соли гексанитрокобальтита калия-натрия. Определению мешают соли аммония, которые необходимо предварительно удалить:



Методика:

К 2 мл раствора соли калия, предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 0,5 мл раствора кобальтонитрита натрия – образуется желтый кристаллический осадок.

### 3. Реакция с тетрафенилборатом натрия:

Соли калия реагируют с тетрафенилборатом натрия с образованием мелко-кристаллического объемного осадка, нерастворимого в минеральных кислотах. Эта реакция идет в присутствии многих других катионов и анионов:

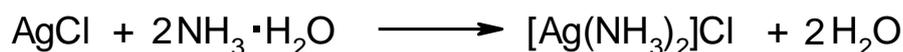
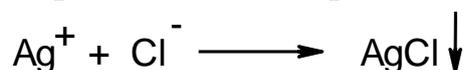


Поскольку ионы натрия и калия являются антагонистами по физиологическому действию, в натрия хлориде определяют примесь ионов калия с винной кислотой, а в калия хлориде – примесь ионов натрия по изменению окраски пламени.

## Реакции на хлорид-ионы:

### 4. Образование хлорида серебра:

Хлориды с раствором нитрата серебра образуют белый творожистый осадок хлорида серебра, нерастворимый в азотной кислоте но растворимый в растворе аммиака и карбоната аммония:



Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка хлорида серебра проводят после отделения осадка и промывания его водой.

Методика:

К 1 мл раствора соли хлорида (около 0,002-0,003 г иона хлорида) прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый

*осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте, который растворяется в растворе аммиака.*

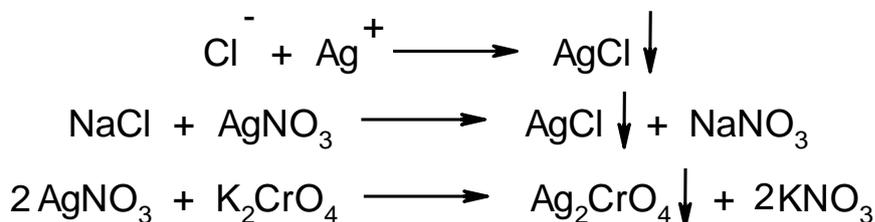
## Количественное определение

Количественное определение хлоридов щелочных металлов определяют осадительным титрованием. Метод осадительного титрования основан на реакции образования осадка практически нерастворимого хлорида серебра. Этот осадок выпадает быстро, без образования насыщенных растворов. К методам осадительного титрования хлоридов относят аргентометрическое (прямое и обратное) и меркурометрическое титрование.

### Аргентометрическое титрование.

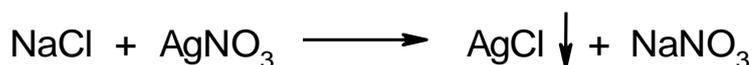
#### **1. Метод Мора (прямое титрование):**

Метод основан на реакции осаждения ионов хлора  $\text{Cl}^-$  катионами серебра. В качестве рабочего раствора применяют нитрат серебра. Индикатор метода Мора – хромат калия.

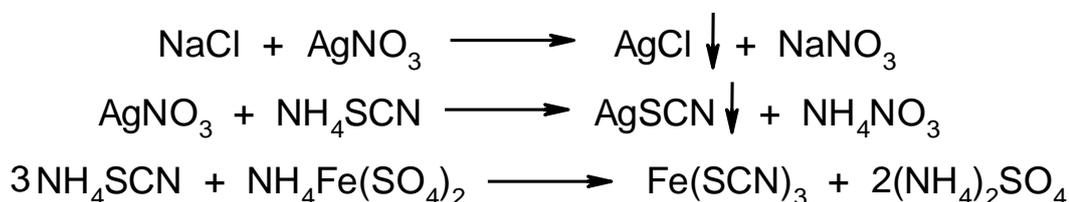


#### **2. Метод Фольгарда (тиоцианатометрическое титрование) (способ обратного титрования):**

Суть метода заключается в том, что к исследуемому раствору хлорида щелочного металла приливают избыток титрованного раствора нитрата серебра.



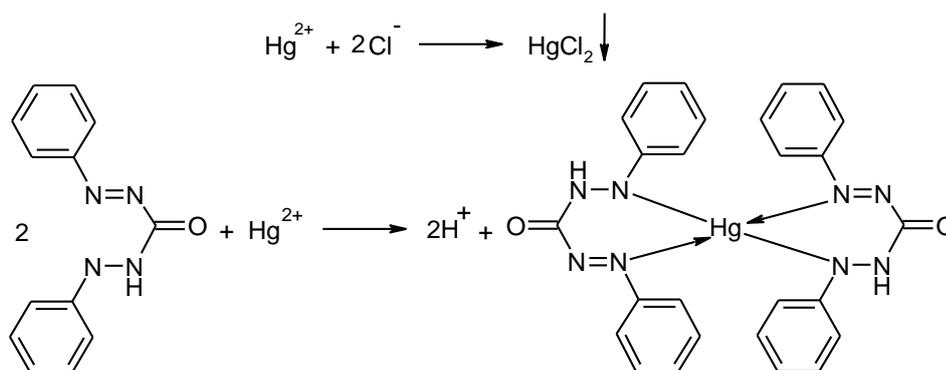
Избыточное количество рабочего раствора нитрата серебра оттитровывается вторым рабочим раствором тиоцианатом аммония. Индикатор метода Фольгарда - насыщенный раствор железомонийных квасцов  $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ . В точке эквивалентности малейший избыток тиоцианата аммония вызывает образование кроваво-красного тиоцианата железа:



Количество нитрата серебра, пошедшего на титрование хлорида щелочного металла вычисляют по разнице.

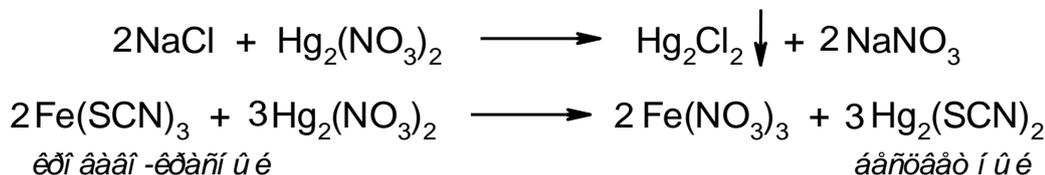
## Меркуриметрическое титрование

Метод основан на образовании малодиссоциирующих соединений ртути (II). Рабочий раствор – нитрат ртути  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  осаждает хлорид-ионы. В точке эквивалентности лишняя капля рабочего раствора взаимодействует с индикатором дифенилкарбазидом с образованием комплекса сиреневого цвета:



## Меркурометрическое титрование

Данный метод отличается от меркуриметрии рабочим раствором; метод основан на образовании малодиссоциирующих соединений ртути (I). Рабочий раствор – нитрат ртути (I)  $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$  осаждает хлорид-ионы. В точке эквивалентности лишняя капля рабочего раствора взаимодействует с индикатором тиоцианатом железа, имеющего кроваво-красную окраску, с образованием тиоцианата ртути (I), не имеющего окраски:



## Хранение

Натрия и калия хлориды хранят в сухом месте в плотно-укупоренных склянках.

## Применение

Натрия хлорид содержится в крови и тканевых жидкостях организма. Концентрация в крови его составляет 0,5 %. Основная роль натрия хлорида - обеспечить постоянство осмотического давления. Натрий является внеклеточным ионом, а калий – внутриклеточным ионом. Калия хлорид

применяется при нарушении сердечного ритма, особенно при интоксикации сердечными гликозидами, что связано с обеднением клеток миокарда ионами калия. Кроме того калия хлорид применяется при гипокалиемии, которая возникает при длительном приеме диуретиков.

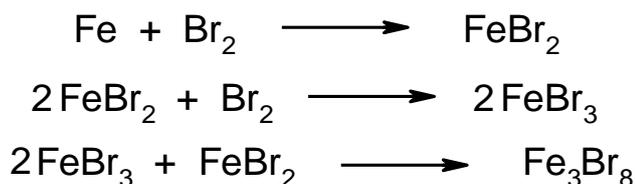
## **БРОМИДЫ НАТРИЯ И КАЛИЯ**

**NaBr, KBr**

### Получение

#### **I способ:**

Железные стружки обрабатывают водой и добавляют бром, к образовавшемуся бромиду железа (II) добавляют еще брома до образования смешанной соли:



Бромид железа (II) и (III) имеет состав  $\text{FeBr}_2 \cdot 2\text{FeBr}_3$ . Далее бромид закисно-окисного железа упаривают и добавляют раствор карбоната натрия:



Гидроксиды железа (II) и (III) отфильтровывают, фильтрат подкисляют бромоводородной кислотой и упаривают до начала кристаллизации. Натрия бромид кристаллизуется в виде дигидрата  $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , который сушится при 110 - 130 °С до образования безводной соли.

#### **II способ:**

Широко применяется метод получения бромидов, основанный на взаимодействии брома с гидроксидом или карбонатом натрия в присутствии восстановителей (формиата натрия):

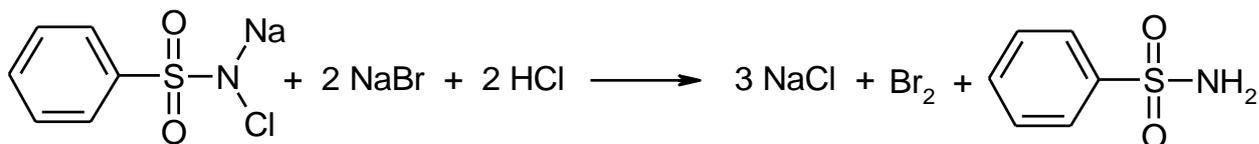


Бромиды натрия и калия белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде. Натрия бромид гигроскопичен. Степень увлажнения его регламентируется путем определения потери в массе при высушивании (не более 4 %). Реакция среды водных растворов нейтральна. Для идентификации применяются реакции на катионы и анионы.

### **Реакции на бромид-ионы:**

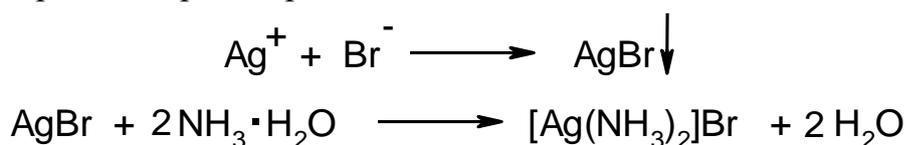
#### **1. Окисление до свободного брома.**

Бромиды идентифицируют по реакции выделения брома окислительно-восстановительной реакции между бромидом и хлорамином в кислой среде. Выделяющийся в результате реакции бром, извлекают хлороформом, в котором он растворим лучше, чем в воде, окрашивая его в желто-бурый цвет:



## 2. Образование бромидов серебра.

Растворы бромидов с раствором нитрата серебра образуют бело-желтый творожистый осадок бромида серебра, нерастворимый в азотной кислоте и трудно растворимый в растворе аммиака:



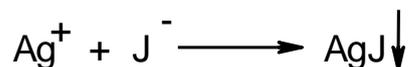
## Определение примесей

*Примесь йодидов в натрия и калия бромиде:*

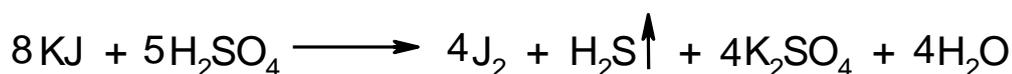
- ✓ Примесь йодидов в натрия и калия бромиде открывается с раствором хлорида железа (III): йодиды являются восстановителями. Слабые окислители выделяют из йодидов йод, обнаруживаемый по характерному цвету и по посинению раствора крахмала.



- ✓ Растворы йодидов с раствором нитрата серебра образуют желтый творожистый осадок йодида серебра, нерастворимый в азотной кислоте и нерастворимый в растворе аммиака:



- ✓ Концентрированная серная кислота разлагает йодиды даже на холоду. Йодид легко окисляется до свободного йода:



## Количественное определение

Количественное определение бромидов щелочных металлов определяют осадительным титрованием аналогично хлоридам

## Хранение

Натрия и калия бромиды хранят в сухом месте в плотно-укупоренных склянках.

## Применение

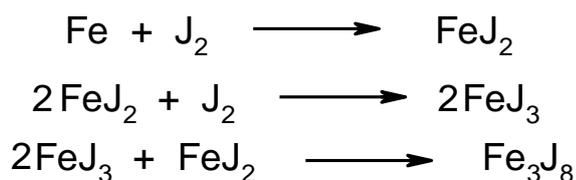
Успокаивающее действие препаратов брома основано на их способности усиливать процессы торможения в коре головного мозга. Бромиды могут восстанавливать равновесие между процессами возбуждения и торможения, особенно при повышенной возбудимости центральной нервной системы. Поэтому бромиды находят применение при неврастении, повышенной раздражительности.

## ЙОДИДЫ КАЛИЯ И НАТРИЯ NaJ, KJ

### Получение

Йодиды получают также как и бромиды.

Железные стружки обрабатывают водой и добавляют йод, к образовавшемуся йодиду железа (II) добавляют еще йода до образования смешанной соли:



Йодид железа (II) и (III) имеет состав  $\text{FeJ}_2$  2  $\text{FeJ}_3$ . Далее йодида закисноокисного железа упаривают и добавляют раствор карбоната натрия:



Гидроксиды железа (II) и (III) отфильтровывают, фильтрат подкисляют йодоводородной кислотой и упаривают до начала кристаллизации.

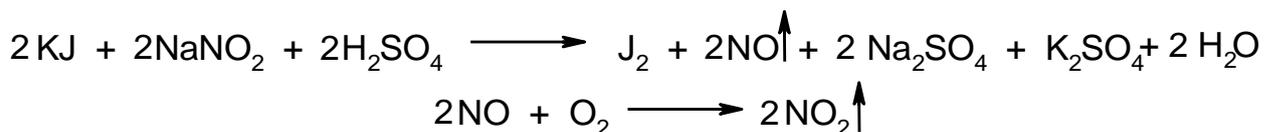
Широко применяется метод получения йодидов, основанный на взаимодействии йода с гидроксидом или карбонатом натрия в присутствии восстановителей (формиата натрия) (реакцию см. выше)

### Реакции на йодид-ионы:

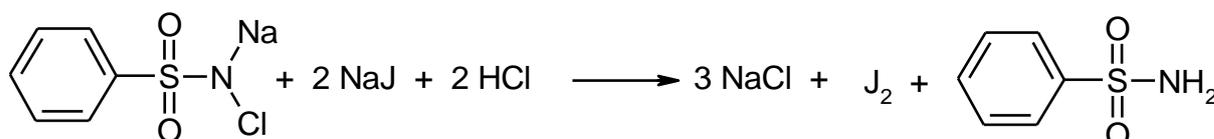
#### 1. Окисление до молекулярного иода.

- ✓ Йодиды являются восстановителями. Слабые окислители выделяют из йодидов йод, обнаруживаемый по характерному цвету и по посинению раствора крахмала. Сильные окислители могут окислить выделяющийся йод

до бесцветных йодатов, поэтому большое значение имеет выбор окислителя и его концентрация. ГФ рекомендует использовать раствор хлорида железа (III) или нитрита натрия. Йод извлекается в несмешивающийся с водой хлороформ, в котором он имеет фиолетовую окраску. Реакцию с раствором нитрита натрия следует проводить под тягой (выделение оксидов азота).

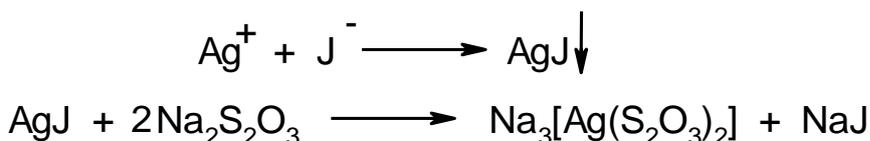


- ✓ Йодиды идентифицируют по реакции выделения йода окислительно-восстановительной реакции между йодидом и хлорамином в кислой среде. Выделяющийся в результате реакции йод, извлекают хлороформом, в котором он растворим лучше, чем в воде, окрашивая его в розово-сиреневый цвет



## 2. Образование йодида серебра.

Растворы йодидов с раствором нитрата серебра дают желтый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте и растворе аммиака, но легко растворимый в растворе тиосульфата натрия:

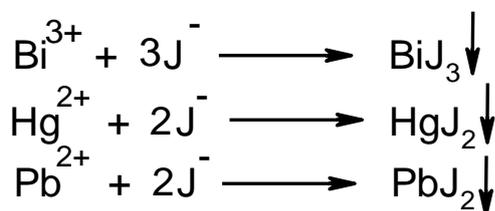


## 3. Окисление серной кислотой.

При нагревании 0,1 г препарата с 1 мл концентрированной серной кислоты выделяются фиолетовые пары йода (реакцию см. выше).

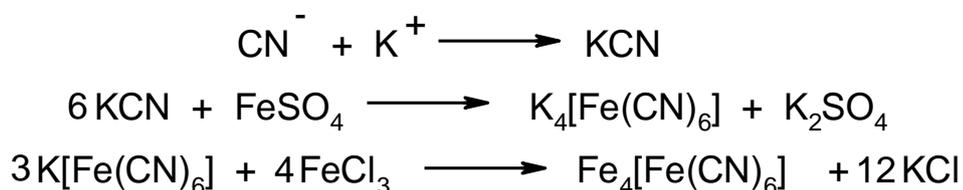
## 4. Образование йодидов висмута, ртути и свинца.

Йодид-ион осаждается ионами металлов: висмута, свинца и ртути (II). Йодиды висмута и ртути - осадки белого цвета. С ионом свинца йодид-ион образует желтый осадок. Если осадок йодида свинца растворить при нагревании, а затем охладить, то он снова выделяется в виде блестящих золотистых чешуек.

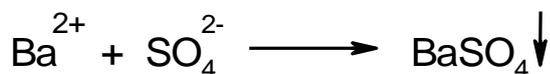


## Доброкачество

- ✓ Не допускается изменение йодидов при хранении под действием кислорода воздуха. В йодидах регламентируется ряд примесей, которые могут быть полупродуктами синтеза. Недопустимая примесь цианидов, которые устанавливаются по отрицательной реакции образования берлинской лазури:



- ✓ Примесь ионов бария устанавливается по отрицательной реакции образования сульфата бария:



- ✓ Отсутствие тиосульфата и сульфита определяется по синему окрашиванию от прибавления к раствору йодида крахмала и йода. Тиосульфат натрия образует с йодом бесцветное соединение:

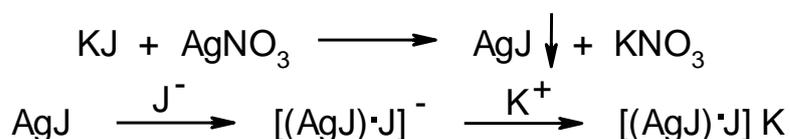


## Количественное определение

### Аргентометрическое титрование.

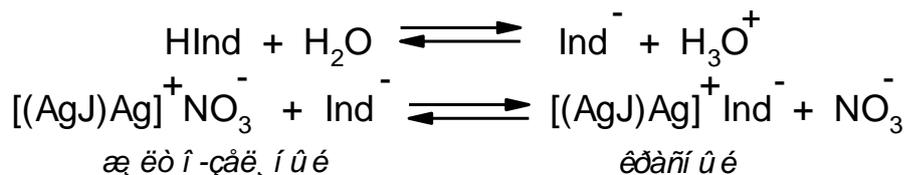
#### *1. Метод Фаянса (прямое титрование):*

Количественное определение йодидов используется прямое титрование раствором  $\text{AgNO}_3$  с применением адсорбционных индикаторов. Суть метода заключается в том, что при титровании йодида (например калия йодида) рабочим раствором нитрата серебра образуется осадок йодида серебра, который адсорбирует на своей поверхности одноимённые с осадком ионы  $\text{I}^-$ , находящиеся в избытке в растворе, а затем противоионы  $\text{K}^+$  с образованием коллоидной частицы:



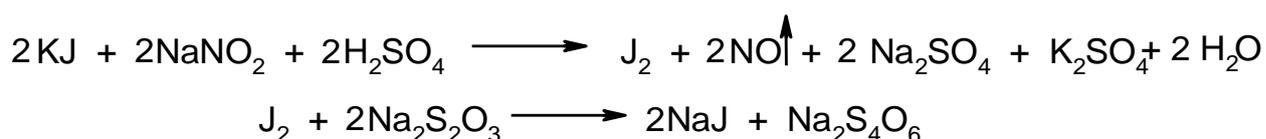
Лишняя капля рабочего раствора  $\text{AgNO}_3$  приводит к образованию коллоидной частицы  $[(\text{AgJ})\text{Ag}]^+(\text{NO}_3)^-$ , которая взаимодействует (рН 6,5-10,3) с

анионами индикатора флюоресцеина, который является слабой кислотой; при этом меняется окраска раствора:



## 2. Йодометрическое титрование (после окисления):

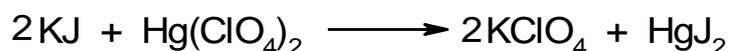
При окислении йодидов нитритом натрия выделяется молекулярный йод. Его можно оттитровать тиосульфатом натрия. Это количественное определение йодидов можно проводить в присутствии хлоридов, бромидов и различных восстановителей.



Индикатором служит крахмал; в точке эквивалентности синяя окраска раствора (комплекс йода с крахмалом) обесцвечивается.

## Меркуриметрическое титрование

Существует прямое меркуриметрическое титрование йодидов. Рабочим раствором является 0,005 N раствор перхлората ртути (II). Раствор перхлората устойчив при хранении. Титрование ведут в водно-спиртовой среде (чтобы исключить выпадение осадка дийодида ртути  $\text{HgJ}_2$ ).



В точке эквивалентности лишняя капля рабочего раствора взаимодействует с индикатором дифенилкарбазидом с образованием комплекса сиреневого цвета (см. К.О. хлоридов).

## Хранение

Натрия и калия йодиды хранят в сухом месте в плотно-укупоренных склянках. Йодиды легко окисляются, поэтому хранить их надо в склянках оранжевого стекла, предохраняя от действия света.

## Применение

Применяются йодиды как носители йода при гипертиреозе, эндемическом зобе. Если пища и вода не содержат достаточного количества йода, как это бывает в некоторых горных местностях, у местного населения появляется заболевание - кретинизм или зоб.